

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 567**

51 Int. Cl.:  
**A61K 35/74** (2006.01)  
**A61K 31/702** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06733067 .0**  
96 Fecha de presentación: **18.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1871400**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **ÁCIDO URÓNICO Y PROBIÓTICOS.**

30 Prioridad:  
**21.04.2005 EP 05103247**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.02.2012**

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

72 Inventor/es:  
**VRIESEMA, Adrianus, Johannes, Maria;  
KNOL, Jan y  
STAHL, Bernd**

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

**ES 2 374 567 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**

Ácido urónico y probióticos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una composición con componentes nutricionales prebióticos y probióticos, que puede ser usada adecuadamente como nutrición infantil. La composición reduce la incidencia de una infección.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los preparados infantiles generalmente pretenden imitar las características composicionales y efectos (protectores) de la leche materna.

15 Un gran paso hacia adelante en este desarrollo es la inclusión de fibra prebiótica en los preparados infantiles. La fibra prebiótica también está presente en la leche materna y favorece un desarrollo saludable de la flora intestinal. También se ha descubierto recientemente que la ingestión oral de fibras prebióticas por parte de lactantes favorece el desarrollo de un sistema inmunológico saludable. Otro desarrollo reciente es la inclusión de bacterias probióticas en los preparados infantiles.

20 Muchos estudios sugieren efectos beneficiosos de la administración oral de bacterias probióticas.

[0003] Actualmente se está llevando a cabo una importante investigación para encontrar combinaciones óptimas de bacterias probióticas y fibra prebiótica (composiciones simbióticas). El documento WO2004/089115 describe una composición que comprende una cepa de *Lactobacillus* y un oligosacárido no digerible.

25 El documento WO2004/00340 también describe composiciones simbióticas.

30 RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] En un aspecto, la presente invención se refiere a la restauración de la flora gastrointestinal, manteniendo la salud gastrointestinal y previniendo, por ejemplo, las infecciones. Se descubrió que oligosacáridos de ácido urónico y bacterias probióticas mejoran sinérgicamente la flora intestinal, particularmente en sujetos con una flora intestinal dañada o una flora intestinal en desarrollo.

35 Tal flora intestinal desequilibrada es particularmente común entre niños y pacientes que han sido sometidos a, por ejemplo, cirugía o tratamiento antibiótico. La ingestión oral de oligosacáridos de ácido urónico de cadena corta reduce la adherencia de bacterias patógenas al epitelio del tracto intestinal, y así reduce la incidencia de infección. La ingestión oral de estos oligosacáridos es particularmente ventajosa para sujetos que son susceptible a infecciones por patógenos, por ejemplo, sujetos con un estado fisiológico frágil o una flora intestinal en desarrollo.

40

[0005] No obstante, cuando sólo se reduce la adherencia de bacterias patógenas, las bacterias patógenas pueden permanecer y colonizar el tracto intestinal. Por lo tanto, ventajosamente, la adherencia reducida debería coincidir con una restauración de la flora intestinal y una incidencia reducida de la colonización del tracto intestinal por bacterias patógenas (es decir, aumentando la resistencia a la colonización).

45 La resistencia a la colonización para bacterias patógenas se puede aumentar mediante la administración de bacterias probióticas. Las bacterias probióticas reducen la disponibilidad de nutrientes, reduciendo así el índice de crecimiento de bacterias patógenas presentes y ocupan los sitios de adherencia intestinales para las bacterias patógenas.

50

[0006] Adicionalmente se descubrió que tanto las bacterias probióticas como los oligosacáridos de ácido urónico favorecen el sistema inmunológico sistémico.

55 [0007] Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición de oligosacárido de ácido urónico y bacterias probióticas que puede ser ventajosamente usada para mantener y restablecer la salud gastrointestinal; puede idóneamente ser usada para prevenir una infección en sujetos que padecen una amplia variedad de enfermedades donde está presente una flora gastrointestinal descompensada; y es particularmente útil en sujetos con una flora gastrointestinal en desarrollo tal como la de niños.

60

[0008] Por lo tanto, en un aspecto la presente invención proporciona una nutrición infantil que afianza el desarrollo

saludable de la flora intestinal de un niño.

[0009] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que puede ser usada adecuadamente para el tratamiento y/o prevención de infección en pacientes que padecen alergia, rinitis alérgica, hipersensibilidad alimenticia, dermatitis atópica, eccema, asma, diarrea, diarrea infecciosa y asociada a antibióticos, estreñimiento, calambres intestinales, cólicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes cancerosa, fibrosis cística, pacientes sometidos a cirugía, pacientes sometidos a terapia contra el cáncer y/o pacientes que sufren heridas provocadas por calor, fricción, electricidad, radiación, o productos químicos.

[0010] La presente invención es posteriormente mejorada combinando los oligosacáridos de ácido urónico y bacterias probióticas con un oligosacárido prebiótico.

El oligosacárido prebiótico potencia también la combinación de bacterias probióticas y oligosacáridos de ácido urónico favoreciendo el crecimiento de la flora autóctona buena deseada, particularmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y ayuda a la supervivencia y proporciona nutrientes de las bacterias probióticas ingeridas.

Los oligosacáridos prebióticos estimulan así específicamente la prevalencia de las bacterias intestinales buenas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0011] La presente invención proporciona una composición que comprende bacterias probióticas y de un 25 a un 100% en peso de oligosacárido de ácido urónico con un DP de 2 a 250 basado en el peso total de ácido urónico en la composición.

#### Material probiótico

[0012] La presente composición contiene bacterias probióticas.

Las bacterias probióticas se proporcionan como un monocultivo o cultivo mezclado de microorganismos vivos, que cuando se aplica al hombre o animal, afecta beneficiosamente al huésped mejorando las propiedades de la flora intestinal.

Preferiblemente, la presente composición contiene  $10^2$  a  $10^{12}$ , más preferiblemente de  $10^4$  a  $10^{11}$  de la forma más preferible de  $10^7$  a  $5 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias probióticas por gramo de oligosacárido de ácido urónico con un DP entre 2 y 250, preferiblemente DP entre 2 y 100.

La presente composición contiene preferiblemente  $10^2$  a  $10^{13}$  unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias probióticas por gramo de peso en seco de la presente composición, preferiblemente  $10^2$  a  $10^{12}$ , más preferiblemente  $10^5$  a  $10^{10}$ , de la forma más preferible de  $10^4$  a  $1 \times 10^9$  UFC.

La dosificación de bacterias probióticas según la presente invención es preferiblemente entre  $10^2$  a  $10^{13}$ , más preferiblemente de  $10^5$  a  $10^{11}$ , de la forma más preferible de  $10^8$  a  $5 \times 10^{10}$  de unidades formadoras de colonias (UFC) al día.

[0013] Preferiblemente, la presente composición contiene bacterias del género *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* o la presente composición contiene bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Preferiblemente, la composición contiene un *Bifidobacterium* seleccionado del grupo que consiste en *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. lactis* y *B. bifidum*, de la forma más preferible *B. breve*.

Preferiblemente la presente composición contiene un *Lactobacillus* seleccionado del grupo que consiste en *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum* y *L. plantarum*.

De la forma más preferible, la presente composición comprende *Bifidobacterium breve* y/o *Lactobacillus paracasei*, debido a que los presentes inventores han descubierto que el crecimiento de estas bacterias se ve perjudicado en el intestino de bebés alimentados de preparados en comparación con bebés alimentados de pecho.

[0014] *Bifidobacterium breve* de una bacteria gram positiva anaeróbica baciliforme.

El actual *B. breve* tiene preferiblemente al menos un 95 % de identidad de la secuencia de ARNr 16 S cuando se compara con la cepa tipo de *B. breve* ATCC 15700, más preferiblemente al menos un 97% de identidad tal y como se define en Stackebrandt & Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol. 44:846-849. La identidad de secuencia de ácidos nucleicos es preferiblemente calculada para dos secuencias de nucleótidos, cuando son óptimamente alineadas, usando los programas GAP o BESTFIT usando parámetros por defecto.

Los parámetros por defecto de GAP se usan, con una penalización por creación de  $gap = 50$  (nucleótidos) / 8 (proteínas) y penalización por extensión de  $gap = 3$  (nucleótidos) / 2 (proteínas).

Para los nucleótidos la matriz de puntuación por defecto usada es nwsgapdna (Henikoff & Henikoff, 1992, PNAS 89, 915-919).

Es evidente que cuando se dice que secuencias de ARN son esencialmente similares o tienen un cierto grado de

identidad de secuencia con secuencias de ADN, la timina (T) en la secuencia de ADN es considerada igual al uracilo (U) en la secuencia de ARN.

Los alineamientos de secuencia y las puntuaciones por identidad de secuencia se pueden determinar usando programas informáticos, tales como el paquete GCG Wisconsin Package, versión 10.3, disponible de Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, EEUU o EMBOSswin v. 2.10.0.

[0015] La *Bifidobacterium* usada en la presente invención da preferiblemente una señal con el método de ensayo de nucleasa 5' como se describe en la solicitud de patente divisionaria internacional PCT/NL2004/000748 y la solicitud de patente europea 05075486.0 del presente solicitante.

Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos un *B. breve* seleccionado del grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia), *B. breve* M16-V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute Rosell, Lallemand), DSM 20091, y LMG 11613.

De la forma más preferible, el *B. breve* es *B. breve* M-16V (Morinaga).

[0016] En una forma de realización preferida la presente composición comprende *Lactobacillus paracasei*.

Preferiblemente la presente cepa de *L. paracasei* tiene al menos un 95, más preferiblemente al menos un 97 % de identidad de la secuencia de ARNr 16S cuando se compara con la cepa de tipo de *L. paracasei* ATCC 25032 tal como se ha definido anteriormente.

El *Lactobacillus* usado en la presente invención da preferiblemente una señal con el método de ensayo de nucleasa 5' como se describe en la solicitud de patente europea divisionaria del presente solicitante con la solicitud nº 05075486.0.

Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos un *L. paracasei* seleccionado del grupo que consiste en *L. paracasei* F19 (Arla, Suecia), *L. paracasei* LAFT1 L26 (DSM Food Specialties, los Países Bajos) y *L. paracasei* CRL 431 (Chr. Hansen, Dinamarca), LMG 12165 y LMG 11407.

#### Oligosacárido de ácido urónico

[0017] La presente composición contiene entre un 25 y un 100 % en peso, preferiblemente entre un 50 y 100% en peso de oligosacárido de ácido urónico con un grado de polimerización (DP, por sus siglas en inglés) de 2 a 250 basado en el peso total del ácido urónico de la composición.

Preferiblemente, la presente composición contiene entre un 25 y un 100 % en peso, preferiblemente entre un 50 y un 100% en peso de oligosacárido de ácido urónico con un grado de polimerización (DP) de 2 a 100 basado en el peso total de ácido urónico de la composición.

Más preferiblemente, la presente composición contiene entre un 25 y un 100% en peso de oligosacárido de ácido galacturónico con un DP de 2 a 250 basado en el peso total de ácido urónico en la composición, más preferiblemente entre un 25 y 100% en peso de oligosacárido de ácido galacturónico con un DP de 2 a 100 basado en peso total de ácido urónico de la composición, incluso más preferiblemente entre un 25 y un 100% en peso de oligosacárido de ácido galacturónico con un DP de 2 a 50 basado en peso total de ácido urónico en la composición.

[0018] El término oligosacárido de ácido urónico como se usa en la presente invención se refiere a un oligosacárido donde al menos un 50% de los residuos son seleccionados del grupo que consiste en ácido gulurónico, ácido manurónico, ácido galacturónico y ácido glucurónico.

En una forma de realización preferida el oligosacárido de ácido urónico contiene al menos un 50 % de ácido galacturónico basado en los residuos totales de ácido urónico en el oligosacárido de ácido urónico.

Más preferiblemente, el presente oligosacárido de ácido urónico es pectina hidrolizada, preferiblemente ácido poligalacturónico, incluso más preferiblemente preparado por hidrólisis de pectina de manzana, cítrico y/o remolacha azucarera.

[0019] En una forma de realización preferida, los oligosacáridos de ácido urónico de la presente invención contienen entre un 25 y un 100% en peso de oligosacáridos galacturónicos con un DP entre 2 y 100 basado en el peso total de ácido galacturónico, más preferiblemente entre un 50 y un 100 % en peso, incluso más preferiblemente entre un 75 y un 100 % en peso.

Preferiblemente la composición contiene entre un 25 y un 100% en peso de oligosacáridos galacturónicos con un DP entre un 2 y un 50 basado en el peso total de ácido galacturónico, más preferiblemente entre un 50 y un 100 % en peso incluso más preferiblemente entre un 75 y un 100 % en peso.

[0020] Los oligosacáridos de ácido galacturónico son preferiblemente preparados por digestión enzimática de pectina con pectina lisasa, liasa péctica, endopoligalacturonasa y/o pectinasa.

El presente oligosacárido de ácido urónico es preferiblemente obtenible por digestión enzimática de pectina con pectina lisasa, liasa péctica, endopoligalacturonasa y/o pectinasa.

[0021] El oligosacárido de ácido urónico puede ser metoxilado y/o amidado.  
El oligosacárido de ácido urónico es preferiblemente no digerible en el tracto intestinal superior humano e hidrosoluble.

[0022] En una forma de realización preferida, al menos una de las unidades de hexosa terminal del oligosacárido de ácido urónico tiene un enlace doble, que está preferiblemente situado entre las posiciones C4 y C5 de la unidad de hexosa terminal.

El enlace doble proporciona protección eficazmente contra la fijación de las bacterias patógenas al epitelio.

Preferiblemente una de las unidades de hexosa terminal comprende el enlace doble.

El enlace doble en la unidad de hexosa terminal puede, por ejemplo, ser obtenido mediante pectina hidrolizante enzimáticamente con liasa.

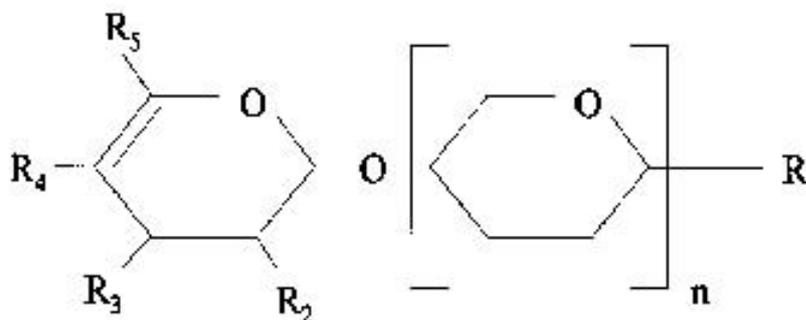
Preferiblemente el oligosacárido de ácido urónico tiene la estructura I siguiente, donde la hexosa terminal (izquierda) preferiblemente comprende un enlace doble.

Las unidades de hexosa distintas a la(s) unidad(es) de hexosa terminal son preferiblemente unidades de ácido urónico, unidades de ácido preferiblemente galacturónico.

Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades puede ser libres o esterificados (parcialmente), y preferiblemente al menos un 10% es metilado (ver más abajo).

Estructura I: oligosacárido de ácido polimérico

[0023]



donde:

R es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrógeno, hidroxilo o ácido, preferiblemente hidroxilo; y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico o grupo de ácido fosfórico, y el resto de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representando hidroxilo y/o hidrógeno.

Preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico o grupo de ácido fosfórico, preferiblemente un ácido libre o esterificado carboxílico, y el resto representa hidroxilo y/o hidrógeno.

Incluso más preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido carboxílico libre o esterificado y el resto R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representando hidroxilo e/o hidrógeno; y

n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (ver también Grado de polimerización, más abajo), que puede ser cualquier unidad de hexosa.

Adecuadamente n es un número entero entre 1-249, preferiblemente entre 1 y 99, más preferiblemente entre 1 y 49.

Preferiblemente la(s) unidad(es) de hexosa es una unidad de ácido urónico.

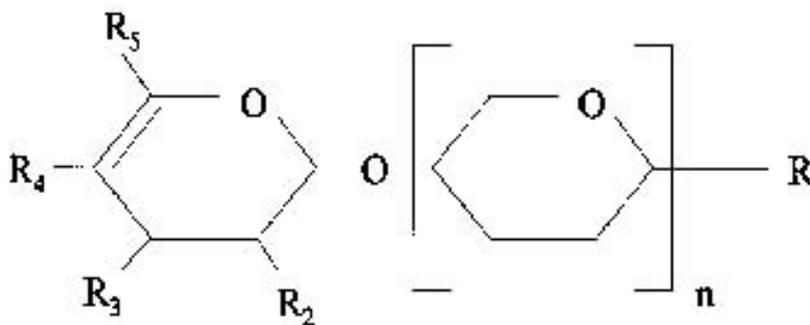
[0024] De la forma más preferible R, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidroxilo, R<sub>4</sub> representa hidrógeno, R<sub>5</sub> representa ácido carboxílico, n es cualquier número entre 1 y 99, preferiblemente entre 1 y 50, de la forma más preferible entre 1 y 10 y la unidad de hexosa es preferiblemente ácido galacturónico.

[0025] Más preferiblemente, el presente oligosacárido de ácido urónico tiene una estructura según la Fig.2.

Fig. 2: grupo de ácido hexurónico terminal preferido

[0026]

5



10 donde;  
 R es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrógeno, hidroxilo o ácido, preferiblemente hidroxilo (ver arriba); y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N- glicolilneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico y grupo de ácido fosfórico, y el resto de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representando hidroxilo y/o hidrógeno.  
 15 Preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicolilneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico y grupo de ácido fosfórico, y el resto de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidroxilo y/o hidrógeno.  
 Incluso más preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido carboxílico libre o esterificado y el resto de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (ver también Grado de polimerización, más abajo), que puede ser cualquier unidad de hexosa.  
 20 Adecuadamente n es un número entero entre 1-249 (preferiblemente entre 1 y 99, incluso más preferiblemente, 1 a 49) representando el número de unidades de hexosa dichas unidades de hexosa preferiblemente siendo ácido urónico, incluso más preferiblemente siendo unidades de ácido galacturónico.  
 25 Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades puede ser libres o esterificados (parcialmente), y son preferiblemente metilados al menos parcialmente.

[0027] De la forma más preferible, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidroxilo, R<sub>4</sub> representan hidrógeno y R<sub>5</sub> representa ácido carboxílico libre o esterificado.

30 [0028] En otra forma de realización, se usa una mezcla de oligosacáridos de ácido urónico, que tienen un DP diferente y/o comprenden unidades de hexosa terminal tanto saturada como insaturada.  
 Preferiblemente al menos un 5%, más preferiblemente al menos un 10%, incluso más preferiblemente al menos un 25% de las unidades hexurónicas terminales de la unidad hexurónica insaturada de oligosacárido de ácido urónico (ver, por ejemplo, la Fig.2).  
 35 Como cada oligosacárido de ácido urónico individual preferiblemente comprende sólo una unidad hexurónica terminal insaturada, preferiblemente menos del 50% de las unidades terminales hexurónicas es una unidad hexurónica insaturada (es decir, comprende un enlace doble).

40 [0029] Una mezcla de oligosacáridos de ácido urónico contiene preferiblemente entre 2 y 50% de unidades hexurónicas insaturadas basado en la cantidad total de unidades hexurónicas, preferiblemente entre un 10 y un 40%.

[0030] El oligosacárido de ácido urónico puede ser derivatizado.  
 En una forma de realización los oligosacáridos de ácido urónico se caracterizan por un grado de metoxilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50 % incluso más preferiblemente superior al 70%.  
 45 Como se utiliza en este caso "grado de metoxilación" (también referido como DE o "grado de esterificación") tiene por

objetivo significar la medida a la que han sido esterificados los grupos de ácido carboxílico libres contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico (p. ej. por metilación).

En otra forma de realización, los oligosacáridos de ácido urónico tienen un grado de metilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50 % incluso más preferiblemente superior al 70%.

5

#### Concentración de oligosacáridos de ácido urónico

[0031] La presente composición es preferiblemente una composición nutricional, con grasa, carbohidrato digerible y proteína.

La presente composición nutricional preferiblemente contiene entre 0,01 y 5 gramos de oligosacárido de ácido urónico con un DP de 2 a 250 por 100 gramos de peso en seco de la composición nutricional, más preferiblemente entre 0,05 y 2 gramos por 100 gramos de peso en seco.

La presente composición nutricional preferiblemente contiene entre 0,01 y 5 gramos de oligosacárido de ácido galacturónico con un DP de 2 a 250 (preferiblemente DP de 2-100) por 100 gramos de peso en seco de la composición nutricional, más preferiblemente entre 0,05 y 2 gramos por 100 gramos de peso en seco.

[0032] El presente método preferiblemente comprende la administración de entre 0,05 y 10 gramos de oligosacárido de ácido urónico con un DP de 2 a 100 al día, incluso más preferiblemente entre 0,1 y 5 gramos de oligosacáridos de ácido urónico al día.

20

#### Fibra prebiótica

[0033] Además del oligosacárido de ácido urónico y las bacterias probióticas, la presente composición comprende preferiblemente fibra prebiótica, que favorece el crecimiento de las bacterias probióticas intestinales, particularmente *Bifidobacteria* y/o los *Lactobacilli*.

Ventajosamente, las fibras prebióticas son al menos un 50% de oligosacáridos hidrosolubles (L. Prosky et al, J. Assoc. Anal. Chem 71:1017-1023, 1988) con un grado de polimerización (DP) de 2-100 que preferiblemente no contiene ácido urónico.

Los oligosacáridos que carecen de unidades de ácido urónico se les denomina de ahora en adelante como "oligosacáridos no digeribles".

Los oligosacáridos no digeribles no son digeridos o sólo parcialmente en el intestino mediante la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) y son fermentados por la flora intestinal humana.

Por ejemplo glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa y las maltodextrinas son consideradas digeribles.

[0034] El oligosacárido no digerible es preferiblemente una mezcla de sacáridos no digeribles.

Esto es una práctica común, debido a que el uso de oligosacáridos no digeribles con, por ejemplo, una longitud de cadena es muy caro.

Ejemplos preferidos de mezclas disponibles comercialmente de oligosacáridos no digeribles son inulina, fructooligosacárido y galactooligosacárido.

Cuando el oligosacárido no digerible es una mezcla de sacáridos, los promedios de los parámetros respectivos se usan para definir la presente invención.

Por ejemplo, si un sacárido A es una mezcla de sacáridos individuales 25% en peso de Glu-Gal-Gal-Gal, 25 % en peso de Glu-Gal-Gal y un 50% en peso de Gal-Gal, la composición monosacárida media es 85,4% de Gal y 14,6 % de Glu. El grado de polimerización (DP) medio es 2,75.

[0035] El grado de polimerización del oligosacárido no digerible es preferiblemente inferior a 60, más preferiblemente inferior a 40, incluso más preferiblemente inferior a 20, de la forma más preferible inferior a 10.

El oligosacárido comprende preferiblemente al menos un 60%, más preferiblemente al menos un 95% de unidades de hexosa seleccionadas del grupo que consiste en fructosa, galactosa y glucosa.

[0036] Preferiblemente el oligosacárido no digerible es seleccionado del grupo que consiste en: celobiosa (4-O-β-D-glucopiranosil-d-glucosa), celodextrinas ((4-O-β-D-glucopiranosil)<sub>n</sub>-D-glucosa), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de D-glucosa enlazadas α-1-4; α-ciclodextrina-hexámero, β-ciclodextrina-heptámero y γ-ciclodextrina-octámero), dextrina no digerible, gentiooligosacáridos (mezcla de residuos de glucosa enlazados β-1-6, algunos enlaces 1-4), glucooligosacáridos (mezcla de α-D-glucosa), isomaltoligosacáridos (residuos de glucosa lineales enlazados α-1-6 con algunos enlaces 1-4), isomaltosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-glucosa); isomaltrosia (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-D-glucosa), panosa (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucosa), leucrosa (5-O-α-D-glucopiranosil-D- fructopiranosida), palatinosa o isomaltulosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-fructosa), teanderosa (O-α-D-

60

glucopiranosil- (1-6)-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-fructofuranosida), D-agatosa, D-*lixo-hexulosa*, lactosacarosa (O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1-4)-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-2)- $\beta$ -D-fructofuranosida),  $\alpha$ -galactooligosacáridos incluyendo rafinosa, estaquiosa y otros oligosacáridos de soja (O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-(1-6)- $\alpha$ -D-lucopyranosyl- $\beta$ -D-fructofuranoside),  $\beta$ -galactooligosacáridos o transgalacto-oligosacáridos ( $\beta$ -D-galactopiranosil-(1-6)- $\beta$ -D-glucopiranosil]<sub>n</sub> -(1-4)  $\alpha$ -D glucosa), lactulosa (4-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl-D-fructosa), 4'-galatosilactosa (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O- $\beta$ -D- glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosida), galactooligosacárido sintético (neogalactobioa, isogalactobioa, galsucrosa, isolactosel, II y III), fructanos - tipo levano ( $\beta$ -D-(2 $\rightarrow$ 6)-fructofuranosil)<sub>n</sub>  $\alpha$ -D-glucopiranosida), fructanos - tipo inulina( $\beta$ -D-((2 $\rightarrow$ 1)-fructofuranosil)<sub>n</sub>  $\alpha$ -D-glucopiranosida), 1 f- $\beta$ -fructofuranosilnristosa ( $\beta$ -D-((2 $\rightarrow$ 1)-fructofuranosil)<sub>n</sub>B-D-fructofuranosida), xilooligosacáridos (B-D-((1 $\rightarrow$ 4)-xilosa)<sub>n</sub>, lafinosa, lactosacarosa, arabinooligosacáridos y mezclas de los mismos.

[0037] Según otra forma de realización preferida el oligosacárido no digerible es seleccionado del grupo que consiste en fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos de dextrinas no digeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, oligosacáridos de semilla de soja, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos.

[0038] Oligosacáridos adecuados no digeribles y su métodos de producción son descritos en detalle en Laere KJM (Laere, KJM, Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis* (en castellano, Degradación de oligosacáridos estructuralmente diferentes no digeribles por bacterias intestinales: glicosilhidrolasas de *Bi. adolescentis*). PHD-tesis, junio 2000, Universidad agrícola de Wageningen, Wageningen, los Países Bajos).

[0039] La presente invención proporciona preferiblemente una composición con dos oligosacáridos diferentes no digeribles, es decir, oligosacárido no digerible A y oligosacárido no digerible B, de ahora en adelante denominados como sacárido A y sacárido B respectivamente.

El sacárido A y sacárido B son preferiblemente sacáridos diferentes y tienen unos enlaces glicosídicos diferentes, grado de polimerización y/o composición monosacárida.

[0040] Preferiblemente al menos un 98 % de las unidades monosacáridas totales de sacárido A y B son monosacáridos seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos de galactosa (gal), fructosa (fru) y glucosa (glu).

Según una forma de realización preferida de la presente invención, el porcentaje de al menos un monosacárido seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa y galactosa en el sacárido A es al menos un 40 % superior al porcentaje del mismo monosacárido en el sacárido B, preferiblemente al menos un 50%, más preferiblemente al menos un 75%, incluso más preferiblemente al menos un 90 %.

Una diversidad mayor de monosacáridos favorece una población más amplia de bacterias intestinales beneficiosas.

[0041] El porcentaje de un monosacárido en el sacárido puede ser simplemente calculado dividiendo la cantidad de la unidad monosacárida respectiva (p. ej. glucosa) en el sacárido por la cantidad total de las unidades monosacáridas en ese sacárido y multiplicándola por 100.

Cuando el sacárido es una mezcla de sacárido, la aportación de cada sacárido individual en la mezcla de sacárido debe ser tenida en cuenta.

El porcentaje de una mezcla de sacárido puede ser simplemente determinado hidrolizando completamente la mezcla y determinando el porcentaje molar para cada monosacárido.

[0042] Preferiblemente un sacárido A contiene al menos un 40 % de galactosa, más preferiblemente al menos un 67 % de galactosa, más preferiblemente al menos un 75% en peso de galactosa.

Preferiblemente el sacárido B contiene al menos un 30 % de fructosa, más preferiblemente al menos un 67 % de fructosa, incluso más preferiblemente al menos un 80% en peso de fructosa.

[0043] Por ejemplo, en el caso donde el sacárido A es una mezcla de glu-(gal)<sub>n=2-7</sub> (n es así un número entero seleccionado de 2 - 7) con una composición media monosacárida de 20 % de glucosa y 80 % de galactosa y el sacárido B es una mezcla de glu-(fru)<sub>n=2-7</sub> y (fru)<sub>n=2-7</sub> con una composición media monosacárida de 10 % de glucosa y 90 % de fructosa, la diferencia en a) glucosa es del 10 %; b) fructosa es 90 %; y c) galactosa 80 %.

En este ejemplo, la fructosa y galactosa cumplen el criterio que el porcentaje de al menos un monosacárido seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa y galactosa en el sacárido A es al menos un 40 % mayor que el porcentaje del mismo monosacárido en el sacárido B.

#### Grado de polimerización

[0044] El sacárido A y B tienen un grado de polimerización (DP) de 2 a 100. Preferiblemente al menos un 80% en peso, más preferiblemente al menos un 95% en peso, de la forma más preferible al

menos un 98% en peso del peso acumulativo de sacárido de A y B tiene un grado de polimerización (DP) inferior a 60, más preferiblemente inferior a 40, de la forma más preferible inferior a 20.

El DP inferior reduce ventajosamente la viscosidad y aumenta la fermentabilidad de los sacáridos no digeribles.

5 Preferiblemente, al menos un 50% en peso, preferiblemente al menos un 75 % en peso del peso acumulativo de sacáridos A y B son sacáridos no digeribles con un DP de 2-8.

Usando una mezcla con un alto porcentaje en peso de sacáridos pequeños se aumentará la fermentabilidad y el efecto de estimulación en el crecimiento de las bacterias de ácido láctico y *Bifidobacteria*.

10 [0045] Según una forma de realización preferida de la presente invención, el DP de sacárido A es al menos 5 unidades monosacáridas inferiores al grado de polimerización del sacárido B, preferiblemente al menos 10, incluso más preferiblemente al menos 15.

La inclusión de un sacárido con un grado de polimerización aumentado reduce la carga osmótica, lo cual es beneficioso para una nutrición infantil y mejora la estimulación prebiótica de la flora intestinal también en más partes distales del colon.

15 [0046] Preferiblemente, el sacárido A tiene un DP de 2-15, más preferiblemente 2-8.

Preferiblemente el sacárido B tiene un DP de 8-100.

Los sacáridos A y B con un DP diferente pueden tener la misma composición monosacárida o ligeramente diferente.

20 Cuando los sacáridos A y B tienen un DP diferente y una composición monosacárida similar de manera que la diferencia en el DP medio entre el sacárido A y el sacárido B es preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10, incluso más preferiblemente al menos 15.

Preferiblemente, el sacárido A y B tienen una composición monosacárida diferente (ver más arriba) y un DP diferente.

25 [0047] Por ejemplo, si el sacárido A es una mezcla de glu-(fru)<sub>m=2-7</sub> y (fru)<sub>m=2-6</sub> con un DP medio de 3,5 unidades monosacáridas y el sacárido B es glu-(fru)<sub>n=12100</sub> con un DP medio de 25 unidades monosacáridas, entonces la diferencia en el DP medio (25-3,5 =) 21,5.

30 [0048] En otra forma de realización preferida de la presente invención el porcentaje de al menos un enlace glicosídico de sacárido A basado en la totalidad de enlaces glicosídicos de sacárido A es al menos un 40% mayor que el porcentaje de la misma conexión glicosídica en el sacárido B, preferiblemente al menos un 50%, incluso más preferiblemente al menos un 75%.

El término "enlace glicosídico" como se usa en la presente invención se refiere a un enlace C-O-C formado entre los anillos de dos monosacáridos cíclicos mediante la eliminación de agua.

35 Una diversidad aumentada en enlaces glicosídicos estimula una gama mas amplia de bacterias beneficiosas.

[0049] Los enlaces glicosídicos difieren en que enlazan de manera covalente átomos de carbono en las unidades monosacáridas en posiciones numeradas de forma diferente, y/o que forman  $\alpha$  o  $\beta$  enlaces.

40 Ejemplos de diferentes enlaces glicosídicos que ocurren en sacáridos no digerible son enlaces  $\beta(1,3)$ ,  $\alpha(1,4)$ ,  $\beta(2,1)$ ,  $\alpha(1,2)$ , y  $\beta(1,4)$ .

[0050] Preferiblemente los enlaces glicosídicos en el sacárido A comprende al menos un 40% de enlaces glicosídicos  $\beta(1,4)$  y/o  $\beta(1,6)$ , más preferiblemente al menos un 75%.

45 Los enlaces glicosídicos en el sacárido B preferiblemente comprenden al menos 40% de enlaces glicosídicos  $\beta(2,1)$ , más preferiblemente al menos un 75%.

[0051] El sacárido A es preferiblemente un sacárido seleccionado del grupo que consiste en  $\beta$ -galactooligosacáridos,  $\alpha$ -galactooligosacáridos, y galactanos.

Según una forma de realización más preferida, el sacárido A es  $\beta$ -galactooligosacárido, más preferiblemente transgalactooligosacárido.

50 Preferiblemente un sacárido A comprende  $\beta$ -galactooligosacáridos con enlaces glicosídicos  $\beta(1,4)$  y/o  $\beta(1,6)$  y una glucosa terminal.

Transgalactooligosacárido está, por ejemplo, disponible comercialmente con el nombre comercial Vivinal®GOS (Borculo Domo Ingredients, Zwolle, los Países Bajos).

55 [0052] El sacárido B es preferiblemente un sacárido seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacáridos y fructooligosacáridos.

Los términos fructopolisacáridos, polifrufructosa, polifrufructano y fructano son de usados de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a polisacáridos que comprenden unidades de fructosa  $\beta$ -enlazadas, que son preferiblemente enlazadas mediante enlaces glicosídicos  $\beta(2,1)$  y/o  $\beta(2,6)$ .

60 Preferiblemente, el fructopolisacárido contiene una glucosa terminal con enlace glicosídico  $\beta(2,1)$ .

Preferiblemente, el fructopolisacárido contiene al menos 7 unidades de fructosa  $\beta$ -enlazadas.

En otra forma de realización preferida se usa inulina como sacárido B. La inulina es un tipo de fructopolisacárido donde al menos el 75% de los enlaces glicosídicos son enlaces  $\beta(2,1)$ .

Típicamente, la inulina tiene una longitud de cadena media de entre 8 y 60 unidades monosacáridas.

5 El polisacárido adecuados en las composiciones de la presente invención está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Raftiline®HP (Orafti).

[0053] En una otra forma de realización preferida, el sacárido B es un fructooligosacárido.

Un fructooligosacárido es un sacárido que comprende unidades de fructosa  $\beta$ -enlazadas, que son preferiblemente enlazadas mediante enlaces glicosídicos  $\beta(2,1)$  y/o  $\beta(2,6)$ .

10 El fructooligosacárido contiene preferiblemente una glucosa con enlace glicosídico  $\beta(2,1)$  en el extremo reductor.

Preferiblemente, el fructooligosacárido contiene 2 a 6 unidades de fructosa  $\beta$ -enlazadas.

Una fuente adecuada de fructooligosacárido es Raftilose® (Orafti), o Actilight (Beghin-Meiji).

### 15 Concentración de oligosacáridos no digeribles

[0054] La presente composición comprende preferiblemente al menos 5 mg de oligosacárido no digerible por 100 gramos de peso en seco de la presente composición, más preferiblemente al menos 50 mg, incluso más preferiblemente al menos 0,1 g, de la forma más preferible al menos 0,5 g. Preferiblemente la presente composición no contiene más de 10 g de oligosacárido no digerible por 100 g de peso en seco de la presente composición, preferiblemente no más de 2,0 g.

20

[0055] Los oligosacáridos no digeribles según la presente invención son preferiblemente administrados en una dosis diaria de 0,1 a 30 g, más preferiblemente 0,5 a 15 g, más preferiblemente 3 a 10 g.

25 [0056] Si la composición contiene sacárido A y sacárido B, la proporción en peso de sacárido A/sacárido B es preferiblemente de entre 0,01 y 100, más preferiblemente entre 0,5 y 100, incluso más preferiblemente entre 4 y 100, de la forma más preferible entre 24 y 100.

Una alta proporción en peso es particularmente ventajosa cuando el sacárido A tiene un DP bajo y el sacárido B tiene DP un relativamente alto.

30 Esto asegura un equilibrio óptimo entre osmolalidad y fermentabilidad.

[0057] El sacárido A y el sacárido B comprenden preferiblemente entre un 5 y un 100 % en peso basado en el peso total de los sacáridos no digeribles en la presente composición, más preferiblemente un 50 hasta un 100 % en peso.

35

### Macronutrientes

[0058] Cuando se formula como una composición nutricional, la presente composición contiene preferiblemente un 5 a un 16% en. de proteína; 35 a 60% en. de grasa; y 25 a 75% en de carbohidratos, preferiblemente 5 a 12,0% en. de proteína; 39 a 50% en. de grasa; y 40 a 55% en. de carbohidratos (% en. es la abreviatura para porcentaje de energía y representa la cantidad relativa en la que cada constituyente contribuye al valor total calórico de la preparación).

40

Esta composición nutricional es especialmente adecuada para alimentar a un niño porque proporciona al niño los nutrientes necesarios.

45 [0059] La presente composición puede también ser añadida ventajosamente a la leche humana.

Productos añadidos actualmente a la leche humana son denominados frecuentemente como fortificantes de leche materna.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende leche humana y la presente composición.

50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para hacer una composición nutricional, comprendiendo la mezcla de leche humana y la presente composición.

[0060] Preferiblemente, la presente composición comprende de un 5 a un 20% en. de proteína, más preferiblemente de un 8 a un 12 % en.

55 Preferiblemente, la presente composición comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en caseína, lactosuero, leche desnatada, proteína de soja, proteína de guisante, colágeno, proteína de arroz y/o proteína com.

Preferiblemente al menos un 25 % en peso de la proteína de la presente composición es proporcionada por proteína hidrolizada y/o aminoácido libre.

60 El uso de hidrolizado proteico y/o aminoácidos libres reduce efectos secundarios, tales como la alergia, que es particularmente indeseable en niños con flora intestinal subóptima.

[0061] Preferiblemente, la presente composición comprende zinc (Zn).

El zinc protege la función de barrera intestinal en presencia de patógenos (Roselli et al, 2003 J Nutr. 133:4077) y desempeña un papel importante en la proliferación de enterocitos.

5 La presente composición contiene preferiblemente al menos 10 µg de zinc por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente al menos 30 µg, de la forma más preferible al menos 50 µg de Zn.

Preferiblemente, la presente composición contiene menos de 0,3 mg, más preferiblemente no más de 0,2 mg zinc por g de peso en seco de la presente composición.

10 Preferiblemente se añade zinc a la composición en forma de sulfato de zinc, acetato de zinc, cloruro de zinc, lactato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc y/o óxido de zinc.

[0062] La presente composición es administrada preferiblemente en forma líquida.

Irregularidades intestinales (p. ej. heces duras, volumen de deposición insuficiente, diarrea) son un problema serio en niños con flora intestinal subóptima.

15 Por lo tanto, la presente composición tiene preferiblemente una osmolalidad entre 50 y 500 mOsm/kg, más preferiblemente entre 100 y 400 mOsm/kg.

Con esta osmolalidad, la presente composición es especialmente adecuada para el tratamiento y/o prevención de la diarrea.

20 La osmolalidad apropiada en combinación con los oligosacáridos de ácido urónico y probióticos reduce el tiempo en el que una deposición normal se vuelve a desarrollar.

[0063] Por las mismas razones, es también importante que la presente composición no tenga una densidad demasiado calórica, pero todavía proporcione calorías suficientes para alimentar al sujeto.

25 Por lo tanto, el alimento líquido tiene preferiblemente una densidad calórica entre 0,1 y 2,5 kcal/ml, incluso más preferiblemente una densidad calórica de entre 0,5 y 1,5 kcal/ml, de la forma más preferible entre 0,6 y 0,9 kcal/ml.

Una densidad calórica óptima también contribuye a la incidencia reducida de diarrea.

[0064] Las presentes composiciones preferiblemente comprenden minerales, oligoelementos y vitaminas, colina, taurina, carnitina, mio-inositol y/o mezclas de los mismos.

### 30 Aplicaciones

[0065] La presente composición es particularmente útil para alimentar niños humanos.

35 Por lo tanto, la presente invención también proporciona el uso de la presente composición para la producción de una composición nutricional para alimentar niños.

Preferiblemente los niños tienen una edad de 0-36 meses, preferiblemente una edad entre 0 y 18 meses.

[0066] Se ha descubierto que la composición según la presente invención es particularmente útil como nutrición infantil.

40 También la composición es especialmente adecuada para la normalización de la población de *Bifidobacteriums* y/o de *Lactobacillus* según la distribución de especies en los niños alimentados con leche humana en el tracto gastrointestinal de niños que no fueron, o parcialmente, alimentados con leche humana, en particular los que son bebés nacidos prematuramente, bebés nacidos a término, al igual que niños que están en el periodo de adaptación al alimento sólido.

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de la presente composición para proporcionar nutrición a un niño humano.

[0067] Así otro aspecto de la presente invención corresponde a una preparación alimenticia que comprende una composición tal como se ha definido anteriormente.

En una forma de realización, la preparación alimenticia es una nutrición infantil.

50 [0068] La flora intestinal tiene un efecto importante en trastornos tal como trastornos gastrointestinales, trastornos inmunológicos y/o trastornos endocrinos.

Por lo tanto, en otro aspecto la presente composición puede ser ventajosamente usada en la producción de un medicamento en un método para la prevención y/o tratamiento de trastorno gastrointestinal, trastorno inmunológico y/o trastornos endocrinos.

55 Particularmente la alergia, rinitis alérgica, hipersensibilidad alimenticia, dermatitis atópica, eccema, asma, diarrea, diarrea infecciosa y asociada a antibióticos, inflamación intestinal, infección, estreñimiento, calambres intestinales, cólicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, fibrosis cística y/o diabetes pueden ser adecuadamente tratados y/o evitados con la presente composición.

60 En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona tratamiento y/o prevención de la alergia y/o infección.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona tratamiento y/o prevención del síndrome de

inmunodeficiencia adquirida.

5 [0069] En una otra forma de realización preferida la presente composición se usa en el tratamiento y/o prevención de infección en pacientes que padecen alergia, rinitis alérgica, hipersensibilidad alimenticia, dermatitis atópica, eccema, asma, diarrea, diarrea infecciosa y asociada a antibióticos, estreñimiento, calambres intestinales, cólicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes cancerosa, fibrosis cística, pacientes sometidos a cirugía, pacientes sometidos a terapia anticáncer y pacientes que sufren heridas provocadas por calor, fricción, electricidad, radiación, o productos químicos.

10 La incidencia reducida o intensidad de esta enfermedades se debe a la flora intestinal optimizada, particularmente la población de especies de *Bifidobacterium* optimizadas y/o la población de especies de *Lactobacillus* optimizadas y una adherencia reducida de bacterias patógenas.

15 [0070] En otra forma de realización la presente invención proporciona prevención de infecciones vaginales, dicho método comprendiendo la aplicación tópica de la presente composición en una forma de administración adecuada.

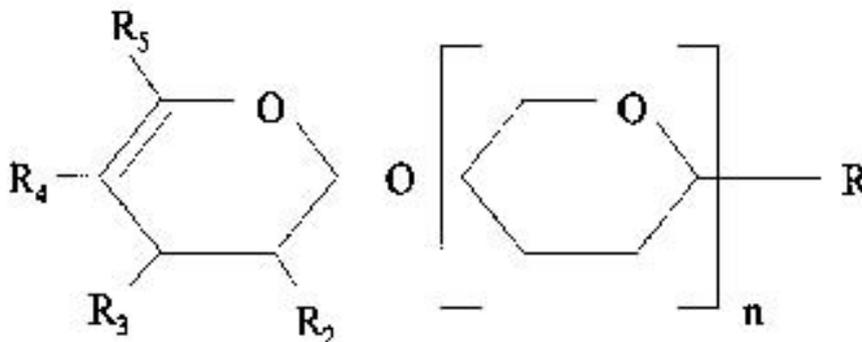
### EJEMPLOS

20 Ejemplo 1: Composición con hidrolizado de pectina, fibra prebiótica y bacterias probióticas

25 [0071] Nutrición infantil que comprende por 12,6 gramos de polvo: 1,6 gramos de proteína, 3,6 gramos de grasa, 6,4 gramos de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 0,8 gramos de carbohidratos no digeribles de los cuales 0,60 gramos de transgalactooligosacáridos, 0,07 gramos de inulina (Raftilin HP, Orafti), 0,12 gramos de pectina hidrolizada de liasa con un grado medio de polimerización de 4, y  $1 \times 10^9$  UFC de *Bifidobacterium breve* M-16V (Moringa) y  $1 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus paracasei* LAFTI L26 (DSM Food Specialties, los Países Bajos).

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de una composición que comprende bacterias probióticas y de un 25 a un 100% en peso de oligosacárido de ácido urónico con un DP de 2 a 250 basado en el peso total de ácido urónico en la composición para la producción de una composición nutricional para el tratamiento y/o prevención de infecciones en un sujeto.
2. Uso según la reivindicación 1, donde dicho oligosacárido de ácido urónico es pectina hidrolizada.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, donde la composición nutricional comprende además fibra prebiótica, que estimula el crecimiento de bacterias intestinales probióticas, seleccionada del grupo que consiste en fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos de dextrinas no digeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, oligosacáridos de semilla de soja, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho sujeto es un niño o un paciente que ha sido sometido a cirugía o tratamiento antibiótico.
5. Nutrición infantil que comprende
  - a. bacterias probióticas; y
  - b. un 25 a un 100 % en peso de oligosacárido de ácido urónico con un DP de 2 a 250 basado en el peso total de ácido urónico en la composición.
6. Nutrición infantil según la reivindicación 5, con un 5 - 16 % en. de proteína, 35 - 60 % en. de grasa y 25 - 75 % en. de carbohidratos.
7. Nutrición infantil según la reivindicación 5 ó 6, comprendiendo un 25 a 100 % en peso de oligosacárido de ácido galacturónico con un DP de 2 a 250 basado en el peso total de ácido urónico en la nutrición.
8. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 7, que comprende *Bifidobacterium* y que comprende además oligosacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos de dextrinas no digeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, oligosacáridos de semilla de soja, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos.
9. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 8, donde el oligosacárido de ácido urónico es obtenible mediante digestión enzimática de pectina con pectina liasa, liasa péctica, endopoligalacturonasa y/o pectinasa.
10. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 9, donde el oligosacárido de ácido urónico tiene la siguiente estructura:



45 donde;

R es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo o grupo ácido; y como mínimo uno seleccionado del grupo que consiste en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico y/o grupo de ácido fosfórico, y el resto de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero de 1-99.

- 5
11. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 10, que comprende *Bifidobacterium*.
12. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 11, que comprende *Lactobucillus*.
- 10 13. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 12, que comprende *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.
14. Nutrición infantil según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 13, que comprende oligosacáridos no digeribles que carecen de ácido urónico.
- 15 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 - 14, para su uso en la alimentación de niños humanos.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, donde dicha composición es tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 - 14.
- 20 17. Uso según la reivindicación 1, donde la composición nutricional es para el tratamiento y/o prevención de una infección en un paciente que padece alergia, rinitis alérgica, hipersensibilidad alimenticia, dermatitis atópica, eccema, asma, diarrea, diarrea infecciosa y asociada a antibióticos, estreñimiento, calambres intestinales, cólicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes cancerosa, fibrosis quística, pacientes sometidos a cirugía, pacientes sometidos a terapia anticáncer y pacientes que sufren heridas provocadas por calor, fricción, electricidad, radiación, o productos químicos.
- 25