

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 314**

51 Int. Cl.:

A23L 1/308 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 2/52 (2006.01)

A23C 9/13 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/721 (2006.01)

A61K 31/733 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08858418 .0**

96 Fecha de presentación: **10.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2230943**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Mezcla de fibras pediátrica**

30 Prioridad:
10.12.2007 WO PCT/NL2007/050639

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

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

72 Inventor/es:
**GOEDHART, Anna Christina;
ALLES, Martine Sandra y
VAN LAERE, Katrien Maria Jozefa**

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

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).

ES 2 383 314 T3

DESCRIPCIÓN

Mezcla de fibras pediátrica.

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está en el campo de la nutrición enteral líquida.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Muchos pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, dependen para su ingesta de alimentos parcialmente o totalmente de la nutrición clínica. Productos nutritivos enterales clínicos típicos son suplementos de nutrición orales y alimentaciones enterales por sonda. Suplementos orales adecuados incluyen leche lista para beber o alimentos a base de yogur para sorber y alimentos altamente energéticos para sorber. Estos productos nutritivos clínicos enterales líquidos están diseñados normalmente para ser nutritivamente completos, es decir, proporcionan en una base diaria todos los macro y micronutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo óptimo y la conservación de masa de tejido delgada y composición del cuerpo. La nutrición clínica para la población pediátrica está diseñada especialmente para este grupo de edad y difiere en su composición de la nutrición clínica diseñada para pacientes adultos, debido a las diferentes necesidades de pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos. Por ejemplo, la alimentación para adultos contiene demasiadas proteínas, sodio, potasio, cloruro y magnesio, y vitaminas y perfiles de oligoelementos inapropiados para hacer frente a las necesidades de pacientes pediátricos.

[0003] Las mezclas de fibra usadas en la nutrición enteral para pacientes pediátricos usadas hasta el momento se basan principalmente en mezclas de fibra adecuadas para adultos.

[0004] Los pacientes pediátricos que reciben nutrición enteral clínica padecen frecuentemente de estreñimiento. El estreñimiento en sujetos pediátricos es frecuentemente un problema debido a su actividad física menor. La lactulosa o el glicol de polietileno son laxantes comúnmente prescritos en caso de estreñimiento crónico en la infancia. No obstante, estas fibras no aparecen de forma natural en los alimentos, teniendo su efecto principalmente en el colon proximal y no teniendo beneficios adicionales.

[0005] El documento EP 0756828 describe una mezcla de fibras con una composición que representa la fibra dietética en una dieta adulta occidental típica. El documento WO 2005/039319 divulga una preparación comprendiendo *Bifidobacterium breve* y una mezcla de carbohidratos no digeribles para bebés. Los documentos EP1597978 y EP1597979 revelan un efecto sinérgico entre polifruktosa y galactooligosacáridos. El documento WO2006/046871 divulga el uso de *L. rhamnosus* para la preparación de composiciones nutritivas. El documento WO 02/051264 divulga el uso de oligosacáridos no digeribles con unidad de arabinosa terminal para un efecto de anti-adhesión y un efecto bifidogénico.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Los presentes inventores descubrieron que la alimentación pediátrica por sonda y por sorbos frecuentemente no contiene cualitativamente y de forma cuantitativa suficiente fibra. De esta forma fue objeto proporcionar una mezcla de fibra óptima para ser administrada en una composición nutritiva enteral líquida para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos.

[0007] La presente invención se refiere así a una mezcla de fibra diseñada especialmente para nutrición enteral clínica (suplementos de nutrición orales y alimentación por sonda enteral) para niños de 1 - 14 años, particularmente pacientes pediátricos. La mezcla comprende beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-gluco-polisacáridos no digeribles, y hemicelulosa. La invención se describe mejor en las reivindicaciones 1 y 14.

[0008] Se descubrió en un estudio clínico con niños que padecían de estreñimiento crónico, que esta combinación específica de diferentes fibras redujo eficazmente el estreñimiento. Esto es especialmente ventajoso para pacientes pediátricos que padecen más de estreñimiento, que niños sanos, debido a su actividad física menor o debido a su enfermedad. Comparado con la lactulosa, se observó un reblandecimiento prolongado mejorado de la deposición, ocurriendo más lentamente y de forma más estable, con esta mezcla de fibras. La mezcla de fibras especialmente diseñada dio como resultado una fermentación prolongada en todo el colon, incluyendo la columna distal, sin una reducción en el contenido de agua. Esto es especialmente ventajoso para pacientes pediátricos que dependen de ambos, ingesta de agua y nutritiva solamente a través de alimentación por sonda y/o sorbos. También se mejoró el sabor de la bebida con fibra en comparación con una bebida comprendiendo lactulosa.

[0009] Comparado con mezclas de fibras conocidas en la técnica para preparados para lactantes, que resultan en la formación de cantidades altas de lactato y acetato y cantidades bajas de propionato y butirato por fermentación colónica, y con mezclas de fibra conocidas en la técnica para la nutrición adulta, que suponen la formación de cantidades bajas de lactato y cantidades más altas de propionato por fermentación colónica, las mezclas de fibra de la presente invención mostraron un efecto intermedio en la formación de lactato, acetato, propionato y butirato. Las

mezclas de fibra de la presente invención son por lo tanto más adecuadas para pacientes pediátricos, teniendo un modelo de fermentación colónica entre aquellos de bebés y adultos.

- 5 [0010] A pesar de la presencia de fibras insolubles (la hemicelulosa y el alfa-glucano no digerible) los productos enterales clínicos líquidos de la presente invención son estables y se adecuan para ser administrados vía una pajita o una sonda.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 [0011] La presente invención se refiere a un método para proporcionar soporte nutritivo a un sujeto con la necesidad del mismo y/o para proporcionar nutrición a un sujeto y/o para el tratamiento y/o prevención en un sujeto de uno o más seleccionados del grupo consistente en estreñimiento, desnutrición relacionada con enfermedad, inflamación, diarrea e infecciones, comprendiendo dicho método la administración de una composición comprendiendo una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende a) beta-galacto-
15 oligosacárido; b) fructano; c) alfa-glucano no digerible; y d) hemicelulosa a dicho sujeto en cantidades descritas en la reivindicación 14.

- [0012] En otras palabras, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende a) beta-galacto-oligosacárido; b) fructano; c) alfa-glucano no digerible; y d) hemicelulosa, para la producción de una composición nutritiva líquida para la administración a niños de 1 a 14 años. En una forma de realización, dicha composición nutritiva líquida es para uno seleccionado del grupo consistente en administración a niños con la necesidad de nutrición, administración a niños con la necesidad de soporte nutritivo, prevención y/o tratamiento de desnutrición relacionada con enfermedad, prevención y/o
20 tratamiento de inflamación, diarrea y/o infecciones.

- [0013] La presente invención puede ser formulada también como una composición nutritiva líquida comprendiendo una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende a) beta-galacto-oligosacárido; b) fructano, c) alfa-glucano no digerible; y d) hemicelulosa en cantidades descritas en la reivindicación 14 para uso en, en particular administración a, niños de 1 a 14 años. En una forma de realización, dicha composición nutritiva líquida comprendiendo dicha mezcla de carbohidratos no digeribles es para uno seleccionado de, administración a niños con la necesidad de nutrición, administración a niños con necesidad de soporte nutritivo, prevención y/o tratamiento de desnutrición relacionada con enfermedad, prevención y/o tratamiento de inflamación, diarrea y/o infecciones.

- [0014] En una forma de realización dicha composición nutritiva líquida comprendiendo dicha mezcla de carbohidratos no digeribles es para la prevención y/o tratamiento de estreñimiento. En una forma de realización dicha composición nutritiva líquida comprendiendo dicha mezcla de carbohidratos no digeribles es para pacientes pediátricos. Así, en una forma de realización, la presente invención se refiere a dicha composición nutritiva líquida comprendiendo dicha mezcla de carbohidratos no digeribles para uso en pacientes pediátricos y/o para ser
35 administrado a pacientes pediátricos y/o para proporcionar nutrición a pacientes pediátricos y/o para proporcionar soporte nutritivo a pacientes pediátricos.

- [0015] La invención también se refiere a una composición enteral líquida comprendiendo un componente de carbohidrato digerible, un componente de lípido, un componente de proteína, y una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende a) al menos 5 % en peso de beta-galacto-oligosacáridos basado en el total de carbohidratos no digeribles; b) al menos 4 % en peso de fructano; c) al menos 0,5 % en peso de alfa-glucano no digerible; y d) al menos 1 % en peso de hemicelulosa.

- [0016] Se ha descubierto ventajosamente que los carbohidratos no digeribles, también llamados fibras dietéticas, tienen capacidad de retención de agua y estimulan la motilidad gastrointestinal, aumentando el volumen de heces, el crecimiento bacteriano, y los productos de degradación bacteriana, estimulando así la propulsión colónica, y reduciendo el tiempo de tránsito.

- [0017] Así, beneficiosamente, de una parte la presente composición nutritiva líquida comprende beta-galacto-oligosacáridos que estimulan la actividad de bifidobacterias intestinales y el sistema inmunológico de una manera similar a como lo hacen los oligosacáridos de la leche humana. Por otro lado, la presente composición nutritiva líquida comprende fructano de fibra derivado de plantas, fermentable soluble, que también estimula bifidobacterias; la fibra fermentable derivada de planta, normalmente insoluble, comprende alfa-glucano no digerible, que es especialmente adecuado para la formación de butirato intestinal; y fibra fermentable derivada de plantas, insoluble fermentable estructuralmente y lentamente, es hemicelulosa. Estas tres últimas fibras son representativas de fibras en una dieta adulta. Esta mezcla de fibras es por lo tanto una mezcla de transición óptima para niños con una edad de 1 a 14 años, en particular pacientes pediátricos.

- [0018] Las fibras dietéticas beneficiosas también tienen un efecto laxativo, anti-estreñimiento. Además, la fibra dietética puede tener un efecto beneficioso en el sistema inmunológico y/o en la salud gastrointestinal. La administración de la mezcla de fibras de la presente invención resulta preferiblemente 1) en una formación

aumentada de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otros ácidos orgánicos, 2) una formación de AGCC y otros ácidos orgánicos a lo largo de todo el colon, 3) un aumento relativo de acetato y lactato basado en el total de ácidos orgánicos formados y/o 4) una cantidad disminuida de gas formado basado en los carbohidratos no digeribles administrados o formados en AGCC. Una mezcla de fibras con estas propiedades tiene un efecto beneficioso mejorado, ejerce su efecto beneficioso a lo largo de todo el colon, afecta beneficiosamente la microbiota intestinal (especialmente con relación a bifidobacterias y bacterias de ácido láctico), y/o no tiene efectos secundarios indeseados tales como hinchamiento, calambres, y/o flatulencia.

Población pediátrica

[0019] Los pacientes pediátricos de la presente invención se refieren a niños y sujetos humanos adolescentes de 1 hasta, e incluyendo 14 años que están bajo supervisión médica debido a un trastorno. De forma más particular, la invención se refiere a pacientes pediátricos que necesitan un soporte nutritivo.

[0020] Los suplementos de nutrición oral son útiles para mejorar la ingesta dietética de pacientes pediátricos que son incapaces de cubrir sus requisitos nutritivos solamente con alimentos normales. Los niños que pueden beneficiarse de la provisión de suplementos orales incluyen niños con requisitos nutritivos aumentados y/o restricciones de fluidos debido a diferentes condiciones médicas, incluyendo cardiopatía congénita, enfermedad de pulmón crónica, fibrosis quística, parálisis cerebral (atetoides), traumatismo, condiciones quirúrgicas, y problemas de crecimiento. Además, los suplementos orales pueden ser útiles en niños con disfunción mecánica del tracto gastrointestinal (p. ej. niños con malformaciones oro-faciales, lesiones faciales/de mandíbula o trastornos de deglución), y en niños que se cansan fácilmente y/o pierden el apetito debido a su enfermedad. Finalmente, los suplementos orales se pueden usar como única fuente de nutrición para la gestión primaria de enfermedades (por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino).

[0021] La alimentación enteral por sonda es el método preferido para hacer frente a los requisitos nutritivos de un niño que tiene algún grado de función gastrointestinal, pero es incapaz de ingerir adecuadamente de forma oral para hacer frente a las necesidades para el crecimiento y el desarrollo. Las indicaciones para la alimentación enteral por sonda en niños, incluyen la incapacidad o capacidad limitada para comer (p. ej. debido a disfunción de deglución), incapacidad para hacer frente a requisitos por toma oral (p. ej. debido a anorexia, necesidades metabólicas aumentadas), pérdidas nutritivas aumentadas (p. ej. debido a indigestión y/o absorción dañados), metabolismo alterado (p. ej. errores innatos de adaptación en ayunas), y gestión de enfermedad primaria (p. ej. enfermedad de Crohn).

[0022] La nutrición enteral clínica líquida diseñada para sujetos pediátricos difiere de aquella para pacientes adultos, basado en la diferencia de las necesidades nutritivas.

Composición enteral líquida

[0023] La presente composición es un líquido. Preferiblemente la presente composición es una composición lista para alimentar. Preferiblemente la composición es administrada por vía oral, más preferiblemente vía una pajita, o vía una sonda. Adecuadamente, la composición está en una forma en polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido, o en una forma de concentrado líquido, que debería ser diluida con agua. Cuando la composición está en una forma líquida, o reconstituida a su forma líquida, el volumen preferido administrado en una base diaria está en el intervalo de aproximadamente 100 a 2500 ml, más preferiblemente aproximadamente de 200 a 2000 ml por día.

[0024] Preferiblemente, la composición está en una forma líquida, con una viscosidad de 1 a 100 mPa.s, más preferiblemente de 2 a 60 mPa.s incluso más preferiblemente de 2 a 40 mPa.s como se ha medido usando un reómetro Physica MCR 300 (Physica Messtechnik GmbH, Ostfilden, Alemania) a una velocidad de cizallamiento de 95 s^{-1} a 20°C . Una viscosidad tan baja permite un paso rápido y fácil a través de una pajita o una sonda y por lo tanto una administración apropiada de la composición líquida. Además, una viscosidad baja da lugar a un vaciado gástrico normal y a una mejor ingesta de energía, que es esencial para pacientes pediátricos, especialmente cuando sufren de desnutrición, para un crecimiento y desarrollo óptimos. La presente invención se refiere también a una composición de polvo embalada donde dicho embalaje dispone de instrucciones para mezclar el polvo con una cantidad adecuada de líquido, dando como resultado una composición líquida con una viscosidad adecuada, preferiblemente una viscosidad entre 1 y 60 mPa.s.

[0025] La presente composición comprende preferiblemente carbohidrato digerible y/o proteína. La presente composición comprende más preferiblemente lípido, carbohidrato digerible y/o proteína. La presente composición es particularmente adecuada para la provisión de los requisitos nutritivos diarios a un niño con edad de 1 a 14 años. El lípido proporciona preferiblemente de 20 a 55% de las calorías totales, la proteína proporciona preferiblemente de 5 a 15% de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona preferiblemente de 30 a 75% de las calorías totales de la composición. Preferiblemente la presente composición comprende lípido proporcionando de 25 a 50 % de las calorías totales, proteína proporcionando de 6 a 13% de las calorías totales y carbohidrato digerible proporcionando de 40 a 65% de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente, la presente

composición comprende lípido proporcionando de 35 a 50 % de las calorías totales, proteína proporcionando de 9 a 13% de las calorías totales y carbohidrato digerible proporcionando de 45 a 55% de las calorías totales de la composición. Para hacer frente a los requisitos calóricos del niño, la composición comprende preferiblemente de 40 a 200 kcal por 100 ml, más preferiblemente de 75 a 175 kcal/100 ml, incluso más preferiblemente de 100 a 150 kcal/100 ml. Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre agua y consumo de calorías. La cantidad de calorías es la suma de las calorías proporcionadas por la proteína, el lípido, y el carbohidrato digerible.

[0026] La composición comprende preferiblemente de 0 a 10 g de lípidos por 100 ml, más preferiblemente de 2 a 8 g por 100 ml, más preferiblemente de 4 a 7 g por 100 ml. La presente composición comprende preferiblemente de 20 a 55% de lípidos, más preferiblemente de 25 a 50%, más preferiblemente de 35 a 50% de las calorías totales de la composición.

[0027] La cantidad de ácidos grasos saturados está preferiblemente por debajo de 45 % en peso basado en los lípidos totales, más preferiblemente por debajo de 25 % en peso. La concentración de ácidos grasos monoinsaturados varía preferiblemente de 30 a 65% basado en el peso total de ácidos grasos. La concentración de ácidos grasos poliinsaturados varía preferiblemente de 15 a 60% basado en el peso total de ácidos grasos. Preferiblemente, la composición comprende el ácido graso poliinsaturado ácido linoleico n-6 (AL) y el ácido graso poliinsaturado α -ácido linoleico n-3 (AAL). AL y AAL son ácidos grasos esenciales e importantes para el crecimiento y desarrollo saludable de niños. Preferiblemente, la proporción en peso AL/AAL está entre 4 y 10, más preferiblemente entre 5 y 7. Preferiblemente la composición comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL). Los AGPCL se definen en la presente invención como ácidos grasos o cadenas de acilo con dos o más enlaces dobles y una longitud de cadena de 20 o más. Preferiblemente, la composición comprende ácido docosahexaenoico (ADH) y/o ácido eicosapentanoico (AEP). ADH y AEP son AGPCL n-3 que son importantes para el desarrollo neuronal y la función cognitiva adecuados en niños. La ausencia de AGPCL n-3 dietético puede suponer un estado bajo de AGPCL n-3, debido a una baja capacidad metabólica para convertir AAL en AGP de CL n-3 en algunos subgrupos pediátricos. Además, la presencia de AGPCL mejora la función inmunológica, reduce la inflamación y/o aumenta la integridad de la barrera del intestino, que es ventajoso para sujetos pediátricos. Preferiblemente la composición comprende ácido araquidónico (ARA). Preferiblemente la composición comprende de 5 a 1000 mg de ADH y AEP por 100 ml, más preferiblemente de 10 a 800, incluso más de 50 - 300 mg por 100 ml.

[0028] La composición comprende preferiblemente de 0.5 a 8 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente de 2.0 a 6.5 g por 100 ml. La proteína debe ser tomada como la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres. La cantidad de proteína puede ser calculada según la cantidad de nitrógeno X 6.25. La proteína proporciona preferiblemente de 5 a 15%, más preferiblemente de 6 a 13% incluso más preferiblemente de 9 a 13% basado en el total de calorías de la composición.

[0029] La presente composición comprende preferiblemente caseína y/o proteínas de lactosuero. Preferiblemente la proporción en peso caseína:proteína de lactosuero es de 0:100 a 100:0, más preferiblemente de 10:90 a 90:10, más preferiblemente de 20:80 a 80:20. Preferiblemente la composición comprende proteína de lactosuero, más preferiblemente de 35 a 60 % en peso basado en el total de proteína. La proteína de lactosuero produce ventajosamente una mejor tolerancia de las alimentaciones, un índice de vaciado gástrico aumentado, un reflujo gastroesofágico (RGE) reducido y/o emesis reducida. La intolerancia alimenticia, el vaciado gástrico lento, REG, y la emesis están presentes particularmente en un sujeto pediátrico, más particularmente en niños con trastornos neurológicos. Las proteínas de lactosuero tienen además la ventaja nutritiva de que tienen un perfil de aminoácidos mejor. La composición puede comprender opcionalmente proteínas hidrolizadas y/o aminoácidos libres. Preferiblemente la composición no comprende proteínas hidrolizadas y/o aminoácidos libres, ya que esto aumenta la carga osmótica de la composición, lo que es indeseable.

[0030] La composición comprende preferiblemente de 5 a 37 g de carbohidratos digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 10 a 20 g por 100 ml. Preferiblemente el carbohidrato digerible proporciona preferiblemente de 30 a 95%, más preferiblemente de 40 a 75% incluso más preferiblemente de 35 a 60 % de las calorías totales de la composición.

[0031] Preferiblemente la composición comprende al menos un carbohidrato digerible seleccionado del grupo consistente en lactosa, maltodextrina, almidón digerible, sacarosa, glucosa, y maltosa. Preferiblemente la presente composición comprende maltodextrina y/o almidón digerible. Usando carbohidratos digeribles con un grado de polimerización más alto en vez de mono- y disacáridos se reduce la carga osmótica, lo que es ventajoso.

[0032] Preferiblemente la composición no comprende levadura, tal como *Saccharomyces cerevisiae*. La presencia de levadura afecta negativamente al sabor y/o a la estabilidad del producto. Preferiblemente la composición comprende vitaminas, minerales y oligoelementos en cantidades diarias recomendadas como se conocen en la técnica.

[0033] La osmolaridad de la presente composición está preferiblemente entre 150 y 700 mOsmol/l, más preferiblemente entre 200 a 400 mOsmol/l. Esta osmolaridad de tensión gastrointestinal reducida ventajosamente, produce un equilibrio óptimo entre agua y absorción de nutrientes, que es beneficioso para niños pediátricos y/o

estreñidos.

Mezcla de fibras

[0034] La presente composición comprende una mezcla de beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-glucano no digerible y hemicelulosa. La presente composición comprende además preferiblemente oligosacáridos de ácido galacturónico, pectina y/o productos de degradación de pectina. La presente composición comprende además preferiblemente celulosa. La presente composición comprende además preferiblemente un carbohidrato soluble no digerible seleccionado del grupo consistente en arabinogalactano, glucomanano y galactomanano, preferiblemente arabinogalactano. Más preferiblemente la composición es una mezcla de beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-glucano no digerible, hemicelulosa, celulosa y arabinogalactano soluble. Preferiblemente, la composición comprende beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-glucano no digerible, y hemicelulosa en una proporción en peso de 1: (0.04 a 1): (0.01 a 2): (0.1 a 2). Esta proporción de fibras asegura un equilibrio óptimo y/o interacción entre los diferentes tipos de fibras y sus efectos beneficiosos específicos.

[0035] Los carbohidratos no digeribles son carbohidratos que son resistentes a la digestión y la absorción en el intestino delgado humano y se introducen intactos en el colon. Así, los compuestos como la lactosa, maltosa, glucosa, maltodextrina estándar y almidón estándar se consideran como digeribles. El término "soluble" como se utiliza en este caso, cuando hace referencia a un carbohidrato no digerible, significa que la sustancia es soluble en agua según el método descrito por L. Prosky y colaboradores., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988). El término "fermentable" como se utiliza en este caso, se refiere a la capacidad de someterse a descomposición (anaeróbica) por microorganismos en la parte inferior del tracto gastrointestinal (p. ej. colon) a moléculas más pequeñas, en particular ácidos grasos de cadena corta y lactato. La fermentabilidad se puede determinar por el método descrito en Am. J. Clin. Nutr. 53, 1418-1424 (1991).

[0036] Preferiblemente la composición comprende al menos 0.2 g de carbohidratos no digeribles por 100 ml de composición, más preferiblemente al menos 0.5 g, incluso más preferiblemente al menos 0.75 g por 100 ml. Tales cantidades de carbohidratos no digeribles dan como resultado los efectos ventajosos de estos carbohidratos no digeribles en el tracto gastrointestinal de los niños. Preferiblemente la composición comprende menos de 15 g por 100 ml, más preferiblemente menos de 10 g por 100 ml, más preferiblemente menos de 5 g por 100 ml, incluso más preferiblemente menos de 2.5 g por 100 ml. Unas cantidades tan altas de carbohidratos no digeribles no son adecuadas para niños y dan como resultado efectos secundarios indeseados tales como hinchamiento, dolor abdominal, flatulencia y/o un sentimiento de saciedad. Preferiblemente, para los propósitos de prevención, la composición comprende entre 0.2 y 2.5 g de carbohidratos no digeribles por 100 ml. Preferiblemente, para fines del tratamiento del estreñimiento, la composición comprende entre 1 y 10 g de carbohidratos no digeribles por 100 ml. La cantidad de fibra puede ser determinada idóneamente según McCleary, 2007, Anal Bioanal Chem 389:291-308. Este método determina adecuadamente el total de la fibra incluyendo oligosacáridos no digeribles resistentes al almidón.

Beta-galacto-oligosacáridos

[0037] Beta-galacto-oligosacáridos como se usan en la presente invención se refiere a oligosacáridos compuestos por más de un 50%, preferiblemente más de un 65% de unidades de galactosa basado en subunidades monoméricas, con un grado de polimerización (GP) de 2 a 20, en el que al menos un 50%, más preferiblemente al menos un 75%, incluso más preferiblemente al menos un 90%, de las unidades de galactosa son enlazadas juntas vía una conexión beta-glicosídica, preferiblemente una conexión beta-1,4-glicosídica. La media de GP es preferiblemente de 3 a 6. Una unidad de glucosa puede estar presente en el extremo reductor de la cadena de unidades de galactosa. A veces se hace referencia a los beta-galacto-oligosacáridos como transgalacto-oligosacáridos (TOS). El beta-galacto-oligosacárido se puede analizar según el método AOAC 2001.02. Una fuente adecuada de beta-galacto-oligosacáridos es Vivinal®GOS (disponible comercialmente de Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos). Otras fuentes adecuadas son Oligomato (Yakult), Cupoligo, (Nissin) y Bi2muno (Classado).

[0038] La composición comprende al menos 0.05 g de beta-galacto-oligosacáridos por 100 ml, más preferiblemente al menos 0.1 g, incluso más preferiblemente al menos 0.2 g, de la forma más preferible al menos 0.4 g por 100 ml. La composición comprende al menos 5% en peso basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, preferiblemente al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 25% en peso incluso más preferiblemente al menos 30% en peso. Los beta-galacto-oligosacáridos guardan semejanza con los oligosacáridos de leche humana, en que los oligosacáridos de leche humana comprenden también enlaces beta glicosídicos y comprenden galactosa como una unidad monomérica. Una cantidad alta de beta-galacto-oligosacáridos es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos ya que estimula favorablemente las bifidobacterias intestinales, la producción intestinal de los ácidos orgánicos de lactato y acetato y estimula el sistema inmunológico. El uso de beta-galacto-oligosacáridos junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia, en relación con las bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos.

[0039] Preferiblemente la composición comprende menos de 1.5 g de beta-galacto-oligosacáridos por 100 ml, más

preferiblemente menos de 1.0 g, incluso más preferiblemente menos de 0.8 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 80% en peso de beta-galacto-oligosacáridos basado en los carbohidratos no digeribles totales presentes en la composición, más preferiblemente menos de 70% en peso incluso más preferiblemente menos de 55 % en peso. Una cantidad demasiado alta de beta-galacto-oligosacáridos dará como resultado un desequilibrio entre los beta-galacto-oligosacáridos con los otros carbohidratos no digeribles de la invención. Una cantidad demasiado alta de beta-galacto-oligosacáridos dará como resultado una fermentación demasiado rápida y alta en el principio del colon.

Fructano

[0040] Fructano como se usa en la presente invención se refiere a carbohidratos compuestos por más de 50%, preferiblemente más de 65% de unidades de fructosa basadas en subunidades monoméricas, en el que al menos 50%, más preferiblemente al menos 75%, incluso más preferiblemente al menos 90%, de las unidades de fructosa son enlazadas juntas vía un enlace β glicosídico, preferiblemente un enlace glicosídico β 2,1. Una unidad de glucosa puede estar presente en el extremo reductor de la cadena de unidades de galactosa. El fructano comprende levano, levano hidrolizado, inulina, inulina hidrolizada, fructooligosacáridos, fructopolisacáridos, oligofructosa y polifructosa. Preferiblemente la composición comprende fructooligosacáridos de cadena corta con una longitud media de cadena de 3 a 6, más preferiblemente inulina hidrolizada o fructooligosacárido sintético. Preferiblemente la composición comprende fructano de cadena larga con una media de GP por encima de 20, tal como RaftilinHP. Preferiblemente la composición comprende ambos, fructano de cadena corta y de cadena larga. Preferiblemente la proporción en peso del fructano de cadena corta al fructano de cadena larga es de 0.1 a 10, más preferiblemente de 1 a 10, incluso más preferiblemente de 2.5 a 5. La presencia de ambos, fructano de cadena corta y larga da como resultado ventajosamente la fermentación desde el principio hasta el medio del colon.

[0041] Preferiblemente, la composición comprende al menos 0.03 g de fructano por 100 ml, más preferiblemente al menos 0.05 g, incluso más preferiblemente al menos 0.1 g, de la forma más preferible al menos 0.2 g por 100 ml. La composición comprende al menos 4% en peso basado en el total de carbohidrato no digerible presente en la composición, preferiblemente al menos 8% en peso, incluso más preferiblemente al menos 12% en peso. Una cantidad suficiente de fructano es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos ya que estimula de forma favorable las bifidobacterias intestinales y/o la producción intestinal de los ácidos orgánicos. El uso de fructano junto con beta-galacto-oligosacáridos tiene un efecto sinérgico con respecto a la estimulación de bifidobacterias y producción de ácidos orgánicos. Preferiblemente, la proporción en peso entre los beta-galacto-oligosacáridos y el fructano de cadena larga está entre 1 y 20, más preferiblemente entre 6 y 12. El uso de fructano junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia, con relación a bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos.

[0042] Preferiblemente la composición comprende menos de 1.5 g de fructano por 100 ml, más preferiblemente menos de 1.0 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 50% en peso basado en los carbohidratos no digeribles totales presentes en la composición, más preferiblemente menos de 45 % en peso, incluso más preferiblemente menos de 30% en peso. Una cantidad demasiado alta de fructano dará como resultado un desequilibrio entre los fructanos con los otros carbohidratos no digeribles de la invención. Una cantidad demasiado alta de fructano dará como resultado una formación excesiva de gas, hinchamiento y flatulencia. El fructano se puede analizar según el método AOAC 997.08. Una fuente adecuada de fructano es RaftilinHP y RaftiloseP95 (disponibles comercialmente de Orafiti). Otras fuentes adecuadas son RaftilinST (Orafiti), Frutafit, Frutalose (Sensus), Fibrulin, Fibrulose (Cosucra), Actilight (Beghin-Meiji).

α -glucano no digerible

[0043] La presente composición comprende alfa-glucano no digerible. El alfa-glucano no digerible se refiere a polímeros de carbohidratos compuestos por al menos 80% de monómeros de glucosa, basado en el total de monómeros, preferiblemente al menos 85, que están unidos en más del 50% vía enlaces alfa-glicósidos, y que escapan a la digestión en la parte superior del tracto gastrointestinal y se introducen en el colon.

[0044] Preferiblemente la composición comprende almidón resistente. El almidón resistente se puede determinar según McCleary & Monaghan (2002) J. AOAC Int 85, 665-675. El almidón resistente es el almidón que escapa a la digestión en el estómago e intestino delgado. El almidón resistente incluye almidón que es físicamente inaccesible a las enzimas digestivas en el estómago e intestino delgado, almidón que aparece en su forma natural granulado (tal como almidón de patata crudo, harina de plátano verde y maíz con alto contenido de amilasa), almidón que se forma cuando los alimentos con contenido de almidón se cuecen y se enfrían (almidón retrogradado), y almidón que está químicamente modificado para resistir la digestión. Preferiblemente el almidón resistente es almidón retrogradado y/o almidón que está químicamente modificado para resistir la digestión, de la forma más preferible almidón retrogradado, dado que éste da un producto más estable. Una fuente adecuada de almidón resistente es Novelose 330.

[0045] Preferiblemente la composición comprende dextrina no digerible. Los términos, "dextrina no digerible" "polidextrina no digerible", "dextrina indigerible" "maltodextrina indigerible", "polidextrosa" "polidextrina resistente", "maltodextrina resistente", "dextrina resistente" o "pirodextrina" se usan de forma intercambiable en la presente

invención y se refieren a carbohidratos no digeribles que tienen un GP de 3 a 50, preferiblemente de 4 a 20 y en el que las unidades monoméricas son al menos en 80%, preferiblemente como mínimo en 85% originadas de glucosa (basado en el total de unidades monoméricas presentes), y comprendiendo al menos 50%, preferiblemente al menos 80% de enlaces alfa glicosídicos. El grado de polimerización medio está preferiblemente entre 10 y 16 unidades de monosacáridos por molécula. En una forma de realización preferida, las polidextrinas indigeribles están ramificadas de forma aleatoria y comprenden enlaces glicosídicos $\alpha(1,4)$, $\alpha(1,6)$. Adicionalmente pueden estar presentes otros monómeros tales como sorbitol y ácido cítrico hasta aproximadamente un 11%. La dextrina indigerible puede ser obtenida por calentamiento y tratamiento de α -amilasa del almidón. Alternativamente, se pueden obtener polidextrosa por calentamiento (al vacío), dextrosa con un catalizador de ácido alimentario y sorbitol y purificar el polímero hidrosoluble resultante. La dextrina indigerible está disponible por ejemplo bajo el nombre comercial "Fibersol 2®" de Matsutami Industries o Litesse® de Danisco. Un método adecuado para determinar el glucano no digerible preparado por polimerización térmica al vacío de glucosa, usando ácido alimentario y sorbitol (por ejemplo, polidextrosa, litesse) es el método AOAC 2000.11. Una vía adecuada para determinar el glucano no digerible derivado por calor y tratamiento enzimático de almidón (por ejemplo, fibersol, pirodextrina) es el método AOAC 985.29.

[0046] La composición comprende al menos 0.005 g de alfa-glucano no digerible por 100 ml, preferiblemente más de 0.0075 g, incluso más preferiblemente más de 0.01 g por 100 ml. La composición comprende al menos 0.5% en peso basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente al menos 0.8% en peso, incluso más preferiblemente al menos 2% en peso. Una cantidad suficiente de alfa-glucano no digerible es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos ya que produce ventajosamente una fermentación en la parte más distal del colon. El uso del alfa-glucano no digerible produce ventajosamente la formación de butirato, un ácido orgánico que es un sustrato de los enterocitos intestinales. El uso de alfa-glucano no digerible junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia, con relación a bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos.

[0047] Preferiblemente la composición comprende menos de 1.5 g de alfa-glucano no digerible por 100 ml, más preferiblemente menos de 1.0 g, incluso más preferiblemente menos de 0.8 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 20% en peso de alfa-glucano no digerible basado en los carbohidratos totales no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente menos de 15% en peso, más preferiblemente menos de 10 % en peso incluso más preferiblemente menos de 5 % en peso. Una cantidad demasiado alta de alfa-glucano no digerible dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención. Una cantidad demasiado alta de alfa-glucano no digerible, especialmente almidón resistente, puede dar como resultado características de producto desfavorables tales como una viscosidad alta y precipitaciones.

Hemicelulosa

[0048] La presente composición comprende hemicelulosa. En la presente invención la hemicelulosa se refiere a carbohidratos insolubles no digeribles derivados de plantas, excluyendo la celulosa. Preferiblemente la hemicelulosa tiene un grado de polimerización de 50 a 500 y es un polímero ramificado. Preferiblemente la hemicelulosa comprende xilosa, glucosa, manosa, galactosa, ramnosa, y arabinosa como monómeros. Preferiblemente el monómero más abundante en la hemicelulosa es xilosa. La hemicelulosa tiene preferiblemente una estructura aleatoria amorfa con baja resistencia. Las hemicelulosas incluyen xilano, glucuronoxilano, arabinoxilano, y xiloglucano y arabinogalactano insoluble como fibras. Las fuentes preferidas de hemicelulosa son leguminosas (soja, lentejas, guisantes, alubias) y cereales (maíz, trigo, avena, arroz). Una fuente adecuada de hemicelulosa son los polisacáridos de soja (Fibrim 2000, Rettenmaier & Sohne).

[0049] La composición comprende al menos 0.01 g de hemicelulosa por 100 ml, preferiblemente 0.02 g, incluso más preferiblemente al menos 0.05 g, de la forma más preferible al menos 0.1 g por 100 ml. La composición comprende al menos un 1% en peso de hemicelulosa basado en los carbohidratos no digeribles totales presentes en la composición, más preferiblemente al menos 4% en peso, incluso más preferiblemente al menos 8% en peso. Una cantidad suficiente de hemicelulosa es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos ya que es fermentable muy lentamente y da como resultado una fermentación incluso más prolongada hacia el final del colon. Además, la hemicelulosa enlaza agua y por lo tanto aumentará la consistencia de la deposición. El uso de hemicelulosa junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención produce una microbiota intestinal que es intermedia, con relación a bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos.

[0050] Preferiblemente la composición comprende menos de 2 g de hemicelulosa por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 60% en peso de hemicelulosa basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente 50% en peso, incluso más preferiblemente menos de 30% en peso. Una cantidad demasiado alta de hemicelulosa dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención y/o una capacidad de retención de agua demasiado alta. Una cantidad demasiado alta de hemicelulosa dará como resultado características de producto desfavorables en relación con la viscosidad.

[0051] La hemicelulosa puede ser determinada de forma adecuada por substracción de la fibra de detergente ácida

(determinado según el método AOAC 973.18) de la fibra de detergente modificada neutra de enzima (determinado según el método AOAC 2002.04).

[0052] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición enteral líquida comprendiendo carbohidrato digerible, lípidos, proteína, y al menos 0.2 g/100 ml de una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende a) al menos 10% en peso, preferiblemente 10-80 % en peso de beta-galacto-oligosacáridos basado en los carbohidratos totales no digeribles, b) al menos 4% en peso, preferiblemente 4-30% en peso de fructano basado en los carbohidratos totales no digeribles, c) al menos 0.5% en peso, preferiblemente 0.5-20% en peso de alfa-glucano no digerible basado en el total de carbohidratos no digeribles y al menos un 1% en peso, preferiblemente 1-60% en peso de hemicelulosa basado en el total no digerible.

Otros carbohidratos no digeribles

[0053] En una forma de realización, la presente composición comprende además oligosacáridos de ácido galacturónico. El término oligosacárido de ácido galacturónico como se usa en la presente invención se refiere a un oligosacárido en el que al menos un 50% de mol. de las unidades monosacáridas presentes en el oligosacárido es uno seleccionado del grupo consistente en ácido galacturónico. Los oligosacáridos de ácido galacturónico usados en la invención son preparados preferiblemente a partir de la degradación de pectina, pectato, y/o ácido poligalacturónico. Preferiblemente la pectina degradada se prepara por hidrólisis y/o beta-eliminación de pectinas de fruta y/o vegetales, más preferiblemente pectina de manzana, cítrico y/o de remolacha azucarera, incluso más preferiblemente de manzana, cítrico y/o pectina de remolacha azucarera degradado por al menos una liasa.

[0054] En una forma de realización preferida, al menos una de las unidades terminales de ácido galacturónico del oligosacárido de ácido galacturónico tiene un enlace doble. El enlace doble protege eficazmente contra la fijación de bacterias patógenas a células epiteliales intestinales. Esto es ventajoso para pacientes pediátricos. Preferiblemente una de las unidades terminales de ácido galacturónico comprende un enlace doble C₄-C₅. El oligosacárido de ácido galacturónico puede estar derivatizado. El oligosacárido de ácido galacturónico puede ser metoxilado y/o amidado. En una forma de realización, los oligosacáridos de ácido galacturónico se caracterizan por un grado de metoxilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50%, incluso más preferiblemente superior al 70%. Preferiblemente la composición comprende el beta-galacto-oligosacárido, fructano y un producto de degradación de pectina. La proporción de peso beta-galacto-oligosacárido: fructano: producto de degradación de pectina es preferiblemente (20 a 2) : 1: (1 a 20), más preferiblemente (12 a 7): 1: (1 a 3). Ejemplos de, detección, medición y análisis de los oligosacáridos de ácido galacturónico se dan en el documento WO 0/160378. Preferiblemente la composición comprende al menos 0.01 g de oligosacárido de ácido galacturónico por 100 ml, más preferiblemente 0.02 g, incluso más preferiblemente al menos 0.04 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende al menos un 1 % en peso de oligosacárido de ácido galacturónico basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente al menos 2% en peso, incluso más preferiblemente al menos 5% en peso. Una cantidad suficiente de oligosacárido de ácido galacturónico es ventajosa para pacientes pediátricos. El uso de oligosacárido de ácido galacturónico junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia entre sujetos bebés y adultos. Preferiblemente la composición comprende menos de 2 g de oligosacárido de ácido galacturónico por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 20% en peso de oligosacárido de ácido galacturónico basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente 15% en peso, incluso más preferiblemente menos de un 10% en peso. Una cantidad demasiado alta de oligosacárido de ácido galacturónico dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención.

[0055] Preferiblemente la presente composición comprende además celulosa. La celulosa en la presente invención se refiere a un polímero preferiblemente no ramificado de moléculas de glucosa unidas al menos en un 90% entre sí, vía enlaces beta-1,4-glicosídicos. Típicamente el grado de polimerización está por encima normalmente por encima de 2000. Típicamente, la celulosa es insoluble y difícilmente fermentable.

[0056] Preferiblemente la composición comprende al menos 0.01 g de celulosa por 100 ml, más preferiblemente al menos 0.02 g, incluso más preferiblemente al menos 0.05 g, de la forma más preferible al menos 0.1 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende al menos un 1% en peso de celulosa basado en los carbohidratos no digeribles totales presentes en la composición, más preferiblemente al menos un 4% en peso, incluso más preferiblemente al menos un 8% en peso. Una cantidad suficiente de celulosa es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos, ya que tiene una alta capacidad de retención de agua, reblandeciendo así la deposición. El uso de celulosa junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia, con relación a bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos. La presencia de celulosa estabilizará la composición líquida.

[0057] Preferiblemente la composición comprende menos de 2 g de celulosa por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de un 60% en peso de celulosa basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más

preferiblemente menos de un 50% en peso incluso más preferiblemente menos de un 30% en peso. Una cantidad demasiado alta de celulosa dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención. Una cantidad demasiado alta de celulosa dará lugar a una capacidad de retención de agua demasiado alta y/o a características desfavorables del producto. Una fuente adecuada de celulosa es Vitacell. Preferiblemente la composición comprende al menos 0.01 g de celulosa por 100 ml, más preferiblemente 0.02 g, incluso más preferiblemente al menos 0.05 g, de la forma más preferible al menos 0.1 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende al menos un 1 % en peso de celulosa basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente al menos 4% en peso, incluso más preferiblemente al menos 8% en peso. Una cantidad suficiente de celulosa es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos, ya que la celulosa enlaza agua y por lo tanto aumentará la consistencia de la deposición. Preferiblemente la composición comprende menos de 2 g de celulosa por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de 60% en peso de celulosa basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente 50% en peso, incluso más preferiblemente menos de 30% en peso. Una cantidad demasiado alta de celulosa dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención y/o una capacidad de retención de agua demasiado alta. Una cantidad demasiado alta de celulosa dará como resultado características de producto desfavorables en relación con la viscosidad.

[0058] Preferiblemente la composición comprende además carbohidratos no digeribles solubles seleccionados del grupo de arabinogalactano, glucomanano y galactomanano, preferiblemente arabinogalactano. El galactomanano parcialmente hidrolizado en combinación con alfa-glicano no digerible o fructano se descubrió que tenía un efecto sinérgico con respecto a la fermentación por microbiota a ácidos grasos de cadena corta. Fuentes adecuadas de galactomanano son Benefiber®. Fuentes adecuadas de arabinogalactano son goma arábica (o goma acacia, goma senegal, goma turquí) y FiberAid® (Larex)

[0059] Preferiblemente la composición comprende al menos 0.01 g de arabinogalactano por 100 ml, más preferiblemente al menos 0.02 g, incluso más preferiblemente al menos 0.05 g, de la forma más preferible al menos 0.1 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende al menos un 1% en peso de arabinogalactano basado en los carbohidratos totales no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente al menos 4% en peso, incluso más preferiblemente al menos 8% en peso. Una cantidad suficiente de arabinogalactano es ventajosa para pacientes pediátricos y/o niños (estreñidos) ya que da como resultado una microbiota mejorada, una capacidad de retención de agua aumentada y/o una fermentación en todo el colon. Además, se descubrió que algunos tipos de arabinogalactano estimulaban beneficiosamente el sistema inmunológico. El uso de arabinogalactano soluble junto con los otros carbohidratos no digeribles de la invención da como resultado una microbiota intestinal que es intermedia, con relación a bifidobacterias, entre sujetos bebés y adultos.

[0060] Preferiblemente la composición comprende menos de 2 g de arabinogalactano por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 g, incluso más preferiblemente menos de 0.5 g por 100 ml. Preferiblemente la composición comprende menos de un 60% en peso de arabinogalactano basado en el total de carbohidratos no digeribles presentes en la composición, más preferiblemente menos de 50% en peso, incluso más preferiblemente menos de 30% en peso. Una cantidad demasiado alta de arabinogalactano dará como resultado un desequilibrio con los otros carbohidratos no digeribles de la invención. Una cantidad demasiado alta de arabinogalactano dará como resultado unas propiedades tecnológicas de producto indeseadas, tales como una alta viscosidad.

[0061] Se descubrió que una mezcla de fibras comprendiendo también arabinogalactano y celulosa aumentaba beneficiosamente la formación de ácidos grasos de cadena corta y disminuía las cantidades de gas formado.

Uso

[0062] La presente invención se refiere a nutrición enteral líquida para pacientes pediátricos y/o niños estreñidos. La mezcla de carbohidratos no digeribles de la presente invención afecta beneficiosamente la salud intestinal de niños de 1 a 14 años. La mezcla de carbohidratos no digeribles se fermenta continuamente a lo largo de todo el colon, dando como resultado una microbiota intestinal mejorada y una formación continua de ácidos grasos de cadena corta. La composición de la presente invención se usa por lo tanto preferiblemente para tratar y/o prevenir estreñimiento, para reducir el tiempo de tránsito gastrointestinal, para reducir la consistencia fecal, para aumentar la salida fecal, y/o para aumentar la motilidad gastrointestinal, más preferiblemente para tratar y/o prevenir estreñimiento en niños estreñidos y/o pacientes pediátricos. La formación de ácidos grasos de cadena corta y la subsecuente regulación de pH inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos intestinales. La composición de la presente invención se usa preferiblemente para la prevención de infecciones gastrointestinales y/o diarrea en pacientes pediátricos. La formación de ácidos grasos de cadena corta da lugar a la formación de moco y/o alimento para enterocitos y por lo tanto una barrera intestinal aumentada. La mejora de la microbiota puede dar como resultado un sistema inmunológico mejorado. La composición de la presente invención se usa preferiblemente para prevenir y/o tratar infecciones, alergia, asma y dermatitis atópica en pacientes pediátricos. Los ácidos orgánicos formados pueden ser usados por el cuerpo como una fuente extra de energía. La composición de la presente invención es especialmente adecuada para tratar y/o prevenir desnutrición en pacientes pediátricos, más preferiblemente en pacientes que padecen de inflamación gastrointestinal, más preferiblemente padeciendo la

enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Preferiblemente la composición se usa para la prevención y/o tratamiento de desnutrición relacionada con una enfermedad, diarrea y/o inflamación de infecciones en pacientes pediátricos. La presente composición es también para proporcionar nutrición a pacientes pediátricos. La presente composición es también para proporcionar soporte nutritivo a pacientes pediátricos con necesidad del mismo, en particular a niños de 1 a 14 años con necesidad de soporte nutritivo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

[0063] Líquido, alimento listo para beber a sorbos destinado para pacientes pediátricos con más de 1 año, comprendiendo por 100 ml:

150 kcal, 5.3 g de proteína (incluyendo caseína y lactosuero), 18.8 g de carbohidratos digeribles (incluyendo maltodextrina), 6.0 g de grasa (incluyendo aceite vegetal, saín), 1.6 g de mezcla de fibra.

[0064] La composición comprende además minerales, oligoelementos, vitaminas como se conoce en la técnica. La composición comprende además 3 mg de carnitina, 20 mg de colina y 0.25 mg de carotenoides por 100 ml y tiene una osmolaridad de 390 mOsmol/l.

[0065] La mezcla de fibras comprende por g de fibra:

0.45 g de beta-galacto-oligosacáridos, 0.01 g de almidón resistente, 0.1 g de fibra de soja no digerible (Fibrim 2000®, comprendiendo aproximadamente 81% de hemicelulosa incluyendo arabinogalactano insoluble)

0.08 g de celulosa, 0.18 g de fructano (0.05 g derivados de Raftilin HP® y 0.13 gramos derivados de Raftilose P95®), 0.18 g de arabinogalactano soluble.

Ejemplo 2

[0066] Alimentación por sonda para niños de 1 a 6 años comprendiendo por 100 ml:

100 kcal, 2.8 g de proteína (incluyendo caseína y lactosuero), 12.3 g de carbohidratos digeribles (incluyendo maltodextrina), 4.4 g de grasa (incluyendo aceite vegetal y saín), 0.95 g de mezcla de fibras.

La composición comprende además minerales, oligoelementos, vitaminas como se conoce en la técnica, 2 mg de carnitina, 20 mg de colina, 7.5 mg de taurina y tiene una osmolaridad de 215 mOsmol/l.

La mezcla de fibra comprende por g de fibra:

0.36 g de beta-galactooligosacáridos, 0.01 g de almidón resistente, 0.126 g de polisacárido de soja (Fibrim 2000®, comprendiendo aproximadamente un 81% de hemicelulosa incluyendo arabinogalactano insoluble), 0.086 g de celulosa, 0.15 g de fructano (0.04 g derivados de Raftilin HP® y

0.1 gramos derivados de Raftilose P95®) 0.19 g de arabinogalactano soluble soluble y 0.072 g de oligosacáridos de ácido galacturónico.

Ejemplo 3

[0067] Alimento energético por sonda para niños de 7 a 14 años comprendiendo por 100 ml:

150 kcal, 4.9 g de proteína (incluyendo caseína y lactosuero), 18.5 g de carbohidratos digeribles (incluyendo maltodextrina), 6.3 g de grasa (incluyendo aceite vegetal y saín) y 1.1 g de mezcla de fibras del ejemplo 1. La

composición comprende además minerales, oligoelementos, vitaminas como se conoce en la técnica, 4 mg de carnitina, 43 mg de colina, 15 mg de taurina y tiene una osmolaridad de 330 mOsmol/l.

Ejemplo 4: bebida de yogur

[0068] Una bebida de yogur con fibras dietéticas mezcladas (8 g/100 ml). La bebida de yogur comprende 3.0 g de beta-galacto-oligosacáridos (fuente Vivinal GOS®), 3.0 g de fructano (Frutafit TEX®, Cosun), 1.6 g de fibra de soja (Fibrim 2000®, J. Rettenmaier & Sohne, Ellwangen, Alemania) y 0.33 g de almidón resistente 3 (Novelose 330, National Starch & Chemical GmbH, Neustadt, Alemania) por 100 ml.

[0069] Energía/ml: aproximadamente 65 kcal/100 ml, proteína: aproximadamente 3.2 g/100 ml, carbohidratos digeribles: aproximadamente 13.2 g/100 ml y lípidos: aproximadamente 0.05 g/100 ml.

Ejemplo 5: prueba clínica

[0070] Se realizó un estudio aleatorio a doble ciego controlado posible con niños estreñidos que acuden a una clínica pediátrica. Todos los niños debían cumplir al menos 2 de los 4 criterios del estreñimiento: frecuencia de deposición inferior a 3 veces por semana, incontinencia fecal 2 o más veces por semana, paso periódico de

cantidades muy grandes de deposición al menos una vez cada 7-30 días, o una masa abdominal o rectal palpable. Se incluyeron niños con edades de 1 a 13 años. Los pacientes recibieron bien la bebida de yogur (de aquí en adelante: grupo de fibra) según el ejemplo 4 o, como un control, una bebida de yogur comprendiendo lactulosa (8 g/100 ml; de aquí en adelante grupo de lactulosa). Después de un periodo de línea base de 1 semana, los pacientes fueron tratados durante 8 semanas, seguido de 4 semanas de privación. La cantidad de ingesta de fibra y fluido dependió del peso corporal. Los pacientes con un peso inferior a 15 kg recibieron 125 ml diarios, aquellos con un peso entre 15 kg y 20 kg recibieron 250 ml diarios y aquellos con un peso superior a 20 kg recibieron 375 ml diarios. Usando un diario intestinal estandarizado los padres registraron la frecuencia de defecación, la frecuencia de incontinencia, la consistencia de la deposición, la presencia de dolor abdominal y flatulencia, la necesidad de medicación en aumento gradual y peso en seco de heces al igual que efectos adversos y apreciación de sabor, durante el periodo de tratamiento.

[0071] Noventa y siete niños completaron el estudio. No se encontraron diferencias significativas en las características de línea base de estos niños. Después del periodo de tratamiento la frecuencia de evacuación se aumentó de 3 a 7 veces/semana en el grupo de fibra y de 2.5 a 6 veces/semana en el grupo de lactulosa. La consistencia de las heces en el grupo de lactulosa cambió significativamente a unas heces más blandas después de 3 y 8 semanas de intervención. En el grupo de fibra, se observó una tendencia hacia heces estadísticamente significativamente más blandas en la semana 3, y se observaron heces significativamente más blandas en la semana 8. El porcentaje de peso en seco de las heces disminuyó significativamente desde la semana 0 hasta la semana 3 en el grupo de lactulosa (30.3% vs. 26.5%) pero no en el grupo tratado con fibra (27.3% vs. 28.1 %). Los resultados de dolor abdominal y flatulencia fueron comparables entre ambos grupos. En 3 casos (1 en el grupo de fibra y 2 en el grupo de lactulosa) la ingesta de yogur del estudio se redujo debido a diarrea persistente. La necesidad de medicación en aumento gradual durante el periodo de tratamiento fue ligeramente más alto en el grupo de fibra después de 3 semanas, comparables después de 8 semanas y ligeramente más alto en el grupo de lactulosa después de 12 semanas. El resultado del sabor a 4 semanas y 8 semanas en el grupo de fibra fue de 8 y en el grupo de lactulosa de 7.

[0072] Estos resultados demuestran que una composición nutritiva líquida comprendiendo beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-glucano no digerible y hemicelulosa reduce eficazmente el estreñimiento en niños en una misma medida que la lactulosa pero con un efecto ventajoso más prolongado y ventajosamente sin un alto aumento del contenido de agua fecal.

Ejemplo 6: fermentación *in vitro* de mezclas de fibras.

[0073] Se utilizó un sistema de fermentación *in vitro* por lotes semi-dinámico, usando heces frescas obtenidas de niños pequeños sanos.

[0074] El medio experimental usado fue medio McBain & MacFarlane (3.0 g/l de agua de peptona tamponada, 2.5 g/l de extracto de levadura, 3.0 g/l de triptona, 0.4 g/l de L-Cisteína HCl, 0.05 g/l de sales de bilis, 2.6 g/l de K₂HPO₄·3H₂O, 0.2 g/l de NaHCO₃, 4.5 g/l de NaCl, 0.5 g/l de MgSO₄·7H₂O, 0.228 g/l de CaCl₂, 0.005 g/l de FeSO₄).

[0075] El material fecal fresco fue mezclado con medio McBain & MacFarlane, que es representativo del entorno intestinal, en una proporción en peso de 1:5. A t = 0, se mezclaron 6 ml de la suspensión fecal con las mezclas de fibras y se transfirieron a un tubo de diálisis en una botella de 100 ml llena de medio de diálisis tamponado (2.6 g/l de K₂E1P04·3H₂O, 0.2 g/l de NaHCO₃, 4.5 g/l NaCl, 0.5 g/l de MgSO₄·7H₂O, 0.228 g/l de CaCl₂, 0.005 g/l de FeSO₄·7H₂O, pH 6.3). La botella fue cerrada e incubada a 37 °C.

[0076] Se evaluaron las siguientes mezclas de fibra:

La mezcla 1 es una mezcla de fibras usada habitualmente en fórmulas de leche de bebé para bebés hasta 1 año. La mezcla de fibras comprende por g de fibra 0.900 g de beta-galacto-oligosacáridos, 0.100 g de fructano (derivado de Raftilin HP®). Esta mezcla de fibras ha demostrado mejorar la flora intestinal y la fermentación por la flora intestinal para hacerse más comparable a la flora intestinal y fermentación por la flora intestinal observada en bebés alimentados por pecho.

La mezcla 2 es una mezcla de fibra usada habitualmente en alimentación por sonda destinada para pacientes adultos. La mezcla de fibra comprende por g de fibra: 0.11 g de almidón resistente, 0.301 g de fibra de soja no digerible (Fibrim 2000®, comprendiendo aproximadamente un 81% de hemicelulosa incluyendo arabinogalactano insoluble) 0.113 g de celulosa, 0.231 g de fructano (derivado de Raftilin ST® y Raftilose P95®), y 0.244 g de arabinogalactano soluble. La mezcla de fibra es representativa de las fibras consumidas en una dieta adulta occidental.

La mezcla 3 es la mezcla de fibra como se describe en los ejemplos 4 y 5.

La mezcla 4 es la mezcla de fibra como se describe en los ejemplos 1 y 3.

La mezcla 5 es la mezcla de fibra como se describe en el ejemplo 2.

[0077] Se recogieron muestras de 0.5 ml del tubo de diálisis y del tampón de diálisis con una jeringa hipodérmica después de 24 y 48 h y se almacenaron a -18 °C. Los experimentos fueron realizados por duplicado y todos los

tratamientos fueron realizados en un armario anaeróbico. El lactato fue determinado enzimáticamente, usando un equipo de detección de ácido láctico con D- y L-lactato-dehidrogenasa (Raisio Diagnostics Spa, Roma, Italia). Los ácidos grasos de cadena corta fueron detectados con cromatografía de gases: los AGCC fueron extraídos en MilliQ. Se utilizó 2-etilbutirato como un estándar interno. Las muestras se analizaron en una columna capilar (Restek Stabilwax DA 15 m x 0.53 x 1.0 mri; ZB-FFAB 15mx0.13x1.0nm) con detector FID. La fase móvil fue helio. El AGCC es la suma de acetato, butirato y propionato.

Resultados y conclusiones:

[0078] Los resultados se expresaron como cantidades de mmol lactato o AGCC formado por g de fibra y se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 ácidos orgánicos (en mmol/g de fibra) formado por fermentación de diferentes mezclas de fibra a t=24 y t=48 h.

Mezcla		Lactato	AGCC	Acetato	Propionato	Butirato
1	t=24	4.56	7.10	6.96	0.14	0.00
	t=48	6.59	23.28	15.87	0.28	0.03
2	t=24	1.12	3.97	3.43	0.48	0.06
	t=48	1.69	14.18	8.69	1.38	0.14
3	t=24	3.87	5.30	5.14	0.15	0.01
	t=48	6.07	18.64	12.96	0.38	0.01
4	t=24	3.21	6.21	6.03	0.17	0.01
	t=48	5.27	21.00	14.43	0.34	0.03
5	t=24	3.33	5.42	5.26	0.16	0.00
	t=48	5.49	18.87	13.03	0.41	0.01

[0079] La tabla muestra que la mezcla de fibra 3, 4, y 5 muestra un efecto intermedio con relación a la producción de lactato y producción de AGCC, comparado con la mezcla 1, representativo de una mezcla de fórmula para lactantes, y mezcla 2, representativo de una alimentación por sonda para adultos. Además, el modelo de AGCC observado en las mezclas 4, 5 y 6 es intermedio de los observados con la mezcla 1, que es alto en acetato, y bajo en propionato y butirato, como se observa en heces de bebés alimentados por pecho, y del observado con la mezcla 2, que es inferior en acetato y más alto en el propionato y butirato, como se observa en heces de adultos.

[0080] Los resultados también muestran que la presencia de beta-galactooligosacáridos es importante para obtener cantidades altas de lactato. La presencia de un alfa-glucano indigerible, y hemicelulosa muy probablemente es responsable de las cantidades de butirato y propionato formadas. Se incluye el fructano ya que se considera que actúa sinérgicamente con los beta-galactooligosacáridos. El fructano de cadena larga se considera además que extiende la fermentación a más partes distales del colon.

[0081] Estos resultados demuestran por lo tanto que las mezclas de fibra de la presente invención son muy adecuadas para pacientes pediátricos de más de 1 año.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende
 - a. al menos 5 % en peso de beta-galacto-oligosacárido basado en el total de carbohidratos no digeribles;
 - b. al menos 4 % en peso de fructano basado en el total de carbohidratos no digeribles;
 - c. al menos 0.5 % en peso de alfa-glucano no digerible basado en el total de carbohidratos no digeribles; y
 - d. al menos 1 % en peso de hemicelulosas basado en el total de carbohidratos no digeribles;
- para la producción de una composición nutritiva líquida para administración a niños de 1 a 14 años.
2. Uso según la reivindicación 1, donde la composición nutritiva líquida es para uno seleccionado del grupo consistente en administración a niños con necesidad de nutrición, administración a niños con necesidad de soporte nutritivo, prevención y/o tratamiento de desnutrición relacionada con una enfermedad, prevención y/o tratamiento de inflamación, diarrea y/o infecciones.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde la composición nutritiva líquida es para la prevención y/o tratamiento de estreñimiento.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición es para pacientes pediátricos.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla comprende además celulosa y/o arabinogalactano.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla comprende además oligosacáridos de ácido galacturónico y/o productos de degradación de pectina.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutritiva líquida comprende al menos 0.2 g de carbohidratos no digeribles basado en 100 ml de la composición.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla comprende beta-galacto-oligosacáridos, fructano, alfa-glucano no digerible, y hemicelulosa en una proporción en peso de 1: (0.04 a 1) ; (0.01 a 2) : (0.1 a 2).
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutritiva es un líquido con una viscosidad de 2 a 60 mPa.s a 20 °C y a una velocidad de cizallamiento de 95 s⁻¹.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutritiva líquida comprende un carbohidrato digerible, una proteína, y un lípido.
11. Uso según la reivindicación 10 comprendiendo de 5 -15% de proteína, de 30-75% de carbohidratos digeribles y de 20-55% de lípido basado en las calorías totales de la composición.
12. Uso según la reivindicación 10 u 11, donde la proteína comprende proteína de lactosuero.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde el lípido comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.
14. Composición enteral líquida comprendiendo carbohidrato digerible, lípidos, proteína, y una mezcla de carbohidratos no digeribles, donde la mezcla de carbohidratos no digeribles comprende
 - a. al menos 5 % en peso de beta-galacto-oligosacáridos basado en el total de carbohidratos no digeribles;
 - b. al menos 4 % en peso de fructano basado en el total de carbohidratos no digeribles;
 - c. al menos 0.5 % en peso de alfa-glucano no digerible basado en el total de carbohidratos no digeribles; y
 - d. al menos 1 % en peso de hemicelulosas basado en el total de carbohidratos no digeribles;
15. Composición según la reivindicación 14, comprendiendo además celulosa y arabinogalactano (goma acacia).
16. Composición según la reivindicación 14 o 15, comprendiendo además oligosacáridos de ácido galacturónico.
17. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para uso en, en particular administración a, niños de 1 a 14 años.