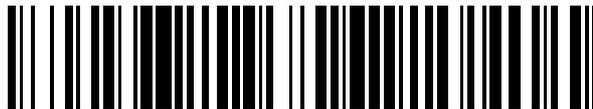


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 478**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7012 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01919291 .3**
96 Fecha de presentación: **16.02.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1267891**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **CARBOHIDRATOS ANTIADHESIVOS.**

30 Prioridad:
16.02.2000 DE 10006989

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2011

73 Titular/es:
**N.V. NUTRICIA
STATIONSSTRAAT 186
2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:
**STAHL, Bernd y
BOEHM, Günther**

74 Agente: **Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 370 478 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

Carbohidratos antiadhesivos

- 5 [0001] La invención se refiere a un preparado farmacéutico o dietético, que contiene varios carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido ursónico en uno de sus extremos, y a la utilización de este preparado para la fabricación de un producto dietético o farmacéutico contra diferentes estados de enfermedad según las reivindicaciones 1-13.
- 10 [0002] La adhesión tanto de organismos patógenos como también de sustancias que dañan las células en la superficie de las células de mamífero es el primer paso y una condición previa indispensable para una infección o deterioro de la célula. La interacción entre los patógenos y las células se lleva a cabo mediante una relación ligando-receptor, que es con esto, un factor de virulencia o toxicidad importante de los patógenos. Como patógenos han de entenderse al menos bacterias, virus, hongos, parásitos unicelulares y pluricelulares, toxinas y cationes de metales pesados. En esta relación ligando-receptor, las glicoestructuras desempeñan un papel importante.
- 15 [0003] Una posibilidad para al menos reducir o impedir completamente esta relación ligando-receptor, consiste en el bloqueo de los respectivos receptores en la superficie celular o en el ligando.
- 20 [0004] Utilizando sistemas de prueba específicos, se pudo demostrar que diferentes mezclas de carbohidratos reducen o impiden completamente la adhesión de, por ejemplo, microorganismos a la superficie celular, ver: Kunz, C.; Rudloff, S. Acta Paediatr. 1993, 82, 903-912. Se supone por tanto, que los carbohidratos eficaces poseen una analogía considerable con las estructuras del receptor o del ligando. En los estudios descritos se utilizaron numerosos carbohidratos, tanto de origen animal como de origen vegetal y también productos de hidrólisis de polisacáridos vegetales.
- 25 [0005] La composición y estructura de los carbohidratos existentes en la naturaleza y de los carbohidratos de la leche humana, por ejemplo, son muy complejas. Lo mismo es también válido para los carbohidratos de origen vegetal o productos de hidrólisis de carbohidratos de origen vegetal. De ahí resulta que el efecto antiadhesivo constatado de los carbohidratos para patógenos en células de mamífero se llevó a cabo, por lo general, con mezclas de carbohidratos y no con estructuras individuales purificadas.
- 30 [0006] Se sabe, por ejemplo, que los extractos acuosos, así como los jugos de diferentes productos vegetales, son eficaces contra enfermedades en el tracto intestinal y urogenital producidas por gérmenes patógenos. En el documento PCT/EP 94/03006 (WO 95/07084) se describe que con una sopa de zanahorias, una tisana diurética, leche de coco etc., preparada de una determinada forma, la adherencia de los gérmenes patógenos a las células epiteliales del tracto gastrointestinal y urogenital se reduce considerablemente. Son presuntas responsables de este efecto las pectinas existentes en los productos vegetales, las cuales son esencialmente cadenas de galacturonidos unidos por enlaces 1,4- α -glucosídicos. Los galacturonidos realmente eficaces deben cumplir además diferentes criterios, es decir, un grado determinado de polimerización y de metilación.
- 35 [0007] La DE 195 03 423 A describe la utilización de una unión o varias uniones del grupo de los carbohidratos o derivados de carbohidratos como sustancias antiadhesivas frente a microorganismos. Preferiblemente se utilizan para ello sustancias activas con estructuras de azúcar. Las estructuras de azúcar utilizables son de muchos tipos. Las sustancias descritas en ella pueden encontrar aplicación tanto en preparaciones cosméticas y dermatológicas como también en productos orales o parenterales.
- 40 [0008] La WO 98/06418 A describe un suplemento dietético que puede contener uno o varios sacáridos determinados.
- 45 [0009] La DE 30 46 414 A1 se ocupa de la aplicación del salvado y de una sustancia vegetal de hinchado y espesante como la pectina, para la fabricación de un producto obtenido por cocción para uso como producto alimenticio dietético y como medicamento con efecto reductor de lípidos.
- 50 [0010] De la US 4 619 831 A se conoce la fabricación de una composición dietética que contiene una fibra, que se obtiene por recubrimiento de una fibra insoluble con una fibra soluble. La fibra soluble es preferiblemente pectina o un alginato.
- 55 [0011] La JP-A 10-226701 describe una mezcla antibacteriana de galacturonidos saturados con 6 hasta 15 unidades de monómeros y 4,5 galacturonidos insaturados con 2 hasta 15 unidades de monómeros. Estos galacturonidos se obtienen de pectina.
- 60 [0012] El objeto de la presente invención es mostrar un modo de cómo, con la ayuda de carbohidratos, la adhesión de patógenos se reduce o se impide mediante la interacción con ligandos y/o estructuras de superficies de células eucariotas y particularmente células de mamífero.
- 65 [0013] Esta objeto es resuelto por la enseñanza técnica de las reivindicaciones.

5 [0014] Se sabe que los carbohidratos tienen por lo menos dos extremos y pueden tener también tres o más extremos, cuando son ramificados. Según la invención, pueden utilizarse por consiguiente carbohidratos de cadena lineal y también carbohidratos de cadena ramificada. En uno de estos extremos se encuentra la mencionada unidad de ácido urónico, que tiene un grupo COOH terminal, que puede estar esterificado. Ácidos urónicos preferidos o unidades de ácido urónico son los siguientes ácidos libres o esterificados: ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido gulurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, ácido riburónico y ácido altrurónico, de los cuales se prefieren particularmente el ácido galacturónico y el ácido glucurónico.

10 [0015] El preparado presenta varios carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico terminal.

15 [0016] Como carbohidrato antiadhesivo, en el marco del presente documento, se entiende un carbohidrato que dispone de una unidad de ácido urónico terminal, independientemente de si esta unidad de ácido urónico presenta un enlace doble o no. En otras palabras, el concepto carbohidratos antiadhesivos indica la suma de carbohidratos con una unidad de ácido urónico, que muestran un enlace doble, y aquellos carbohidratos, que disponen de una unidad de ácido urónico, pero que sin embargo no tienen ningún enlace doble. Una concepto esencial de la invención consiste en que se utilicen aquellos carbohidratos antiadhesivos que presenten un contenido mínimo de unidades de ácido urónico con un enlace doble.

20 [0017] Los carbohidratos antiadhesivos pueden tener un grado de polimerización determinado, que generalmente y por consiguiente se abrevia también aquí como DP. Sin embargo, habitualmente existen carbohidratos antiadhesivos con DP diferentes, con lo cual también los carbohidratos antiadhesivos con un grado de polimerización determinado o DP pueden estar compuestos de forma diferente. Pueden existir varias especies de carbohidratos antiadhesivos compuestos de forma diferente con el mismo DP. Pueden además existir carbohidratos antiadhesivos con diferente DP, con lo que para cada grado de polimerización pueden existir una o varias especies de carbohidratos antiadhesivos.

25 [0018] Con la definición de los carbohidratos antiadhesivos especificados con más detalle anteriormente, que muestran en un extremo una unidad de ácido urónico, no se ha hecho ninguna declaración sobre la naturaleza de otras unidades de sacáridos o unidades de monómeros, de los que están compuestos estos carbohidratos antiadhesivos, a menos que el carbohidrato antiadhesivo consista únicamente en una unidad (grado de polimerización = DP1), es decir, en una unidad de ácido urónico. Siempre y cuando el carbohidrato antiadhesivo tenga un DP1, consiste exclusivamente en una unidad de ácido urónico de este tipo. Si el carbohidrato antiadhesivo tiene un DP2 o más alto, los demás sacáridos ligados con la unidad de ácido urónico pueden ser de cualquier tipo.

30 [0019] De las unidades de ácido urónico existentes en los carbohidratos antiadhesivos, al menos de un 10 hasta un 100% deben tener un enlace doble. La indicación % indica, por lo tanto, el número total de las unidades de ácido urónico existentes con un enlace doble en uno de los extremos de los carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico de este tipo, referido a la suma de estas unidades de ácido urónico con un enlace doble y en su caso las unidades de ácido urónico existentes sin un enlace doble de este tipo en un extremo de los carbohidratos antiadhesivos.

35 [0020] Una unidad de ácido urónico en un extremo de un carbohidrato antiadhesivo se denomina aquí también como unidad de ácido urónico terminal.

40 [0021] Los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención, que poseen en un extremo uno de estos ácidos urónicos, pueden mostrar en el otro extremo (en el caso de una cadena no ramificada) una unidad de sacárido no reductora o también una unidad de sacárido reductora. Preferiblemente de un 10 hasta un 100% de los carbohidratos antiadhesivos que presentan una unidad de ácido urónico terminal, presentan en el otro extremo (en el caso de una cadena lineal) o en uno de los otros extremos (en el caso de una cadena ramificada) una unidad de sacárido reductora de este tipo. En otras palabras, de un 10 hasta un 100% de las unidades de ácido urónico terminales se encuentran situadas en un extremo no reductor. Por consiguiente, incluso todas las unidades de ácido urónico terminales existentes, pueden encontrarse en el extremo no reductor.

45 [0022] De un 50 a un 100% de los enlaces dobles se encuentran entre los átomos C₄ y C₅ de las unidades de ácido urónico terminales. También en este caso la indicación % se refiere al número de enlaces dobles, independientemente de los DP de los carbohidratos antiadhesivos y de las unidades de sacáridos que constituyen estos carbohidratos antiadhesivos. La detección del enlace doble y, por consiguiente, de las unidades de ácido urónico terminales con un enlace doble de este tipo puede realizarse de forma espectroscópica a 235nm, utilizando el coeficiente de extinción molar de 5500 l/mol cm, ver TP Kravtchenko, I. Arnould, AGJ Voragen & W. Polnik Carbohydr. Polymer 1992, 19, 237-242.

50 [0023] La determinación de los carbohidratos con un extremo reductor se realiza mediante la yodometría según las indicaciones en: Analytical Chemistry of Carbohydrates H. Scherz, G. Bonn, editor Thieme Organic Chemistry Monograph Series, Stuttgart, New York, editorial Thieme 1998, página 32. Los carbohidratos exclusivamente con extremos no reductores, pueden ser determinados con procedimientos analíticos habituales, como la osmometría, espectrometría de masas (p.ej. MALDI-MS, ESI-MS), cromatografía (p.ej. GPC, HPAEC, HPLC) y electroforesis capilar, o con una combinación de estos procedimientos.

- 5 [0024] Los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención pueden presentar junto a una unidad de ácido urónico también un extremo no reductor, por ejemplo, transportando un extremo reductor posteriormente a un extremo no reductor. Esto se puede lograr por ejemplo con una oxidación, reducción o también con la unión del extremo reductor con otras moléculas. A estas otras moléculas pertenecen por ejemplo proteínas, lípidos y polímeros técnicos, con lo que se obtienen (neo) glucoconjugados. Este cambio ulterior del extremo reductor no tiene ninguna influencia sobre el efecto antiadhesivo de los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención. Estos carbohidratos antiadhesivos podrían estar inmovilizados, por consiguiente, también en portadores conocidos a través de un extremo "antes" reductor, por ejemplo, en un portador habitual.
- 10 [0025] Así, cuando de un 10 hasta un 100% de las unidades de ácido urónico terminales existentes poseen un enlace doble, esto naturalmente significa también que de un 0 hasta un 90% de las unidades de ácido urónico terminales existentes no tienen un enlace doble de este tipo. Preferiblemente de un 10 hasta un 50% de las unidades de ácido urónico terminales existentes del carbohidrato antiadhesivo o de los carbohidratos antiadhesivos poseen un enlace doble.
- 15 [0026] Sorprendentemente se halló que al contrario de la enseñanza técnica inicialmente mencionada en el documento WO 95/07084, ni el grado de polimerización ni el grado de metilación son responsables de una función antiadhesiva marcada, aun cuando eventualmente algunos de los carbohidratos en él descritos puedan tener una función de este tipo. Una función antiadhesiva marcada, la desempeñan más bien carbohidratos con una unidad de ácido urónico que presenta un enlace doble. Sin embargo, este tipo de carbohidratos antiadhesivos, y particularmente aquellos cuya unidad de ácido urónico tiene el enlace doble entre el átomo C₄ y el C₅, no se obtienen según la enseñanza técnica de la citada WO 95/07084, esto se verá más adelante con más detalle.
- 20 [0027] Cuando se habla de un carbohidrato antiadhesivo con un grado de polimerización dado, entonces sólo puede tratarse de un único carbohidrato antiadhesivo. No obstante, también puede tratarse de varios carbohidratos antiadhesivos contruidos de forma diferente, cuyas características comunes son, por un lado, el grado de polimerización dado y, por otro lado, la unidad de ácido urónico terminal.
- 25 [0028] Preferiblemente el preparado según la invención presenta no sólo varios carbohidratos antiadhesivos con un DP dado, sino varios carbohidratos antiadhesivos con grados de polimerización diferentes. Por tanto, los carbohidratos antiadhesivos utilizados tienen preferiblemente un grado de polimerización de DP2 hasta DP 40 y particularmente de DP 2 hasta DP 10 y como máximo de DP100. Preferiblemente, se utilizan por consiguiente mezclas de carbohidratos antiadhesivos con diferentes longitudes de cadena. También en este caso, en un carbohidrato antiadhesivo con una longitud de cadena determinada o un grado de polimerización dado, se puede tratar de una sola especie de carbohidrato o de varias, o de una cantidad arbitrariamente grande de especies de carbohidratos antiadhesivos.
- 30 [0029] Por tanto, los carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico terminal, particularmente con un enlace doble en el extremo no reductor, tienen un efecto antiadhesivo reforzado. Estos carbohidratos antiadhesivos también se denominan carbohidratos insaturados dentro del marco del presente documento.
- 35 [0030] Los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención y, por consiguiente, también los carbohidratos antiadhesivos insaturados se pueden conseguir, por ejemplo, disociando de tal manera el carbohidrato ácido y preferiblemente los carbohidratos con contenido de ácido urónico mediante escisión enzimática o química, que se obtienen las concentraciones indicadas en unidades de ácido urónico con un enlace doble. Como carbohidratos de partida preferidos, se pueden utilizar los siguientes: pectinas, pectatos, alginatos, condroitinas, ácidos hialurónicos, heparinas, heparanos, carbohidratos bacterianos y otros carbohidratos con ácido urónico. Materias primas preferidas son, por tanto, plantas y/o elementos vegetales (como zanahorias, frutos cítricos, remolachas y manzanas, ver C. Rolin, BU Nielsen, & PE Glahn in Polysaccharides (ed. S. Dimitriu), Marcel Dekker New York 1998. También pueden encontrar aplicación algas, tejidos animales y productos bacterianos.
- 40 [0031] Si los carbohidratos antiadhesivos insaturados se producen mediante escisión química, entonces ésta ha de efectuarse de tal manera, que se introduce un enlace doble vía una eliminación β , donde se disocian, por ejemplo, pectinas en condiciones neutras o débilmente básicas, ver MJH Keijbets & W. Pilnik Carbohydr. Res. 1974, 33, 359-362.
- 45 [0032] La escisión enzimática se realiza particularmente con la ayuda de liasas (como pectín liasas o pectato liasas) o preparaciones enzimáticas con contenido de liasas.
- 50 [0033] En el caso de la escisión química, se trabaja en condiciones neutras hasta alcalinas, para conseguir así el contenido deseado de enlaces dobles. Con la elección adecuada de los demás parámetros, como temperatura, pH y concentración de tampón, puede influenciarse también el grado de esterificación del grupo carboxilo y/o grupo hidroxilo. Con grados de esterificación más altos de los compuestos de partida empleados (p.ej. pectinas) pueden obtenerse los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención y por tanto también los carbohidratos antiadhesivos insaturados igualmente con una escisión efectuada en la zona ácida débil.
- 55 [0034] El efecto antiadhesivo de los carbohidratos antiadhesivos insaturados también está influido por la existencia de ésteres metílicos del grupo carboxilo, como también por la existencia de ésteres de acetilo p.ej. en el átomo C-2 y/o C-3
- 60
- 65

de los ácidos urónicos. Esto es válido particularmente en el caso de los ácidos galacturónicos de las pectinas. El grado de metilación es de un 20 hasta un 50%.

5 [0035] Como ya se ha indicado, la mezcla de carbohidratos antiadhesivos empleada preferiblemente, según la invención, depende especialmente del enlace doble que particularmente se encuentra en el extremo no reductor de unidades de ácido urónico. En las demás unidades de sacáridos que forman un enlace doble o no forman tal enlace doble con la unidad de ácido urónico, puede tratarse exclusivamente de carbohidratos ácidos, exclusivamente de unidades de carbohidratos y de una mezcla de unidades de carbohidratos ácidos y neutros. De esta forma influyen también las unidades de carbohidratos neutras en el efecto antiadhesivo de los carbohidratos antiadhesivos insaturados. Se trata esencialmente de ramosa, arabinosa, galactosa, xilosa, glucosa, fucosa y apiosa, que por su parte se pueden volver a enlazar con ésteres de ferulo y sustancias fenólicas. Este es especialmente el caso de las pectinas. La proporción de unidades de carbohidrato neutras es preferiblemente como máximo de un 50% y particularmente de un 0 hasta un 30%.

15 [0036] El efecto antiadhesivo de la mezcla utilizada de carbohidratos antiadhesivos no depende de la concentración en un producto final, sino de la cantidad administrada. Por consiguiente, el preparado según la invención puede consistir exclusivamente en una mezcla de carbohidratos antiadhesivos. Para esto, se formula el preparado, por ejemplo, como pastilla o como suplemento alimenticio. Naturalmente, en el caso de un preparado farmacéutico, pueden aparecer portadores, diluyentes y/o adyuvantes usuales farmacológicamente aceptables. También se pueden incorporar estos carbohidratos antiadhesivos en cualquier alimento o preparado farmacéutico que contienen otros ingredientes. En el caso de alimentos, puede tratarse de grasas, proteínas, minerales, oligoelementos, vitaminas y otros materiales adecuados para la fabricación de alimentos. Además, es posible emplear los carbohidratos empleados según la invención conjuntamente con otros carbohidratos de cualquier tipo.

25 [0037] Según una forma de ejecución preferida, se trata en el caso de los otros carbohidratos de una mezcla de carbohidratos prebióticos según la enseñanza técnica de la WO 00/08948 con el número de referencia internacional PCT/EP99/05878 y, por consiguiente, de una mezcla de carbohidratos prebióticos de dos componentes de carbohidratos A y B diferentes esencialmente solubles, que permanecen sin digerir en el tracto gastrointestinal y alcanzan el intestino grueso sin ser reabsorbidos, donde el componente de carbohidrato A está compuesto de al menos un monosacárido o de al menos un oligosacárido (disacárido hasta el hexasacárido) o de una mezcla de dos o varios de estos sacáridos, donde el componente de carbohidrato B está compuesto de un polisacárido (a partir de heptasacárido) o de una mezcla de dos o varios polisacáridos, donde constituyen el componente de carbohidrato A = 5 hasta un 95% en peso y el componente de carbohidrato B = 5 hasta un 95% en peso de la suma de los componentes de carbohidrato de A + B (= 100% en peso), y donde al menos un 80% en peso de los carbohidratos/sacáridos de los componentes de carbohidrato A y B tienen efecto prebiótico. Sin embargo, para los fines de la presente invención, sólo aquellos carbohidratos que no presentan carbohidratos antiadhesivos con ácido urónico pueden constituir los componentes de carbohidrato A y los componentes de carbohidrato B. Por consiguiente, no se asignan carbohidratos antiadhesivos a los componentes A y B. Estos carbohidratos, que constituyen los componentes de carbohidrato A y los componentes de carbohidrato B, se denominan en lo sucesivo carbohidratos prebióticos por motivos de representabilidad más simple, aunque sólo una parte de estos carbohidratos actúa de forma prebiótica.

45 [0038] Al menos un 80% en peso de los carbohidratos o sacáridos denominados prebióticos de la suma de los componentes de carbohidrato A y B actúan, por consiguiente, de forma prebiótica. Preferiblemente, actúan de forma prebiótica al menos un 80% en peso de los carbohidratos denominados como prebióticos, pertenecientes al componente de carbohidrato A, y también al menos un 80% en peso de los pertenecientes al componente de carbohidrato B. Expresado de otra forma, preferiblemente al menos respectivamente un 80% en peso del carbohidrato denominado como prebiótico o el sacárido de los componentes de carbohidrato A y B debe alcanzar el intestino grueso sin ser digerido (y por lo tanto sin ser reabsorbido en el intestino delgado). En otras palabras, estos carbohidratos o sacáridos de los componentes de carbohidrato A y B no se reabsorben en el tracto gastrointestinal, ni en el estómago, ni en el intestino delgado, sino que alcanzan como tales el intestino grueso.

55 [0039] Como carbohidratos solubles de los componentes de carbohidrato A y B se entienden aquellos que en agua en una concentración de al menos 1g/l a temperatura ambiente dan lugar a una solución homogénea en sentido físico (p.ej. según Römpps Chemie Lexikon).

60 [0040] La proporción de carbohidratos sin efecto prebiótico o sacáridos en los componentes de carbohidrato A y B es por consiguiente como máximo de un 20% en peso. En el caso de estos carbohidratos o sacáridos, se trata de aquellos que, si bien son solubles, pueden ser secretados sin digerir. Estos carbohidratos pueden provocar un efecto físico, en cuanto que, por ejemplo, aumentan el volumen de las heces o bien ejercen un enlace de agua.

65 [0041] Preferiblemente, los carbohidratos/sacáridos prebióticos que conforman el componente de carbohidrato A tienen una estructura diferente a la de los carbohidratos/sacáridos prebióticos que conforman el componente de carbohidrato B. Además, se prefieren al menos un 80 % en peso de los carbohidratos / sacáridos prebióticos de los componentes de carbohidrato A y B, que transportan bacterias lácticas y/o son bifidogénicos. La parte de peso del componente de carbohidrato A, es preferiblemente mayor que la parte de peso del componente de carbohidrato B. El componente de carbohidrato A es preferiblemente de un 95 hasta un 60% en peso y particularmente aprox. de un 90% en peso,

5 mientras que el componente de carbohidrato B es preferiblemente de un 5 hasta un 40% en peso y particularmente aprox. de un 10% en peso, con lo que $A + B = 100\%$ en peso. Los carbohidratos/sacáridos prebióticos de los componentes de carbohidratos A y B particularmente no presentan unidades de glucosa en un enlace α 1-4 y/o en α 1-6. Los carbohidratos/sacáridos prebióticos del componente de carbohidrato B se componen preferiblemente de un máximo de hasta 100 unidades de monosacáridos.

10 [0042] Además, preferiblemente al menos un 60% en peso y particularmente de un 80 hasta un 100% en peso de los carbohidratos/sacáridos prebióticos del componente de carbohidrato A pertenece al grupo de los galactooligosacáridos, y al menos un 60% en peso y particularmente de un 80 hasta un 100% en peso de los carbohidratos/sacáridos prebióticos del componente de carbohidrato B, al grupo de los polisacáridos de fructosa.

15 [0043] Si una mezcla de carbohidratos prebióticos de este tipo está presente en los preparados según la invención, entonces, la proporción de peso de los carbohidratos antiadhesivos frente a la mezcla de carbohidratos prebióticos, es preferiblemente de 1 : 99 hasta 99 : 1 y particularmente de 1 : 10 hasta 10 : 1 y más particularmente de aprox. 1 : 1.

20 [0044] Además, en los preparados según la invención, además de los carbohidratos antiadhesivos y de la eventualmente existente mezcla de carbohidratos prebióticos, pueden existir también otros tipos de carbohidratos habituales. Se puede tratar de carbohidratos insolubles, de carbohidratos solubles así como digeribles, de carbohidratos primarios usuales que sirven a objetivos nutritivos (p.ej. almidón, maltodextrinas, lactosas y sacarosas), o de una mezcla de uno o varios de estos carbohidratos. Los carbohidratos antiadhesivos suponen en estos casos preferiblemente de un 0,1 a un 30 y particularmente de un 1 hasta un 10% en peso.

25 [0045] Con los oligosacáridos antiadhesivos se consigue que sustancias patógenas no se ligen a células de mamífero o que los patógenos ya ligados se desprendan. Con la adición de oligosacáridos prebióticos se logra la corrección de la alteración de la flora intestinal que frecuentemente se da en relación con patógenos. Además, se lucha en otros lugares fuera del tracto gastrointestinal contra los patógenos, como, por ejemplo, en el tracto urogenital, en el tracto respiratorio, en el sistema sanguíneo y en la piel, mediante el efecto sistémico de una flora intestinal equilibrada.

30 [0046] Dado que la adhesión del patógeno es una condición para su infecciosidad o toxicidad en todas las células del organismo de un mamífero, los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención pueden utilizarse no sólo para impedir o reducir infecciones o daños en el tracto gastrointestinal, sino en todas las células.

35 [0047] Por consiguiente, es también objeto de la invención la utilización de los preparados según la invención y los carbohidratos antiadhesivos empleados en ellos, para la fabricación de un preparado farmacéutico o dietético para el tratamiento de infecciones del tracto gastrointestinal, del sistema sanguíneo, de las vías respiratorias, del tracto urogenital, del espacio nasofaríngeo.

40 [0048] La utilización no se limita a alimentos o preparados farmacéuticos aplicables por vía enteral. Más bien se pueden utilizar los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención también como sustancia activa en preparados farmacéuticos no aplicables por vía enteral. Por consiguiente, en los preparados según la invención se puede tratar también de preparados farmacéuticos del tipo que no son aplicables de forma enteral.

45 [0049] La cantidad de suministro de los carbohidratos antiadhesivos empleados según la invención y, por tanto, de la suma de carbohidratos que presentan una unidad de ácido urónico terminal sin un enlace doble, y de carbohidratos que presentan igualmente una unidad de ácido urónico terminal, esta vez con un enlace doble (carbohidratos insaturados), donde de un 10 hasta un 100% de las unidades de ácido urónico terminales muestran un enlace doble de este tipo, suma como mínimo 8 mg/kg de peso corporal y día, preferiblemente 8 hasta 20 mg/kg peso corporal y día y particularmente de forma aproximada 10 mg/kg y día. Esta indicación se refiere en particular preferiblemente sólo a los carbohidratos antiadhesivos insaturados.

50 [0050] Cuando en el marco del presente documento se habla de intervalos, ya sean por ejemplo intervalos % o intervalos mg, entonces se describen y reivindican con estas indicaciones de intervalo, todos los valores intermedios y con ello todos los valores situados entre los valores finales y también todos los intervalos más estrechos comprendidos por los intervalos. La indicación 8 hasta 20 mg/kg, comprende por consiguiente todos valores situados entre ellos y particularmente los valores enteros, p.ej. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 mg/kg. La indicación de intervalo de 10 hasta 100%, representa por consiguiente únicamente una indicación abreviada para todos los valores intermedios imaginarios y particularmente para los valores enteros 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 %. Esto es por ejemplo válido para las indicaciones % para la proporción de unidades de ácido urónico con un enlace doble. También otros intervalos más estrechos concebibles quedan comprendidos y descritos por esta indicación. Lo mismo se aplica en las indicaciones de intervalos, que se refieren a % en peso, DP u otras unidades.

65 [0051] En los siguientes ejemplos se describen preparados preferidos según la invención. Los ejemplos 1 hasta 7 se ocupan de la fabricación de carbohidratos antiadhesivos, en los que al menos un 10% de las unidades de ácido urónico

presentes muestran un enlace doble. Los productos obtenidos en estos casos representan preparados que se construyen exclusivamente de carbohidratos antiadhesivos. Los ejemplos 8 y 13 describen mezclas de carbohidratos antiadhesivos y una mezcla prebiótica de carbohidratos en diferentes proporciones de peso.

5 **Ejemplo 1** (escisión enzimática)

10 [0052] 10 g pectina GENU USP/100 (Fa. Hercules, Copenhague, DK) se disuelven en 1 l 50 mM de tampón de NaOAc (pH 5,0). A esta solución se añaden 10 ml de solución de pectina-liasas (Sigma, Deisenhofen). La transformación se realiza a 40°C durante 24 h. La reacción se detiene mediante calentamiento a 100 °C durante 10 min. La enzima y la pectina no transformada se eliminan mediante filtración con una membrana de 50 kDa. El producto filtrado se liofiliza a continuación.

Ejemplo 2 (escisión química)

15 [0053] 10 g pectina GENU USP/100 (Fa. Hercules, Copenhague, DK) se disuelven en 1 l 0,2 M NH₃ de tampón de carbonato (pH 6,8) y se calienta durante 8 h a 80 °C. Los oligogalacturonidos obtenidos se precipitan como sal de metal (p.ej. sales de bario), se filtran, se lavan, se secan, se convierten en ácido libre mediante el intercambiador de iones Dowex-50 H⁺ y se liofilizan.

20 **Ejemplo 3** (escisión enzimática)

25 [0054] 10 g de pectina Laboron X-77 A (C.C.A. Klimmeck, Bad Zwischenahn) se disuelven en 1 l 50 mM de tampón de acetato de sodio (pH 4,5). El proceso de digestión se lleva a cabo con 1 ml de solución de pectina-liasas (Fa. Gist-Brocades, Seclin, Francia) a 45 °C durante 24 h. La reacción se detiene con calentamiento a 95 °C durante 5 min. La enzima y la pectina no transformada se eliminan mediante filtración de gel con BioGel P2 o TosoHaas HW 40 S. La fracción del oligosacárido posteriormente se liofiliza.

Ejemplo 4 (escisión enzimática)

30 [0055] 10 g de pectina banda verde (Obipektin, Bischofszell, Suiza) se disuelven en 1 l 50 mM de tampón de acetato de sodio (pH = 4,5). Se añaden 2 ml de Pectinex 3 XL (Fa. Novo Nordisk, Dittingen, Suiza). La solución se calienta durante 24 h a 50 °C. La detención de la reacción se realiza por calentamiento a 95 °C durante 5 min. Los oligogalacturonidos obtenidos se precipitan con etanol, se lavan y se secan.

35 **Ejemplo 5** (escisión química)

[0056] 10 g de pectina banda verde (Obipektin, Bischofszell, Suiza) se disuelven en 1 l 0,1 M de tampón de fosfato de sodio (pH 6,8) y se calientan durante 1 h a 90 °C. Los oligogalacturonidos liberados se precipitan con etanol, se lavan y se secan.

40 **Ejemplo 6** (escisión química)

45 [0057] 10 g pectina GENU USP/100 (Fa. Hercules, Copenhague, Dinamarca) se disuelven en 1 l 0,1 M de tampón de fosfato de sodio (pH 6,8) y se calienta durante 1 h a 95 °C. Los polímeros de cadena larga se centrifugan con ácido clorhídrico con pH 2. El sobrenadante con los oligogalacturonidos se liofiliza.

Ejemplo 7 (escisión enzimática)

50 [0058] 10 g de alginato se disuelven en 1 l 50 mM de tampón de NaAc (pH 4,6). A esta solución se añaden 10 ml de solución de alginato-liasas. El escisión se realiza a 40 °C durante 24 h. La reacción se detiene por calentamiento a 100 °C durante 10 min. La enzima y el alginato no transformado se eliminan por filtración con una membrana de 50 kDa. El producto filtrado se liofiliza a continuación.

Ejemplos 8 hasta 13

55 [0059] Para la fabricación de un preparado que contiene además de carbohidratos antiadhesivos también carbohidratos prebióticos, se procede de la siguiente manera.

60 [0060] 10 g de oligogalacturonidos, que o bien fueron producidos por escisión enzimática según uno de los ejemplos 1, 3, 4 y/o 7, o que fueron producidos por escisión química según uno de los ejemplos 2, 5 y/o 6, antes de ser secados se mezclan con 10 g de una mezcla de carbohidratos prebióticos de 9 partes de galactooligosacáridos (p.ej. Elixor Fa. Borculo y Oligomate Fa. Yakult) y 1 parte de inulina de alto peso molecular (p.ej. rafilina HP Fa. Orafit o Frutafit TEX o EXL. Fa Sensus o fibrulina LC HAT Fa. Cosucra), se aglomeran y mezclan según las proporciones de cantidad presentadas en la siguiente tabla.

65

Ejemplo	8	9	10	11	12	13
Oligogalacturónido						
Escisión enzimática	10g		10g		90g	
Escisión química		10g		10g		90g
Mezcla prebiótica	10g	10g	90g	90g	10g	10g

[0061] En vez de la mezcla prebiótica de carbohidratos a partir de galactooligosacáridos e inulina mencionada arriba, también pueden emplearse mezclas de carbohidratos que constan de los siguientes componentes:

5

α -galactooligosacáridos e inulina, β -galactooligosacáridos y galactomananos, fructooligosacáridos y galactomananos, fructooligosacáridos y arabigalactanos, β -galactooligosacáridos y arabigalactanos, así como xilooligosacáridos y galactomananos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparado farmacéutico o dietético que contiene varios carbohidratos antiadhesivos con un una unidad de ácido urónico dispuesta en uno de sus extremos, y por tanto terminal, donde los carbohidratos antiadhesivos poseen un grado de polimerización máximo de DP 100, de un 10 a un 100% de las unidades de ácido urónico existentes situadas en el extremo de los carbohidratos antiadhesivos presentan un enlace doble, y de un 50 a un 100% de los enlaces dobles de las unidades de ácido urónico terminales están entre el átomo C₄ y C₅, **caracterizado por el hecho de que** el grado de esterificación de los carbohidratos antiadhesivos con metanol es de un 20 hasta un 50%.
- 10 2. Preparado farmacéutico o dietético según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** de un 10 hasta un 100% de los carbohidratos antiadhesivos que presentan una unidad de ácido urónico terminal muestran un extremo reductor y en otro extremo la unidad de ácido urónico terminal.
- 15 3. Preparado farmacéutico o dietético según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por el hecho de que** de un 10 hasta un 50 % de las unidades de ácido urónico terminales existentes de los carbohidratos antiadhesivos, tienen un enlace doble.
- 20 4. Preparado farmacéutico o dietético según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** contiene varios carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico terminal, que poseen un grado de polimerización diferente.
- 25 5. Preparado farmacéutico o dietético según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los carbohidratos antiadhesivos poseen un grado de polimerización de DP 2 hasta DP 40 y particularmente de DP 2 hasta DP 10.
- 30 6. Preparado farmacéutico o dietético según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico terminal se pueden obtener a partir de carbohidratos con contenido de ácido urónico que están disociados de forma química o enzimática de tal manera que se pueden obtener los contenidos indicados de unidades de ácido urónico terminales con un enlace doble.
- 35 7. Preparado farmacéutico o dietético según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el contenido de unidades de azúcar neutras en los carbohidratos antiadhesivos descritos en las reivindicaciones anteriores es de un 50% como máximo y particularmente de un 0 hasta un 30%.
- 40 8. Preparado farmacéutico o dietético según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que**, además de los carbohidratos antiadhesivos, contiene una mezcla prebiótica de carbohidratos, de dos componentes de carbohidrato diferentes A y B, esencialmente solubles, que permanecen en el tracto gastrointestinal sin digerir y que alcanzan el intestino grueso sin ser reabsorbidos, que el componente de carbohidrato A está compuesto por al menos un monosacárido o por al menos un oligosacárido (disacárido hasta hexasacárido), o por la mezcla de dos o más de estos sacáridos, el componente de carbohidrato B está compuesto por un polisacárido (a partir de heptasacárido) o por una mezcla de dos o más polisacáridos, que el componente de carbohidrato A = 5 hasta 95% en peso y el componente de carbohidrato B = 5 hasta 95% en peso de la suma de los componentes de carbohidrato A + B (= 100% en peso), y que al menos un 80% en peso de los carbohidratos/sacáridos del componente de carbohidrato A y B tienen un efecto prebiótico y que los carbohidratos que conforman el componente de carbohidrato A y el componente de carbohidrato B no representan ningún carbohidrato antiadhesivo según la reivindicación 1.
- 45 9. Preparado farmacéutico o dietético según la reivindicación 8, **caracterizado por el hecho de que** la proporción de peso de los carbohidratos antiadhesivos frente a la mezcla de carbohidratos prebiótica es de 1: 99 hasta 99 : 1 y particularmente de 1 : 10 hasta 10 : 1 y más particularmente aprox. de 1 : 1.
- 50 10. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** contiene portadores, diluyentes y/o adyuvantes habituales farmacéuticamente aceptables.
- 55 11. Preparado dietético según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, **caracterizado por el hecho de que** contiene ingredientes de alimentos y compuestos de alimentos habituales, incluyendo vitaminas y oligoelementos.
- 60 12. Uso de carbohidratos antiadhesivos con una unidad de ácido urónico terminal descritos en una de las reivindicaciones 1 hasta 7 para la fabricación de un preparado farmacéutico o dietético para el tratamiento de infecciones del tracto gastrointestinal, del sistema sanguíneo, de las vías respiratorias, del tracto urogenital y del espacio nasofaríngeo.
13. Uso según la reivindicación 12, **caracterizado por el hecho de que** el preparado farmacéutico o dietético se administra en un cantidad tal, que los carbohidratos antiadhesivos se administran en una cantidad de 8 hasta 20 y particularmente de aprox.10 mg/kg y día.