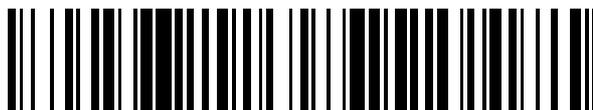


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 390**

51 Int. Cl.:

A23L 1/308 (2006.01)
A23L 1/0526 (2006.01)
A23L 1/0528 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/733 (2006.01)
A61K 31/736 (2006.01)
A23L 1/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2005 E 05775174 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1781117**

54 Título: **Composición que contiene polisacáridos fermentables**

30 Prioridad:

24.08.2004 EP 04077393

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

23.06.2014

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
EERSTE STATIONSSTRAAT 186
2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:

**SPEELMANS, GELSKE y
GOVERS, MARIA, JOHANNA, ADRIANA,
PETRONELLA**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 470 390 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que contiene polisacáridos fermentables

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una fórmula nutricional para niños que comprende mezclas sinérgicas de polisacáridos prebióticos y composiciones nutricionales que comprenden mezclas de polisacáridos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La microflora del intestino grueso humano juega un papel crucial en la salud humana. La microflora se puede modular por la ingesta dietética. Carbohidratos no digeridos y proteínas no digeridas se metabolizan por las bacterias y como producto final mayor del metabolismo se forman ácidos grasos de cadena corta (SCFA), tal como acetato, propionato, butirato y valerato, que pueden posteriormente ser usados por el huésped. Otros ejemplos de productos finales de fermentación bacteriana son lactato y gas.

[0003] *Lactobacilos* producen bien lactato o lactato más acetato. *Bifidobacterias* producen lactato y acetato. La fermentación de carbohidratos por *Bifidobacterias*, *Lactobacilos* y otras bacterias del ácido láctico normalmente no lleva a la producción de propionato, butirato, isobutirato, valerato e isovalerato. Estos SCFA son indicativos de la fermentación de carbohidratos por otras especies bacterianas, tales como *Clostridia Bacteroides* o *Enterobacterias*, o son indicativos de la fermentación de proteínas. Por lo tanto, un aumento (relativo) de lactato intestinal y acetato concomitante con una reducción (relativa) de otros SCFA indica estimulación específica de bacterias del ácido láctico y/o *Bifidobacterias*.

[0004] La leche materna parece tener también un efecto bifidogénico, ya que las bacterias dominantes que se establecen en niños alimentados por lactancia materna son *Bifidobacterias*. En cambio, la colonización bacteriana de niños alimentados por fórmula infantil no es o es menos dominada por *Bifidobacterias* y es más diversa en especies bacterianas (Harmsen et al. 2000, J Pediatr Gastroenterol Nutr 30, 61-67). Se piensa que los sacáridos no digeribles presentes en la leche materna son responsables de este efecto bifidogénico. En el colon y heces de niños alimentados por lactancia materna el SCFA predominante encontrado es acetato. Además se han encontrado concentraciones altas de lactato.

[0005] Diferentes composiciones han sido propuestas en un intento de imitar el perfil de producción de SCFA de niños alimentados con leche materna. Combinaciones de pequeños oligosacáridos indigeribles o combinaciones de pequeños oligosacáridos indigeribles con polisacáridos indigeribles tales como las que se describen en WO0008948 han sido propuestas. No obstante, una desventaja principal del uso de pequeños oligosacáridos prebióticos es que aumenta significativamente la carga osmótica en el intestino, que puede resultar en efectos laxantes deletéreos o peor incluso, diarrea.

[0006] El uso de polisacáridos indigeribles con un peso molecular alto o un grado alto de polimerización (DP) tiene la desventaja de que la viscosidad del producto es aumentada. Además, polisacáridos grandes, con un DP de más de 300, son más difíciles de fermentar por bacterias del ácido láctico y *Bifidobacterias*.

[0007] Por lo tanto, hay una necesidad de fórmula nutricional con prebióticos compuesta por polisacáridos relativamente grandes indigeribles, que tienen el efecto deseado en la producción de ácido graso de cadena corta en el intestino y que no aumentan en exceso la carga osmótica intestinal y/o la viscosidad del producto. WO 2004/026294 describe una bebida que comprende goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG), inulina y maltodextrina para pacientes con cáncer y anorexia. US 6,248,390 divulga un agua de fibras que comprende PHGG y maltodextrina o inulina. US 2004/131659 describe una composición nutricional que comprende PHGG y FOS para el tratamiento de IBS e IBD. US 5827526 divulga una composición nutricional para el tratamiento de diarrea que comprende FOS. Alam et al. (JPGN, 31,503-507) divulga el uso de PHGG para el tratamiento de la diarrea en niños.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Los presentes inventores encontraron de forma sorprendente que la administración de goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) en combinación con inulina o polidextrinas indigeribles, proporciona varios efectos beneficiosos sinérgicos. Estos efectos se parecen a los efectos de combinaciones de pequeños oligosacáridos indigeribles, no obstante sin el exceso de la carga osmótica intestinal indeseable y/o viscosidad del producto.

[0009] Combinaciones de inulina y guar parcialmente hidrolizado se conocen en la técnica por ejemplo de WO2004026294. También Resource® support™, que es un producto líquido nutricional para pacientes con cáncer, contiene inulina y Benefiber®. No obstante, hasta ahora no ha sido reconocido que esta una combinación de polisacáridos indigeribles proporciona perfiles de ácidos grasos de cadena corta beneficiosos, haciéndolos especialmente adecuados para usar en la nutrición infantil.

[0010] Los efectos beneficiosos encontrados fueron significativamente más pronunciados con la coadministración de un polisacárido con PHGG que con los componentes únicos o con combinaciones de por ejemplo inulina y polisacáridos indigeribles. Esto muestra que poligalactomanano parcialmente hidrolizado con fructopolisacárido o poligalactomanano parcialmente hidrolizado con povidexrina indigerible actúan sinérgicamente. Además se cree que estos resultados son indicativos de la acción sinérgica de la nutrición infantil que comprende goma parcialmente hidrolizada y un segundo polisacárido fermentable indigerible con un DP entre 10 y 300 además de la goma hidrolizada.

[0011] En particular, se encontró de forma imprevista que la fermentación de la presente mezcla produce a) un aumento sinérgico en la cantidad total de SCFA formada; b) un aumento sinérgico en la cantidad total de lactato formada; c) un aumento en las cantidades relativas de acetato y lactato; d) una reducción en las cantidades relativas de butirato, valerato y ácidos grasos de cadena corta ramificados; y/o e) una cantidad disminuida de gas formada por mmol de SCFA. La inclusión de la presente combinación de polisacáridos indigeribles en una nutrición infantil así produce una composición, que se asemeja mucho a los efectos de la leche materna. Por lo tanto, en una forma de realización la invención proporciona el uso de una combinación de galactomanano parcialmente hidrolizado y un polisacárido seleccionado de fructopolisacárido o povidexrina indigerible, para la preparación de composiciones que conducen a un entorno colónico esencialmente similar al de los niños alimentados con lactancia materna.

[0012] La administración de la presente composición por lo tanto puede utilizarse para conseguir uno o varios de los siguientes efectos fisiológicos: un aumento significativo de *Bifidobacterias* y/o bacterias del ácido láctico; un aumento significativo en el ácido láctico y/o un aumento significativo en SCFA total; un aumento significativo en la cantidad relativa de acetato; una reducción significativa en la cantidad relativa de butirato; una reducción significativa en la suma de isobutirato, valerato e isovalerato; una formación disminuida de gas; una fermentación más larga e incluso más homogénea, incluyendo fermentación en las partes más distales del colon, y una fermentación alta en la parte más proximal del colon. A través de estos cambios en bacterias del ácido láctico, *Bifidobacterias*, niveles de lactato, niveles y perfil de SCFA, la composición proporciona uno o varios de los siguientes efectos:

- menor permeabilidad intestinal en el sitio de producción de SCFA. Esto es importante para evitar enfermedades y mantener la salud, especialmente para evitar el desarrollo de alergias.
- menor incidencia de contracciones espontáneas y tensión de los músculos del colon dando como resultado menos calambres, menos cólicos y menos dolor abdominal.
- mayor absorción de iones calcio, que es importante para la mineralización de los huesos y para el desarrollo de los huesos.
- mayor producción de mucosidad de la mucosa intestinal, que proporciona protección contra la fijación y colonización de patógenos.
- pH disminuido dando como resultado inhibición de bacterias patógenas.

[0013] Esta interacción sinérgica nueva de galactomanano parcialmente hidrolizado y otros polisacáridos indigeribles, seleccionados de fructopolisacáridos y povidexrina, en la formación de SCFA y lactato conduce a nuevos usos en el tratamiento o prevención de diarrea, cólico y/o calambres abdominales y alergia.

[0014] Las presentes composiciones nutricionales que comprenden estas mezclas prebióticas también pueden usarse para adultos con problemas intestinales tales como enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) o síndrome del intestino irritable (IBS).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0015] La presente invención proporciona un método para proporcionar nutrición a un niño, dicho método comprendiendo administración de la composición nutricional a un niño, caracterizado por el hecho de que la composición comprende:

- a) goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 en una cantidad de 0,1 a 15 gramos por 100 g de peso en seco de dicha composición nutricional, donde dicha goma es un galactomanano; y
- b) polisacárido soluble indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300, además de la goma parcialmente hidrolizada, en una cantidad de 0,1 a 15 gramos por 100 g peso en seco de dicha composición nutricional, donde dicho polisacárido es seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacáridos y povidexrina,

donde la proporción en peso a) : b) está entre 19 : 1 y 1 : 19 y donde las composiciones comprenden además 5 a 16 en% proteína, 35 a 60 en% grasa y 25 a 75 en% carbohidratos y tiene una densidad calórica de 50 a 200 kcal/100ml.

[0016] La presente invención también proporciona una composición que comprende 5 a 16 en% proteína, 35 a 60 en% grasa; y 25 a 75 en% carbohidratos, comprendiendo:

- a) 0.1 a 15 gramos de goma indigerible, fermentable, parcialmente hidrolizada con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 por 100 gramos de peso en seco de la composición, donde dicha goma es un galactomanano; y
- b) 0,1 a 15 gramos de polisacárido soluble, indigerible, fermentable con un DP entre 10 y 300 por 100 gramos de peso en seco de la composición además de la goma parcialmente hidrolizada, donde dicho polisacárido es

seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacáridos y povidexina,

donde la proporción en peso a) : b) está entre 19 : 1 y 1 : 19.

5 [0017] Con grado de polimerización (DP) como se utiliza en este caso se entiende número de unidades de monómero unidas en el poli u oligómero.

El término "soluble" como se utiliza en este caso, cuando se refiere a un polisacárido, fibra u oligosacárido, significa que la sustancia es al menos 50% soluble según el método descrito por L. Prosky et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71,1017-1023 (1988).

10 El término "fermentable" como se utiliza en este caso se refiere a la capacidad para sufrir descomposición (anaeróbica) por microorganismos en el colon en moléculas más pequeñas, en particular ácidos grasos de cadena corta y lactato. La fermentabilidad se puede determinar por ejemplo por el método descrito en Am. J. Clin. Nutr. 53,1418-1424 (1991).

15 Goma

[0018] La presente composición comprende 0,1 a 15 gramos de goma indigerible, fermentable, parcialmente hidrolizada con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300, por 100 gramos de peso en seco de la composición, donde dicha goma es un galactomanano. La goma hidrolizada es preferiblemente hidrosoluble.

20 El término "parcialmente hidrolizado" como se utiliza en este caso se refiere a una composición que ha sido sometida a hidrólisis (p. ej. térmica, mecánica, ácida o enzimática) y no ha sido hidrolizada a sus unidades monosacáridas.

El término "goma" como se utiliza en este caso se refiere a las gomas naturales comúnmente disponibles y más particularmente a goma de konjac, Goma xantana, goma guar (goma guaran), goma garrofín (algarrobo), goma de tara, goma tragacanto, goma arábica o goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma algina, goma de talha, goma gellan, y otras gomas.

30 [0019] En la invención, se usa un galactomanano parcialmente hidrolizado indigerible, fermentable. El galactomanano consiste en su mayor parte en unidades de -(1,4)-D-manopirasilo, cadena lineal, y derivaciones de galactosa se enlazan entre ellas a través de enlaces -(1,4)-D. Según una forma de realización particularmente preferida se usan goma guar, goma garrofín y/o goma de tara.

[0020] Galactomanano parcialmente hidrolizado puede ser obtenida hidrólisis limitada o parcial. Las moléculas de goma de galactomanano se reducen en tamaño por una enzima, tal como una -manasa, y/o por un tratamiento químico / físico. Por este tratamiento la viscosidad se reduce a valores por debajo de 20 cps de una solución al 10 % en agua a 25 °C según está determinado por un viscosímetro Brookfield.

40 [0021] Según una forma de realización particularmente preferida, se usa goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG). Goma guar es un polisacárido obtenible del endospermo de *Cyamopsis tetragonolobus* y contiene principalmente polisacárido hidrocoloidal de peso molecular alto, compuesto por galactosa y unidades de manosa combinadas a través de enlaces glicosídicos. Específicamente, la goma guar preferiblemente consiste en cadenas lineales de unidades de (1→4) beta-D-mannopiranosilo con unidades de alfa-D-galactopiranosilo unidas por enlaces (1→6) . PHGG está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Benefiber® de Novartis Nutrition Corporation o bajo el nombre comercial "Sunfiber AG ®" de Taiyo Kagaku, Japón. Preferiblemente, la goma hidrolizada está en una forma aglomerada, que tiene mejor solubilidad.

50 [0022] La presente composición preferiblemente comprende entre 0,5 y 8 gramos, incluso más preferiblemente entre 1 y 5 gramos de goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 por 100 gramos de peso en seco, particularmente PHGG. Preferiblemente estas cantidades de goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, se proporcionan por goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 20 y 150, incluso más preferiblemente entre 25 y 100.

Polisacárido

55 [0023] La presente invención comprende, polisacárido indigerible fermentable soluble con un DP entre 10 y 300, en una cantidad de entre 0,1 y 15 gramos por 100 gramos de peso en seco de la composición, donde dicho polisacárido soluble, indigerible, fermentable es seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacárido y povidexina indigerible. La presente composición preferiblemente comprende entre 0.5 y 8 gramos, incluso más preferiblemente entre 1 y 5 gramos de polisacárido indigerible, fermentable.

60 [0024] El término "fructopolisacárido" se refiere a un carbohidrato polisacárido que comprende una cadena de al menos 10 unidades de fructosa -enlazadas con un DP entre 10 y 300, preferiblemente entre 20 y 300. Preferiblemente se usa inulina. Inulina está disponible bajo el nombre comercial, ("Raftilin HP®" Orafiti). El término "inulina" se utiliza en este caso para referirse a cadenas de fructosa terminadas en glucosa con al menos 90% unidades de fructosa con un DP entre 10 y 300. Inulina puede ser descrita como GF_n, donde G representa una unidad glucosilo, F representa una unidad fructosilo y n es el número de unidades fructosilo enlazadas entre sí, n

siendo 9 o más. Una pequeña parte de las moléculas de inulina, no obstante, puede no tener ninguna unidad de glucosa terminal, debido a la hidrólisis durante el tratamiento. El DP medio del fructopolisacárido es preferiblemente al menos 15, más preferiblemente al menos 20 o más, hasta 300. En la inulina las unidades de fructosa se enlazan con un enlace $\beta(2\rightarrow1)$. La presente composición preferiblemente comprende entre 0.5 y 8 gramos, incluso más preferiblemente entre 1 y 5 gramos de fructopolisacáridos.

[0025] Povidextrinas indigeribles se refieren a (malto)dextrinas resistentes a la digestión o povidextrina resistente a la digestión que tienen un DP de 10 a 50, preferiblemente entre 10 y 20. Povidextrinas indigeribles son al menos 75% indigeribles, preferiblemente al menos 90 % indigeribles estas povidextrinas indigeribles son preferiblemente producidas por una combinación de hidrólisis y reacciones de transglucosidación. En una forma de realización preferida, las povidextrinas indigeribles comprenden enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow4)$, $\alpha(1\rightarrow6)$ y enlace $1\rightarrow2$ y $1\rightarrow3$ Povidextrinas indigeribles son están ejemplo disponibles bajo el nombre comercial "Fibersol 2®" de Matsutami Industries o Litesse® de Danisco.

[0026] La presente composición preferiblemente comprende entre 0,5 y 8 gramos, incluso más preferiblemente entre 1 y 5 gramos de povidextrina indigerible.

Proporción

[0027] La presente composición tiene una proporción en peso de polisacárido indigerible fermentable : goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, que varía de 1:19 a 19:1, preferiblemente 1:4 a 4:1, más preferiblemente 0,5:1 a 2:1. El efecto sinérgico de los dos polisacáridos indigeribles se hará más y más evidente, cuando la proporción de los dos polisacáridos indigeribles se aproxima a 1:1.

Composición líquida

[0028] La presente composición es preferiblemente administrada en forma líquida. Para cumplir los requisitos calóricos, la composición contiene preferiblemente 50 a 200 kcal/100 ml, más preferiblemente 60 a 90 kcal/100 ml. La osmolaridad de la presente composición es típicamente entre 150 y 420 mOsmol/l, preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l. La osmolaridad baja pretende reducir la tensión gastrointestinal, por ejemplo reducir la incidencia de diarrea, particularmente en niños. Preferiblemente la composición está en una forma líquida, con una viscosidad debajo de 35 cps. Cuando es adecuado, la composición está en una forma en polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido.

Dosificaciones diarias

[0029] Cuando la composición es una forma líquida, el volumen preferido administrado a diario está en la gama de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente aproximadamente 450 a 1000 ml al día, que es una cantidad adecuada para un niño. Un niño es un humano de 0 a 36 meses de edad.

Una dosis efectiva diaria de la presente composición preferiblemente comprende 1 a 40 g de polisacárido fermentable indigerible /día, incluyendo goma hidrolizada y, polisacárido, soluble, fermentable, indigerible, preferiblemente 2 a 10 g/día. La concentración de la suma de a) goma parcialmente hidrolizada (preferiblemente PHGG), donde dicha goma es un galactomanano, y b) polisacárido soluble indigerible seleccionado del grupo consistiendo en el fructopolisacárido o povidextrina indigerible, es preferiblemente 0,2 a 5 g/100 ml, más preferiblemente entre 0,2 y 3,5 g/100ml, incluso más preferiblemente entre 0,3 a 2,4, y de la forma más preferible entre 0,35 a 1,0 gramos por 100 ml.

Tratamiento

[0030] La presente composición puede ser usada ventajosamente en un método para el tratamiento y/o prevención de diarrea, infecciones (gastrointestinales), cólicos, calambres abdominales, dolor abdominal, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), alergia, eczema, asma y/o enfermedades atópicas. En una forma de realización preferida, la presente invención se usa en un método para el tratamiento o prevención de alergia o reacciones alérgicas.

La presente composición es preferiblemente administrada por vía oral. La composición es particularmente útil en un método para suministrar nutrientes a un niño y/o para estimular el crecimiento de un niño. Como la composición es particularmente útil para la estimulación de la maduración de la flora intestinal, la composición es administrada de forma ventajosa a un niño de 0-6 años, preferiblemente a un niño de 0-48 meses, más preferiblemente a un niño de 0-18 meses, incluso más preferiblemente a un niño de 0-12 meses. Cuanto más joven es un niño, más importante es una flora intestinal dominada por bacterias del ácido láctico.

Macronutrientes

[0031] La presente composición contiene 5 a 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 de porcentaje en energía y representa la cantidad relativa con que cada constituyente

contribuye al valor calórico total de la preparación).

La composición contiene preferiblemente 1,4 a 6 g de una fuente de proteína por 100 ml. La composición contiene de forma comparable 8,5 a 19 g por 100 g de peso en seco. La fuente de proteína puede comprender, proteína grande intacta, proteínas hidrolizadas, péptidos o aminoácidos libres o mezclas derivadas. Fuentes de proteína adecuadas son proteína de la leche de vaca, caseína, lactosuero y proteína de soja. El contenido de proteína se basa en el porcentaje Kjeldahl, N*6,38. La composición preferiblemente además contiene 2,1 a 6,5 g de grasa por 100 ml, que contiene 0,3 a 1,5 g de ácido linoleico (LA) por 100 ml, al menos 50 mg de ácido α -linolénico (ALA) por 100 ml, donde la proporción de LA/ALA varía de 5 a 15. Basado en el peso en seco la composición contiene preferiblemente 12,5 a 30 g de grasa, 1,8 a 12,0 g de LA, y al menos 0,30 g de ALA por 100 g, donde la proporción de LA/ALA varía de 5 a 15. La cantidad de ácidos grasos saturados es preferiblemente entre 10 y 58 % en peso del total de ácidos grasos, la concentración de ácidos grasos monoinsaturados varía de 17 a 60 % basado en el peso del total de ácidos grasos y la concentración de ácidos grasos poliinsaturados varía de 11 a 36 % basado en el peso del total de ácidos grasos. Estas cantidades y proporciones de ALA y LA tienen la ventaja de que una biosíntesis equilibrada de n-3 y n-6 de ácidos grasos poliinsaturados es conseguida. Preferiblemente la presente composición contiene ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC PUFA), tales como ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (AA). Fuentes lipídicas adecuadas son grasas lácteas, aceite de canola, aceite de alazor, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de coco, aceites marinos, etc. o fracciones o mezclas derivadas que comprenden ácidos grasos adecuados.

La presente composición contiene preferiblemente 6 a 19 g de carbohidratos digeribles por 100 ml, preferiblemente 6-19 gramos de lactosa. Otras fuentes adecuadas de carbohidratos digeribles son maltodextrina, almidón, sacarosa, glucosa, y maltosa.

Probióticos

[0032] Según aún incluso otra forma de realización preferida la presente composición contiene bacterias probióticas. Bacterias probióticas son ingredientes alimentarios microbianos vivos que tienen un efecto beneficioso en la salud humana. Bacterias probióticas más frecuentemente son "bacterias del ácido láctico", denominadas así porque el ácido láctico es un producto mayor formado tras la fermentación de carbohidratos. La presente composición contiene preferiblemente elementos de los géneros *Lactobacillus* y/o bifidobacterias. Bifidobacterias y lactobacilos son bacterias que están especialmente presentes en el colon de niños alimentados por lactancia materna. La presencia de probióticos además mejora la fermentación de la mezcla de polisacáridos en el SCFA (especialmente acetato) y lactato en el colon, así mejorando la generación de un entorno colónico saludable, especialmente para niños. La concentración de probióticos es preferiblemente 1×10^7 unidades formadoras de colonias (cfu) a 2×10^{10} cfu por 100 ml, preferiblemente 1×10^8 cfu a 2×10^9 cfu por 100 ml. Basado en el peso en seco la concentración es preferiblemente entre 6×10^7 y 1×10^{11} CFU/100 g, preferiblemente entre 6×10^8 y 3×10^{10} cfu/100g.

Leyenda de la figura

[0033] Figura: formación de ácidos grasos de cadena corta en mmol/g de polisacárido indigerible (IP) después de 48 h de fermentación *in vitro* de goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG); inulina; povidexina indigerible (ID); una mezcla de goma guar parcialmente hidrolizada e inulina (proporción en peso 1:1); una mezcla de goma guar parcialmente hidrolizada y povidexina indigerible (proporción en peso 1/1) y una mezcla de inulina y povidexina indigerible por heces frescas obtenidas de bebés. Suma iC4,5 es la suma de valerato, isobutirato e isovalerato. Los datos fueron corregidos para fermentación de blancos. La figura muestra que una combinación de PHGG e inulina o povidexina indigerible mejoran sinérgicamente la formación de SCFA. Los resultados son indicativos del uso ventajoso de estas combinaciones en los alimentos de bebés.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: efectos sinérgicos en los modelos de fermentación

Materiales:

[0034] Se obtuvo microflora de heces frescas de bebés alimentados con fórmula infantil. Materia fecal fresca de tres bebés alimentados a biberón con edad entre 6 y 12 meses de edad fue agrupada y puesta en medio conservante dentro de 2 h.

Medio conservante: peptona tamponada 20.0 g/l, L-Cisteína-HCl 0.5 g/l, tioglicolato de sodio 0.5 g/l, tableta de resazurina 1 por litro, ajustar a pH 6.7 ± 0.1 con 1 M de NaOH o HCl. Hervir en microondas. Rellenar botellas de suero de 30 ml con 25 ml de medio. Esterilizar 15 minutos a 121 °C.

Medio McBain & MacFarlane: agua de peptona tamponada 3.0g/l, extracto de levadura 2.5 g/l, mucina (bordes de cepillo) 0.8 g/l, triptona 3.0g/l, L-Cisteína-HCl 0.4 g/l, sales de bilis 0.05 g/l, $K_2 HPO_4 \cdot 3H_2O$ 2.6 g/l, $NaHCO_3$ 0.2 g/l, NaCl 4.5 g/l, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.5 g/l, $CaCl_2$ 0.228 g/l, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.005 g/l. Rellenar botellas Scott de 500 ml con el medio y esterilizar 15 minutos a 121 °C.

Medio tamponado: $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 2.6 g/l, $NaHCO_3$ 0.2 g/l, NaCl 4.5 g/l, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.5 g/l, $CaCl_2$ 0.228 g/l, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.005 g/l. Ajustar a pH 6.3 ± 0.1 con K_2HPO_4 o $NaHCO_3$. Rellenar botellas Scott de 500ml con el medio y esterilizar 15 minutos a 121 °C. Suspensión fecal: la solución conservada de heces se centrifuga a 13,000 r.p.m.

durante 15 minutos. El sobrenadante se quita y las heces se mezclan con el medio McBain & Mac Farlane en una proporción en peso de 1:5. Goma guar parcialmente hidrolizada usada fue SunFiber® obtenida de Taiyo. Povidexrina indigerible usada fue Fibersol-2® obtenida de Matsutani. Fructopolisacárido usado fue RaftilineHP® obtenido de Oraffi.

5

Métodos:

[0035] Las heces de bebé frescas fueron mezcladas con el medio conservante dentro de 2 h y se almacenaron a 4 °C durante 0-3 h. Los experimentos de fermentación fueron comenzados dentro de 3 h de almacenamiento.

10 *Fermentación:* 15.0 ml de la suspensión fecal fueron combinados con a) 500 mg de SunFiber, b) 500 mg 2 de Fibersol, c) 500 mg RaftilineHP, d) 250 mg de SunFiber + 250 mg de RaftilineHP, e) 250 mg de SunFiben + 250 mg 2 de Fibersol, f) 250 mg de RaftilineHP + 250 mg Fibersol-2 o g) sin adición (Blanco), y mezclada íntegramente en una botella. Una muestra t=0 fue retirada (0.5 ml). 14.5 ml de la suspensión resultante fue llevada en un tubo de diálisis en una botella de 250 ml llenada con 250 ml del medio tamponado. La botella fue cerrada bien e incubada a 37°C.

15 Se tomaron muestras del tubo de diálisis (0.5 ml) o del búfer de diálisis (1.0 ml) con una jeringa hipodérmica después de 3, 24, y 48 horas y se pusieron en hielo inmediatamente para detener la fermentación. Las muestras fueron posteriormente almacenadas a -20 °C.

20 *Análisis de SCFA:* las muestras fueron descongeladas en agua helada, diluidas 10x en MilliQ. 350 µl de muestra fueron mezclados con 200 µl de ácido fórmico al 5% (v/v), 100 µl 1.25 g/l de ácido 2-etilbutírico (Sigma-Aldrich, Zwijndrecht, Países Bajos) y 350 µl MilliQ. Ácidos acético, propiónico, n-butírico, y n-valérico fueron determinados de forma cuantitativa por un cromatógrafo de gas (GC) Varian 3800 (Varian, Inc., Walnut Creek, E.E.U.U.) equipado con un detector de ionización de llama. 0,5 µl de la muestra fueron inyectados a 80 °C en la columna (Stabilwax, 15 m x 0,53 mm, espesor de película 1,00 µm, Restek Co., EEUU) usando helio como gas portador (3,0 psi). Columnas nuevas fueron acondicionadas durante toda la noche a 200 °C. Después de inyección de la muestra, el horno fue calentado a 160 °C a una velocidad de 16 °C/min, seguido de calentamiento a 220 °C a una velocidad de 20 °C/min y finalmente mantenido a una temperatura de 220 °C durante 1.5 minutos. La temperatura del inyector y del detector fue 200 °C. Cada diez muestras la columna fue aclarada por inyección de 0.5 µl de ácido fórmico al 1% (v/v) para evitar efectos de memoria de la columna, seguidos de inyección de 0.5 µl de mezcla de SCFA estándar (1.77 mM de ácido acético, 1.15 mM de ácido propiónico, 0.72 mM de ácido n-butírico, 0.72 mM de ácido isobutírico, 0.62 mM de ácido n-valérico obtenido de Sigma-Aldrich, Zwijndrecht, Países Bajos) para controlar la incidencia de efectos de memoria. Los niveles de SCFA fueron determinados utilizando ácido 2-etilbutírico como un estándar interno.

25 *Análisis de ácido láctico:* muestras fueron descongeladas en hielo y centrifugadas durante 5 minutos a 14.000 r.p.m.. 100 µl de sobrenadante fueron calentados durante 10 minutos a 100°C para inactivar todas las enzimas. Concentraciones de ácido L-láctico y ácido D-láctico fueron determinadas enzimáticamente utilizando un kit de detección de ácido L-láctico y D-lactato-deshidrogenasa (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania).

30

35

Resultados:

40 [0036] Resultados se muestran en la figura. La figura muestra que el uso de una mezcla de PHGG e inulina sorprendentemente resultó en una cantidad significativamente más alta de SCFA, especialmente acetato, formado por g de polisacárido indigerible en comparación con los componentes únicos o cuando el efecto aditivo de los componentes únicos fueron considerados. El efecto aditivo es el promedio de los resultados de la fermentación calculado a partir de los resultados de la fermentación con RaftilinHP solo y con SunFiben solo. Estos resultados muestran el efecto sinérgico de PHGG e inulina, y son indicativos del efecto sinérgico de la presente composición en la nutrición (infantil).

45 La fermentación de la mezcla de PHGG e inulina muestra una cantidad significativamente inferior y porcentaje de isobutirato más isovalerato más valerato que cuando los componentes únicos fueron fermentados (PHGG 0,029, inulina 0,021, PHGG+inulina: 0,010 mmol/g de polisacárido indigerible).

50 [0037] La fermentación de una mezcla de PHGG con povidexrina indigerible sorprendentemente resultó en una cantidad más alta de SCFA, especialmente acetato, que excedió el efecto aditivo teórico de los dos polisacáridos indigeribles. La fermentación de una mezcla de PHGG y povidexrina indigerible produce una cantidad sinérgicamente aumentada de acetato, mientras que la cantidad de butirato fue disminuida y la cantidad (relativa) de isobutirato más isovalerato más valerato fue disminuida (PHGG 0,029, inulina 0,028, PHGG+inulina: 0,017 mmol/g de polisacárido indigerible).

55

[0038] De forma imprevista, la fermentación de la combinación de povidexrina indigerible e inulina no proporcionó el aumento sinérgico en la producción de SCFA, pero mostró una producción de SCFA reducida. También resultó en cantidades relativas más altas de isobutirato más isovalerato más valerato.

60 [0039] Después de 3 h de fermentación *in vitro* por heces infantiles se determinó la producción de lactato. La Tabla 1 muestra los productos finales metabólicos formados en ese momento. Una formación sinérgicamente aumentada de lactato se observa para la mezcla de PHGG con inulina o povidexrina indigerible. Una combinación de inulina y povidexrina indigerible no muestra tal efecto.

65

TABLA 1

Componente de prueba	Lactato (µmol/g de polisacárido indigerible)
SunFiber	5
RaftilinHP	0
Fibersol-2	68
SunFiber + Fibersol-2	89
SunFiber + RaftilinHP	24
Fibersol-2 + RaftilinHP	44

Cinética de formación de SCFA

5 [0040] Tabla 2 muestra la cinética de formación de SCFA en mmol/g de polisacárido indigerible (blanco corregido) (% de SCFA total formado en 48 h). La combinación de PHGG con inulina todavía muestra una formación de SCFA alta entre 24 y 48 h, indicando que en la parte distal del colon todavía SCFA está formado. Aún, también en las primeras 3 h una cantidad alta de SCFA está formada.

10 La mezcla de PHGG + polidextrina indigerible también produce una formación aumentada de SCFA durante las últimas 24 h y durante las primeras 3 h. Estos efectos son sinérgicos; son más grandes que los efectos aditivos de los componentes únicos.

TABLA 2

	Intervalo de tiempo (horas)		
	0-3 Hrs	3-24 Hrs	24- 48 hrs
SunFiber	0.41 (8 %)	3.92 (78 %)	0.68 (14 %)
RaftilinHP	0.21 (4 %)	4.04 (82%)	0.70 (14 %)
2 de Fibersol	0.42 (18 %)	1.42 (61 %)	0.50 (21 %)
SunFiber + Fibersol-2	0.57 (14 %)	2.67 (67 %)	0.76 (19 %)
SunFiber + RaftilinHP	0.34 (5 %)	4.15 (66 %)	1.84 (29%)

15 [0041] Los siguientes ejemplos son ejemplos no limitativos de composiciones que contienen mezclas sinérgicas de polisacáridos fermentables.

Ejemplo 2:

20 [0042] Una composición líquida, que es formada después de reconstituir 13,5 g de polvo con agua a un volumen final de 100 ml, que contiene por 100 ml finales:

25	Energía:	67 Kcal		
	Proteína:	8 en%	1,4 g	0,6 g de caseína 0,8 g de lactosuero
30	Carbohidratos digeribles:	7,5 g	45 en%	7,3 g de lactosa 0,2 g de otros carbohidratos
35	Grasa:	47 en%	1,5 g saturado 1,5 g monoinsaturado 0,5 g poliinsaturado	0,4 g de ácido linoleico 0,07 g de ácido α-linolénico
40	Polisacárido indigerible	0,4 g		
		0,1 g de fructopolisacárido		
		0,3 g de goma guar parcialmente hidrolizada		
	Osmolaridad:	300 mOsmol/l		

45 La composición además contiene minerales, oligoelementos, vitaminas y colina y taurina en cantidades conformes con las pautas internacionales para fórmulas de leche infantil.

Ejemplo 3:

50 [0043] Una composición líquida, que se forma después de la reconstitución de 15,8 g de polvo con agua a un

ES 2 470 390 T3

volumen final de 100 ml, que contiene por 100 ml finales:

	Energía:	72 Kcal	
	Proteína:	11 en%	
5	Carbohidratos digeribles:	8,7 g	1,9 g (proteína de lactosuero parcialmente hidrolizada) 40 en%
			3,9 g de azúcares
10			3,0 g de lactosa 0,9 g de otros
			4,8 g de polisacáridos
			2,0 g de almidón 2,8 g de otros
15	Grasa:	40 En%	3,3 g
			0,5 g poliinsaturado
			1,4 g saturado (incluyendo 1,4 g β-palmitato) 1,4 g monoinsaturado
20	Polisacárido indigerible:	0,8 g	0,43 g de ácido linoleico 0,08 g de ácido α-linolénico
			0,4 g de polidextrina indigerible 0,4 g de goma guar parcialmente hidrolizada
25	Probióticos:	1,5 10 ⁸ unidades formadoras de colonias de Bifidobacterias	
	Osmolaridad:	270 mOsmol/l	

La composición además contiene minerales, oligoelementos, vitaminas y colina y taurina en cantidades conformes con las pautas internacionales para fórmulas de continuación infantiles.

30 Ejemplo 4:

[0044] Una composición líquida que contiene:

	Por 100 ml:		
35	Energía:	150 kcal	
	Proteína:	9 en%	
	Carbohidratos digeribles:	18,8 g	3,4 g (caseína) 50 en%
40			3,0 g de sacarosa 0,9 g de maltosa 14,3 g de polisacáridos 0,6 g de otros
	Grasa:	41 en%	
45		6,8 g 6,9g?	0,7 g saturado 4,1 g monoinsaturado 2,0 g poliinsaturado
			1,62 g de ácido linoleico 0,34 g de ácido α-linolénico
50	Polisacárido indigerible	1,5 g	
			0,8 g de fructopolisacárido 0,7 g de goma guar parcialmente hidrolizada
55	Osmolaridad:		390 mOsmol/l

La composición además contiene minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina, taurina y colina en cantidades conformes con las recomendaciones internacionales.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional para usar en un método para suministrar nutrición a un niño, dicha composición nutricional comprendiendo:
- 5 a) goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 en una cantidad de 0,1 a 15 gramos por 100 g de peso en seco de dicha composición nutricional, donde dicha goma es un galactomanano; y
- 10 b) polisacárido indigerible fermentable soluble con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 en una cantidad de 0,1 a 15 gramos por 100 g de peso en seco de dicha composición nutricional, donde dicho polisacárido es seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacárido y povidexina,
- donde la proporción en peso a) : b) está entre 19 : 1 y 1 : 19 y donde la composición comprende además 5 a 16 en% de proteína, 35 a 60 en% de grasa y 25 a 75 en% de carbohidratos y tiene una densidad calórica de 50 a 200 kcal/100ml.
- 15 2. Composición nutricional para uso según la reivindicación 1 donde la composición comprende además 9 a 16 g de carbohidrato digerible por 100 ml.
- 20 3. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho método comprende la mejora de la flora intestinal.
4. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho método comprende el tratamiento y/o prevención de alergia, enfermedad atópica, eczema, o calambres intestinales o cólicos.
- 25 5. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho método comprende el tratamiento y/o prevención de infecciones intestinales, diarrea o trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal.
- 30 6. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional proporciona 1 a 40 g de polisacárido indigerible, fermentable por dosis diaria.
7. Composición que comprende 5 a 16 en% de proteína, 35 a 60 en% de grasa; y 25 a 75 en% de carbohidratos, comprendiendo:
- 35 a) 0,1 a 15 gramos de goma parcialmente hidrolizada, indigerible, fermentable, con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300 por 100 gramos de peso en seco de la composición, donde dicha goma es un galactomanano; y
- b) 0,1 a 15 gramos de polisacárido soluble indigerible fermentable con un DP entre 10 y 300 por 100 gramos de peso en seco de la composición, donde dicho polisacárido es seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacárido y povidexina,
- 40 donde la proporción en peso a) : b) es entre 19 : 1 y 1 : 19.
8. Composición según la reivindicación 7, comprendiendo:
- 45 a) 0,1 a 15 gramos de galactomanano parcialmente hidrolizado con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300; y
- b) 0,1 y 15 gramos de fructopolisacárido con un DP entre 20 y 300; o 0,1 a 15 gramos de povidexina indigerible con un DP entre 10 y 300.
- 50 9. Composición según la reivindicación 7-8, que comprende 0,1 a 15 gramos de goma guar parcialmente hidrolizada con un grado de polimerización (DP) entre 10 y 300.
10. Composición según la reivindicación 7-9, con una osmolaridad entre 100 y 420 mOsm/L y una viscosidad por debajo de 35 cps.
- 55 11. Composición según la reivindicación 7-10, con una densidad calórica de 50 a 200 kcal/100ml.
12. Composición según la reivindicación 7-12, que comprende 1,8 a 12,0 g de ácido linoleico (LA) por 100 g de peso en seco, al menos 0,3 g de ácido α -linolénico (ALA) por 100 g de peso en seco, donde la proporción de LA/ALA varía de 5 a 15, caracterizada por el hecho de que la concentración de ácidos grasos saturados varía de 10 % a 58% (basado en ácidos grasos totales), la concentración de ácidos grasos monoinsaturados varía de 17 a 60 % basado en ácidos grasos totales y la concentración de ácidos grasos poliinsaturados varía de 11 a 36 % basado en ácidos grasos totales.
- 60 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende 5 a 12,0 en% de proteína; 39 a 50 en% de grasa; y 40 a 55 en% de carbohidratos.
- 65

.14. Composición según la reivindicación 7-13 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedad inflamatoria intestinal y/o síndrome del intestino irritable.

15. Composición según la reivindicación 7-13 para uso en un método para suministrar nutrición a un niño.

5

