

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 891**

51 Int. Cl.:

**A23L 29/206** (2006.01)

**A23L 33/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2012 PCT/EP2012/070281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12772784 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2775852**

54 Título: **Composición para su uso en crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor**

30 Prioridad:

**18.10.2011 EP 11185600**

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

**16.02.2017**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)**

**Avenue Nestlé 55**

**1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**GARCIA-RODENAS, CLARA y**

**ORNSTEIN, KURT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 601 891 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 para su uso en crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a una composición para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor. Esta composición es para su uso en mamíferos, preferiblemente en seres humanos, más preferiblemente en bebés.

10

## Antecedentes de la invención

Durante el desarrollo, especialmente los primeros años de vida, los niños muestran patrones interesantes de desarrollo neural y alto grado de neuroplasticidad. La relación del desarrollo cerebral y el desarrollo cognitivo es extremadamente compleja y, desde la década de 1990, un área de investigación en crecimiento.

15

Algún nuevo desarrollo intenta demostrar una vinculación entre el crecimiento cerebral y el desarrollo cognitivo en bebés y particularmente en bebés prematuros o recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja (ELGAN) (J. Pediatr. 2009; 155:344-9).

20

Por tanto, existe un gran interés en promover el crecimiento cerebral, particularmente en bebés prematuros, de modo que se favorezca su desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

25

Se ha propuesto la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para promover el desarrollo cognitivo y psicomotor y varios ensayos clínicos han investigado esta hipótesis. Sin embargo, un metaanálisis reciente que combinaba estos datos no mostró efecto significativo de la suplementación sobre el neurodesarrollo (Schulzke SM, Patole SK, Simmer K, Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants (Revisión) The Cochrane Library 2011, Número 2).

30

El desarrollo cognitivo también puede mejorarse en bebés prematuros aumentando en gran medida la ingesta de proteínas y energía (I Brandt, E.J. Sticker and M.J. Lentze, catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood, J Pediatr 2003; 142:463-8). Sin embargo, grandes volúmenes de alimentación enteral y/o alta densidad de proteínas/energía de los alimentos puede inducir intolerancia a la alimentación. Además, la alta ingesta de proteínas, que conduce a producción aumentada de urea, puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal y acidosis metabólica en bebés prematuros. Además, la alta ingesta de proteínas/energía durante la infancia se ha asociado con alteraciones a largo plazo sobre la salud metabólica (riesgo aumentado de obesidad, diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular) (KK ONG & RJF LOOS, Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions Acta Paediatrica, 2006; 95:904-908; J Rotteveel, MM van Weissenbruch, JWR Twisk, HA Delemarre-Van de Waal, Infant and Childhood Growth Patterns, Insulin Sensitivity, and Blood Pressure in Prematurely Born Young Adults Pediatrics 2008; 122:313-321).

35

40

Existe una necesidad de una composición nutricional para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor, en particular en bebés y niños pequeños, preferiblemente bebés, que nacieron de forma prematura o con bajo peso al nacer (LBW) o experimentaron retardo del crecimiento intrauterino (IUGR) o que padecieron retraso en el crecimiento a causa de malnutrición, tal como nutrición uterina subóptima y/o enfermedad.

45

Existe más generalmente una necesidad para esta intervención nutricional en mamíferos jóvenes, en particular bebés y niños, preferiblemente bebés, pero también mascotas jóvenes.

50

## Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que la administración de una mezcla de oligosacáridos específicos en combinación con al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) y al menos un probiótico, es particularmente eficaz en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

55

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un LC-PUFA, al menos un probiótico y una mezcla de oligosacáridos, conteniendo dicha mezcla al menos un oligosacárido N-acetilado, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido neutro, para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

60

La composición de acuerdo con la invención es preferiblemente una composición nutricional.

El LC-PUFA se elige preferiblemente entre ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA), más preferiblemente el LC-PUFA es una mezcla de ARA y DHA.

65

El probiótico se elige preferiblemente entre cepas bacterianas probióticas más preferiblemente el probiótico es un

*lactobacillus* o una *bifidobacterium*. En una realización preferida, el probiótico es *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus reuteri*.

5 El oligosacárido neutro se elige preferiblemente entre fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), preferiblemente GOS.

10 En una realización, la mezcla de oligosacáridos puede obtenerse de leche animal, tal como uno o más de leche de vaca, cabra, oveja o búfala. Por ejemplo, se obtuvo por fraccionamiento de leche de vaca y tratamiento enzimático adicional.

15 En una segunda realización, la mezcla de oligosacáridos puede prepararse usando medios enzimáticos, quimioenzimáticos y/o químicos.

20 En una tercera realización, la mezcla de oligosacáridos puede prepararse usando técnicas de fermentación con levaduras y/o bacterias. Por ejemplo, podrían usarse células de levadura y/o bacterianas que expresan enzimas adecuadas tales como glucosidasas y/o glucosiltransferasas tras modificación genética o no para este fin.

25 La composición de la invención se usa preferiblemente para bebés que nacieron prematuros o con bajo peso al nacer (LBW) o experimentaron retardo del crecimiento intrauterino (IUGR) y/o que padecieron retraso en el crecimiento a causa de enfermedad y/o malnutrición.

Descripción detallada de la invención

30 Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

35 El término "niño" significa un ser humano entre las fases del nacimiento y la pubertad. Un adulto es un ser humano mayor que un niño.

40 El término "bebé" significa un niño por debajo de la edad de 12 meses.

45 La expresión "bebé prematuro" significa un bebé nacido en menos de 37 semanas de edad gestacional.

50 La expresión "bebé con bajo peso al nacer" significa un bebé que tiene un peso al nacer menor de 2.500 g.

55 La expresión "niño pequeño" significa un niño con edad entre uno y tres años.

60 La expresión "fórmula infantil" significa un producto alimenticio pretendido para uso nutricional particular por bebés durante los primeros cuatro a seis meses de vida y que satisface por sí misma las necesidades nutricionales de esta categoría de persona (Artículo 1.2 de la Directiva de la Comisión Europea 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación).

65 La expresión "fórmula infantil para prematuros" significa una fórmula infantil pretendida para un bebé prematuro.

70 La expresión "fortificante de leche humana" significa un suplemento usado para aumentar las calorías, proteínas, minerales y vitaminas en la leche materna suministrada a bebés prematuros o bebés con un bajo peso al nacer.

75 La expresión "fórmula de continuación" significa un producto alimenticio pretendido para uso nutricional particular por bebés con edad por encima de los cuatro meses y que constituye el elemento líquido principal en la dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas.

80 La expresión "fórmula infantil de inicio" significa un producto alimenticio pretendido para uso nutricional particular por bebés durante los primeros cuatro meses de vida.

85 La expresión "alimento para bebés" significa un producto alimenticio pretendido para uso nutricional particular por bebés durante los primeros años de vida.

90 La expresión "composición infantil de cereales" significa un producto alimenticio pretendido para uso nutricional particular por bebés durante los primeros años de vida.

95 La expresión "leche de crecimiento" significa una bebida basada en leche adaptada para las necesidades nutricionales específicas de niños pequeños.

100 La expresión "período de destete" significa el período durante el cual la leche de la madre o la fórmula infantil está parcial o totalmente sustituida por otro alimento en la dieta de un bebé.

105 La expresión "crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor" significa el soporte de crecimiento cerebral y/o de desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

La expresión "composición nutricional" significa una composición que nutre a un sujeto. Esta composición nutricional se toma habitualmente por vía oral, intragástrica o intravenosa, y habitualmente incluye una fuente de lípidos o grasas y una fuente de proteínas.

5 La expresión "mezcla sintética" significa una mezcla obtenida por medios químicos y/o biológicos que puede ser químicamente idéntica a la mezcla que existe de forma natural en leches de mamífero.

La expresión "composición hipoalérgica" significa una composición que es improbable que cause reacciones alérgicas.

10 El término "probiótico" significa preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas o metabolitos de células microbianas con un efecto beneficioso sobre la salud o bienestar del hospedador. (Salminen S, Ouwehand A. Benno Y. *et al.* "Probiotics: how should they be defined" Trends Food Sci. Technol. 1999:10 107-10).

15 El término "oligosacárido" significa un carbohidrato que tiene un grado de polimerización (DP) que varía de 2 a 20, inclusive, pero sin incluir lactosa.

20 La expresión "oligosacárido neutro" significa un oligosacárido que no tiene carga ni restos N-acetilo.

La expresión "oligosacárido sialilado" significa un oligosacárido que tiene un resto de ácido siálico (tal como ácido N-acetilneuramínico y/o ácido N-glucolilneuramínico).

25 El término oligosacárido "N-acetilado" significa un oligosacárido que tiene al menos una hexosa que porta un resto de N-acetilo.

Todos los porcentajes son en peso salvo que se indique lo contrario.

En un aspecto, la invención proporciona una composición, que comprende

30

- al menos un LC-PUFA,
- al menos un probiótico, y
- una mezcla de oligosacáridos, conteniendo dicha mezcla al menos un oligosacárido N-acetilado seleccionado del grupo que comprende GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=3'GalNAc-lac = N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal $\beta$ 1,6GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=6'Gal-3GalNAc-lac = galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal $\beta$ 1,4GlcNAc $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (lacto-N-neotetraosa o LNnT) y Gal $\beta$ 1,3GlcNAc $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1 (lacto-N-tetraosa o LNT), al menos un oligosacárido sialilado seleccionado del grupo que comprende NeuAca2,3Gal $\beta$ 1,4Glc (= 3'-sialil-lactosa) y NeuAca2,6Gal $\beta$ 1,4Glc (= 6'-sialil-lactosa), y al menos un oligosacárido neutro seleccionado del grupo que consiste en Gal $\beta$ 1,6Gal (=  $\beta$ 1,6-digalactósido); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (=6'Gal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Glc; Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Glc; Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=3'Gal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (=6',6-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=6',3-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (=3',6-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=3',3-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc (=4'Gal-lac) y Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc (=4',4-diGal-lac); y Fuc $\alpha$ 1,2Gal $\beta$ 1,4Glc (=2'fucosil-lactosa o FL),

45 para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, al menos un probiótico y una mezcla de oligosacáridos que comprende:

50

- un 0,25-20 % en peso, preferiblemente un 0,3-10 % en peso, más preferiblemente un 0,3-5 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 0,5 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido N-acetilado,
- un 0,5-30 % en peso, preferiblemente un 0,75-15 % en peso, más preferiblemente un 0,75-10 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 1 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido sialilado, y
- un 50-99,3 % en peso, preferiblemente un 20-80 % en peso, más preferiblemente un 10-50 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 50 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido neutro,

60 para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

De acuerdo con una realización preferida, la mezcla de oligosacáridos está presente en una cantidad de 0,5-70 %, más preferiblemente del 1-20 %, incluso más preferiblemente del 2-5 %, con respecto al peso total de la composición.

65

Los compuestos oligosacáridos se definen por sus estructuras, donde GalNAc es N-acetil galactosamina, GlcNAc es N-acetil glucosamina, Gal es galactosa, NeuAc es ácido N-acetilneuramínico, Glc es glucosa y Fuc es fucosa.

5 La mezcla de oligosacáridos de la composición de acuerdo con la invención puede ser la única fuente e oligosacáridos en la composición.

En una primera realización, el oligosacárido neutro se elige preferiblemente entre FOS y GOS, preferiblemente GOS tales como los citados anteriormente.

10 En una segunda realización, independientemente o no de la primera realización, el oligosacárido neutro es preferiblemente 2'-fucosil-lactosa (FL). En este caso, FL se incluye preferiblemente en el grupo de oligosacáridos neutros en la mezcla de oligosacáridos durante su fabricación.

15 El oligosacárido neutro puede prepararse como una mezcla adquiriendo y mezclando los componentes individuales. Por ejemplo, galactooligosacáridos sintetizados tales como Gal $\beta$ 1,6Gal, Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Glc, Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Glc, Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc y Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc y mezclas de los mismos están disponibles en el mercado con las marcas Vivinal® de Friesland Campina, Países Bajos, y Elix'or®. Otros proveedores de oligosacáridos son Dextra Laboratories, Sigma-Aldrich Chemie GmbH y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Como alternativa, pueden usarse glucosiltransferasas específicas y/o glucosidasas, tales como galactosiltransferasas y/o fucosiltransferasas y/o galactosidasas y/o fucosidasas para producir galactooligosacáridos y/u oligosacáridos fucosilados.

25 La fucosil-lactosa es un oligosacárido fucosilado (es decir, un oligosacárido que tiene un resto de fucosa). Este oligosacárido fucosilado puede aislarse por cromatografía o tecnología de filtración a partir de una fuente natural tal como leches animales. Como alternativa, puede producirse por medios biotecnológicos usando fucosiltransferasas específicas y/o fucosidasa a través del uso de tecnología de fermentación basada en enzimas (enzimas recombinantes o naturales) o tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas naturales y sustratos o pueden modificarse por ingeniería para producir sustratos y enzimas respectivas. Pueden usarse cultivos microbianos individuales y/o cultivos mixtos. La formación de oligosacárido fucosilado puede iniciarse por sustratos aceptores partiendo de cualquier grado de polimerización (DP), de DP=1 en adelante. Como alternativa, los oligosacáridos fucosilados pueden producirse por síntesis química a partir de lactosa y fucosa libre. Los oligosacáridos fucosilados también están disponibles, por ejemplo, en Kyowa, Hakko, Kogyo de Japón.

35 De acuerdo con la invención, el oligosacárido sialilado puede seleccionarse del grupo que comprende 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa. Preferiblemente, el oligosacárido sialilado comprende tanto 3'-sialil-lactosa como 6'-sialil-lactosa. En esta realización, la relación entre 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa recae preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2.

40 Las formas 3' y 6' de sialil-lactosa pueden obtenerse añadiendo a la composición una fuente natural tal como leche animal, o pueden aislarse por tecnología cromatográfica o de filtración a partir de dicha fuente natural. Como alternativa, pueden producirse por medios biotecnológicos usando sialiltransferasas o sialidasas específicas, neuraminidasas, por una tecnología de fermentación basada en enzimas (enzimas recombinantes o naturales), por síntesis química o por una tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas naturales y sustratos o pueden modificarse por ingeniería para producir sustratos y enzimas respectivas. Pueden usarse cultivos microbianos individuales o cultivos mixtos. La formación de sialiloligosacáridos puede iniciarse por sustratos aceptores partiendo de cualquier grado de polimerización (DP), de DP=1 en adelante. Como alternativa, pueden producirse sialil-lactosas por síntesis química a partir de lactosa y ácido N'-acetilneuramínico libre (ácido siálico). Las sialil-lactosas también están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Kyowa Hakko Kogyo de Japón.

55 Los oligosacáridos N-acetilados pueden obtenerse añadiendo a la composición una fuente natural tal como leche animal. Como alternativa pueden prepararse por la acción de glucosaminidasa y/o galactosaminidasa sobre N-acetil-glucosa y/o N-acetil-galactosa. Igualmente, pueden usarse N-acetil-galactosiltransferasas y/o N-acetil-glucosiltransferasas para este propósito. Los oligosacáridos N-acetilados también pueden producirse a través del uso de tecnología de fragmentación usando enzimas respectivas (recombinantes o naturales) y/o fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales o pueden modificarse por ingeniería para producir sustratos y enzimas respectivas. Pueden usarse cultivos microbianos individuales o cultivos mixtos. La formación de oligosacárido N-acetilado puede iniciarse por sustratos aceptores partiendo de cualquier grado de polimerización (DP), de DP=1 en adelante. Otra opción es la conversión química de ceto-hexosas (por ejemplo, fructosa) libres o unidas a un oligosacárido (por ejemplo, lactulosa) en N-acetilhexosamina o un oligosacárido que contiene N-acetilhexosamina como se describe en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) *Angew. Chem. Int. Ed.* 38:827-828.

65

LNnT y LNT pueden sintetizarse por transferencia enzimática de unidades sacáridas desde restos donantes hasta restos aceptores usando glucosilhidrolasas y/o glucosiltransferasas como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.288.637 y el documento WO 96/10086. Como alternativa, LNnT puede prepararse por conversión química de ceto-hexosas (por ejemplo, fructosa) libres o unidas a un oligosacárido (por ejemplo, lactulosa) en N-acetilhexosamina o un oligosacárido que contiene N-acetilhexosamina como se describe en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) *Angew. Chem. Int. Ed.* 38:827-828. La N-acetil-lactosamina producida de este modo después puede transferirse a lactosa como resto aceptor.

Preferiblemente, el oligosacárido N-acetilado se selecciona del grupo que comprende lacto-N-neotetraosa (o LNnT) y lacto-N-tetraosa (o LNT). Preferiblemente LNnT y/o LNT se incluyen en el grupo de oligosacáridos sialilados en la mezcla de oligosacáridos durante su fabricación.

La cepa bacteria probiótica presente en la composición de la invención puede seleccionarse a partir de cualquier cepa que satisfaga la definición de un probiótico y tenga vida útil aceptable para la composición en que se incorporará. Por ejemplo, si la composición se incorpora en fórmulas infantiles, dichas fórmulas infantiles tienen que permanecer estables y eficaces durante hasta 12 meses. La cepa bacteriana probiótica es preferiblemente un *Lactobacillus* o una *Bifidobacterium*.

Ejemplos de especies preferidas de *Bifidobacterium* incluyen *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium infantis*. Cepas particularmente preferidas son *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 vendida entre otros por la empresa Christian Hansen de Dinamarca con la marca Bb12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendida por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con la marca BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco con la marca Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga con la marca M-16V, la cepa de *Bifidobacterium infantis* vendida por Procter & Gamble Co. con la marca Bifantis y la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Institut Rosell (Lallemand) con la marca R0070.

Ejemplos de especies preferidas de *Lactobacillus* son *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus reuteri*. Cepas particularmente preferidas son *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, y *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116. Incluso más preferiblemente el probiótico es *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 se vende por BioGaia A.B con la marca Reuteri.

De acuerdo con la invención, el probiótico se elige entre cepas bacterianas probióticas, preferiblemente el probiótico es un *Lactobacillus* o una *Bifidobacterium*, más preferiblemente el probiótico es *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus reuteri*.

El probiótico puede estar presente en la composición en un amplio intervalo de porcentajes con la condición de que el probiótico proporcione el efecto descrito. Sin embargo, preferiblemente, el probiótico está presente en la composición en una cantidad equivalente de  $10^2$  a  $10^{12}$  cfu (=unidades formadoras de colonias) de cepa bacteriana probiótica, más preferiblemente entre  $10^6$  y  $10^9$  cfu, por cada gramo de la composición. Esta expresión incluye las posibilidades de que las bacterias estén vivas, inactivadas o muertas o incluso presentes como fragmentos tales como ADN, materiales de pared celular, materiales intracelulares o metabolitos bacterianos. En otras palabras, la cantidad de bacterias que la composición contiene se expresa en términos de capacidad formadora de colonias de esa cantidad de bacterias si todas las bacterias estuvieran vivas independientemente de si están, de hecho, vivas, inactivadas o muertas, fragmentadas o una mezcla de cualquiera o todos estos estados.

La composición contiene al menos un LC-PUFA, que es habitualmente un n-3 o un n-6 LC-PUFA. El n-3 LC-PUFA puede ser un ácido graso n-3 de C20 a C22. El n-3 LC-PUFA C20 a C22 está preferiblemente presente en una cantidad de al menos un 0,1 % en peso de ácidos grasos totales en la composición. Preferiblemente, el n-3 LC-PUFA es ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6, n-3). El n-6 LC-PUFA puede ser un ácido graso n-6 de C20 a C22. El n-6 LC-PUFA C20 a C22 está preferiblemente presente en una cantidad de al menos un 0,1 % en peso de ácidos grasos totales en la composición. Preferiblemente, el n-6 LC-PUFA es ácido araquidónico (ARA, C20:4, n-6). La fuente de LC-PUFA puede ser, por ejemplo, lípidos de huevo, aceite fúngico, aceite de pescado bajo el EPA o aceite algáceo. El LC-PUFA de la composición de la invención puede proporcionarse en pequeñas cantidades de aceites que contienen altas cantidades de ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico preformado tales como aceites de pescado o aceites microbianos.

La composición de acuerdo con la invención es preferiblemente una composición nutricional, más preferiblemente una composición nutricional sintética. En este caso, puede ser una fórmula infantil para prematuros, un fortificante de leche humana, una fórmula infantil de inicio, una fórmula de continuación, una fórmula de comida para bebés, una fórmula infantil de cereales, una leche de crecimiento, un producto alimenticio médico para nutrición clínica o un suplemento, típicamente a usarse durante estancia hospitalaria y/o a usarse después del alta hospitalaria. Un suplemento puede ser para un bebé prematuro o un niño o un adulto. Dicha composición es preferiblemente un producto para alimentación prematura tal como una fórmula infantil para prematuros, un fortificante de leche humana o un suplemento infantil para prematuros. De acuerdo con una realización, la composición es preferiblemente una

fórmula infantil para prematuros, un fortificante de leche humana o un suplemento. La composición de acuerdo con la invención también puede ser productos para niños o adultos tales como yogur o alimento médico, así como alimento para mascotas.

5 De acuerdo con una realización particularmente preferida, la composición de acuerdo con la invención es para su uso en bebés y niños pequeños que nacieron prematuros o con LBW o experimentaron IUGR o que padecieron retraso en el crecimiento debido a enfermedad y/o malnutrición, preferiblemente bebés prematuros.

10 La composición de acuerdo con la invención puede ser para su uso antes y/o durante y/o después de un periodo de destete.

La invención incluye también el uso de una composición de acuerdo con la invención, como agente nutricional sintético, para su uso en crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor.

15 Todos los usos indicados anteriormente están particularmente pretendidos para bebés y niños pequeños, preferiblemente bebés, en el caso de seres humanos. Pero estos usos también están pretendidos para mascotas jóvenes. Las composiciones y usos según la presente invención son particularmente adecuados para bebés y niños, preferiblemente bebés, que nacieron prematuros o con LBW o experimentaron IUGR o que padecieron retardos del crecimiento a causa de enfermedad y/o malnutrición, particularmente durante la infancia.

20 Sin el deseo de limitarse a teoría alguna, los inventores creen que la eficacia de la combinación de mezcla de oligosacáridos en la composición descrita anteriormente en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor puede ser el resultado de la combinación sinérgica de efectos moduladores de la inmunidad desencadenados por la cepa bacteriana probiótica y el LC-PUFA a través de su estimulación con la mezcla específica de oligosacáridos.

25 La mezcla de oligosacáridos, el LC-PUFA y la cepa bacteriana probiótica pueden administrarse en la misma composición o pueden administrarse secuencialmente.

30 Si tiene que abordarse el grupo de bebés prematuros y LBW, la composición es preferiblemente una composición nutricional, por ejemplo, consumida en forma líquida. Puede ser una fórmula nutricional completa tal como una fórmula infantil (para prematuros), un suplemento, un fortificante de leche humana, una fórmula de continuación o una leche de crecimiento. Como alternativa, para el grupo de mamíferos jóvenes, la composición puede ser un alimento para mascotas.

35 La composición de acuerdo con la invención también puede contener una fuente de proteínas. No se cree que el tipo de proteína sea crítica para la presente invención con la condición de que se cumplan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se asegure el crecimiento satisfactorio. Por tanto, pueden usarse fuentes de proteínas basadas en lactosuero, caseína y mezclas de las mismas, así como fuentes de proteínas basadas en soja. En la medida concerniente a las proteínas de lactosuero, la fuente de proteínas puede basarse en lactosuero ácido o lactosuero dulce o mezclas de los mismos y pueden incluir alfa-lactalbúmina y beta-lactoglobulina en cualquier proporción deseada. Las proteínas pueden estar al menos parcialmente hidrolizadas para la potenciación de la tolerancia oral a alérgenos, especialmente alérgenos alimenticios. En ese caso, la composición es una composición hipoalérgica.

45 La composición de acuerdo con la presente invención también puede contener una fuente de carbohidratos además de la mezcla de oligosacáridos. Esto es particularmente preferible en el caso donde la composición de la invención es una fórmula infantil. En este caso, puede usarse cualquier fuente de carbohidratos convencionalmente encontrada en fórmulas infantiles tales como lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y mezclas de los mismos, aunque la fuente preferida de carbohidratos es lactosa. En cualquier caso, la mezcla de oligosacáridos es preferiblemente la única fuente de prebiótico en la composición de acuerdo con la invención.

50 La composición de acuerdo con la presente invención también puede contener una fuente de lípidos además del LC-PUFA. Esto es particularmente relevante si la composición nutricional de la invención es una fórmula infantil. En este caso, la fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa que sea adecuada para su uso en fórmulas infantiles. Las fuentes preferidas de grasa incluyen aceite oleico de palma, aceite de girasol alto oleico y aceite de cártamo alto oleico. Los ácidos grasos esenciales ácido linoleico y  $\alpha$ -linoleico también pueden añadirse. En la composición, la fuente de grasa (incluyendo el LC-PUFA tal como ARA y/o DHA) preferiblemente tiene una relación de ácidos grasos n-6 a n-3 de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 8:1.

60 La composición de la invención también puede contener todas las vitaminas y minerales entendidos como esenciales en la dieta diaria y en cantidades nutricionalmente significativas. Se ha establecido requisitos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en la composición de la invención incluyen vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, zinc, manganeso, cloro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina, y L-

carnitina. Los minerales se añaden habitualmente en forma salina. La presencia y cantidades de minerales específicos y otras vitaminas variarán dependiendo de la población pretendida. Si fuera necesario, la composición de la invención puede contener emulsionantes y estabilizantes tales como soja, lecitina, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, y similares.

5 La composición de la invención también puede contener otras sustancias que pueden tener un efecto beneficioso tales como lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos, gangliósidos, poliaminas y similares.

La preparación de la composición de acuerdo con la invención se describirá ahora a modo de ejemplo.

10 La fórmula puede prepararse en cualquier manera adecuada. Por ejemplo, puede prepararse mezclando juntos una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos (diferente de la mezcla de oligosacáridos) y una fuente de grasa incluyendo el LC-PUFA en proporciones apropiadas. Si se usan, los emulsionantes pueden incluirse en este punto. Las vitaminas y minerales pueden añadirse en este punto pero se añaden habitualmente después para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina lipófila, emulsionante y similares puede disolverse en la fuente de grasa antes de la mezcla. El agua, preferiblemente agua que se ha sometido a osmosis inversa, después puede mezclarse para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua está convenientemente en el intervalo entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C para ayudar a la dispersión de los ingredientes. Pueden usarse licuantes disponibles en el mercado para formar la mezcla líquida. La mezcla de oligosacáridos se añadirá en esta fase si el producto final tiene que ser una forma líquida. Si el producto final tiene que ser un polvo, los oligosacáridos pueden añadirse asimismo en esta fase si se desea. La mezcla líquida después se homogeniza, por ejemplo, en dos fases.

25 La mezcla líquida después puede tratarse de forma térmica para reducir las cargas bacterianas, calentando rápidamente la mezcla líquida hasta una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 150 °C para una duración entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 5 minutos, por ejemplo. Esto puede realizarse mediante inyección de vapor, un autoclave o un intercambiador de calor, por ejemplo, un intercambiador de calor de placa.

30 Después, la mezcla líquida puede enfriarse hasta aproximadamente 60 °C y aproximadamente 85 °C por ejemplo, por enfriamiento ultrarrápido. La mezcla líquida después puede homogenizarse de nuevo, por ejemplo, en dos fases entre aproximadamente 10 MPa y aproximadamente 30 MPa en la primera fase y entre aproximadamente 2 MPa y aproximadamente 10 MPa en la segunda fase. La mezcla homogeneizada puede después enfriarse adicionalmente para añadir cualquier componente sensible al calor, tales como vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se ajustan convenientemente en este punto.

35 La mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado tal como un secador por pulverización o secador por congelación y se convierte en polvo. El polvo de be tener un contenido de humedad de menos de aproximadamente un 5 % en peso. La mezcla de oligosacáridos puede añadirse en esta fase por mezcla en seco junto con la cepa o cepas bacterianas probióticas o mezclándolos en una forma de jarabe de cristales, junto con la cepa o cepas bacterianas probióticas y secado por pulverización (o secado por congelación).

40 Si se prefiere una composición líquida, la mezcla homogeneizada puede esterilizarse, después llenarse asépticamente en recipientes adecuados o pueden llenarse primero los recipientes y después replicarse.

45 En otra realización, la composición de la invención puede ser un suplemento en una cantidad suficiente para conseguir el efecto deseado en un individuo. Esta forma de administración es habitualmente más adecuada para bebés prematuros o LBW o IUGR, niños mayores y adultos.

50 La cantidad de oligosacáridos, LC-PUFA y cepa bacteriana probiótica a incluirse en el suplemento se seleccionará de acuerdo con el modo en que se tiene que administrar el suplemento.

55 El suplemento puede estar en forma de polvo, comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. El suplemento puede contener adicionalmente hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes/materiales de encapsulación, materiales de pared/envuelta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, vehículos, cargas, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesamiento (disolventes), agentes de flujo, agentes enmascaradores del sabor, agentes de carga, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento también puede contener aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes y diluyentes, incluyendo, aunque sin limitación, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, sulfonato de lignina, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, cargas y similares.

65 El suplemento puede añadirse en un producto aceptable para el consumidor (que es un ser humano o un animal), tal como un vehículo o un soporte ingerible, respectivamente. Ejemplos de dichos vehículos o soportes son un agente



farmacéutico o un alimento o una composición de alimento para mascotas. Ejemplos no limitantes de dichas composiciones son leche, yogur, cuajada, queso, leches fermentadas, productos fermentados basados en leche, productos fermentados basados en cereal, polvos basados en leche, leche humana, fórmulas para prematuros, fórmulas infantiles, suplemento oral y alimentación por sonda.

5 Además, el suplemento puede contener un material de vehículo orgánico o inorgánico adecuado para administración enteral o parenteral, así como vitaminas, elementos traza minerales y otros micronutrientes de acuerdo con las recomendaciones de los cuerpos gubernamentales tales como el USRDA.

10 Las ventajas, naturaleza, y diversas características adicionales de la invención serán evidentes más completamente tras la consideración del experimento ilustrativo a describir ahora en detalle en relación con los dibujos adjuntos. En los dibujos:

La FIG. 1 es un diagrama para ilustrar el protocolo de los experimentos.

15 La FIG. 2 es un gráfico de barras que representa los resultados de los experimentos, en términos de peso cerebral (g) en el día postnatal (=PND) 35.

La FIG. 3 es un gráfico de barras que representa los resultados de los experimentos, en términos de peso cerebral (g) en el día postnatal (=PND) 26.

## 20 Ejemplo

Los experimentos se realizaron con respecto al efecto de la suplementación de una mezcla de oligosacáridos que es una mezcla de oligosacáridos de leche de vaca (CMOS) enriquecida con galactooligosacáridos (permeado lactosuero desmineralizado/deslactosado o DDWP), LC-PUFA (ácido araquidónico-ARA- y ácido docosahexaenoico-DHA-), y *Bifidobacterium lactis* (BL), y opcionalmente 2'-fucosil-lactosa (FL) o la combinación de 2'-fucosil-lactosa (FL) y L-N-neotetraosa (LNNT), sobre crías.

### 1. Metodología

#### 30 Protocolo experimental

Los experimentos se realizaron de acuerdo con la ley suiza de protección de animales (grado de gravedad 1) y se aprobaron por la Office Veterinaire Cantonal (Lausana, Suiza, autorización n.º 2028). Se adquirieron ratas Long-Evans Hooded macho reproductoras y hembra vírgenes de Janvier (Francia), que llegaron a la instalación de cuidados animales dos semanas antes del apareamiento.

35 Las hembras preñadas recibieron alimento (Kliba 3437) y agua *ad libitum*, se alojaron a temperatura y humedad constantes, y se mantuvieron en un ciclo de 12:12 oscuridad:luz. Las condiciones de alojamiento se mantuvieron para toda la duración del protocolo. En el día postnatal (=PND) 2 después del nacimiento (B), se retiraron las madres de sus jaulas de maternidad y se determinó el sexo de las crías. Se asignaron camadas normalizadas de 8 crías macho para adopción, después de asignación aleatoria por peso corporal. Las madres y sus crías se asignaron a una de dos condiciones de crianza: 1) grupos de privación materna, expuestos a un periodo de 180 minutos de separación materna diaria en PND2 y PND14 (MS), o 2) controles no manipulados (NS).

45 Las crías MS se destetaron (W) en PND15. Se asignaron aleatoriamente por peso y la madre lactante y se distribuyeron en grupos de 16 animales que se habían alimentado hasta PND26 con una dieta de control (AIN 93G modificada, grupo MS-Cont.) o una dieta similar adaptada para contener LC-PUFA, *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 (BL) y oligosacáridos (DDWP). Los animales MS (grupo MS-cont.) se alojaron en grupos de 8 crías hasta PND21 para reducir la carga de estrés del destete prematuro y después se alojaron individualmente hasta el final del experimento. Los animales del grupo NS se destetaron con la dieta de control (grupo NS-cont.) en PND21 y se alojaron individualmente hasta el final del experimento.

Los animales se sacrificaron (†) en PND26 o en PND26 por hemorragia exhaustiva con anestesia de isoflurano. Se registró el peso cerebral: se recogió el cerebro después de abrir el cráneo y se pesaron en una balanza.

#### 55 2. Tratamiento y dietas

Los siguientes ingredientes funcionales usados para sonda nasogástrica experimental y la composición de la dieta comprendía ingrediente DDWP al 98,8 % de materia seca, cuya composición se detalla a continuación en la Tabla 1.

60

Tabla 1. Composición de la mezcla DDWP	
	% de materia seca
Lactosa	33,4
Oligosacáridos totales	25,51
Glucosa	9,06
Galactosa	8,13
Proteína	4,03

	% de materia seca
Cenizas	11,43
Desconocido	8,44

5 El DDWP se obtiene típicamente de acuerdo con las descripciones del documento WO 2007/101675 o del documento WO 2007/090894 y habitualmente contiene una mezcla de aproximadamente un 30 % en peso de GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc y Gal $\beta$ 1,6GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc; un 50 % en peso de Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc y Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc; un 20 % en peso de NeuAca2,3Gal $\beta$ 1,4Glc y NeuAca2,6Gal $\beta$ 1,4Glc.

Los animales se alimentaron desde el destete hasta el final del experimento con dietas semi-sintéticas adaptadas nutricionalmente (AIN 93 G modificada) cuya composición se muestra en las Tablas 2, 3 y 4.

10

Tabla 2: Recetas de dieta (por 100 g de dieta)

	Control	PUFA-BL-DDWP	PUFA-BL-DDWP-FL	PUFA-BL-DDWP-FL-LNNT
K-caseinato (g)	20,00	20,00	20,00	20,00
Almidón de maíz (g)	33,95	33,95	33,95	33,95
Maltodextrina (g)	20,00	13,69	13,85	14,05
Sacarosa (g)	10,00	10,00	10,00	10,00
Lactosa (g)	2,82	-	0,28	0,56
Glucosa (g)	0,55	-	0,06	0,11
Galactosa (g)	0,63	-	0,06	0,12
DDWP (g) <sup>1</sup>	-	9,94	8,95	7,95
LNnT (g) <sup>2</sup>	-	-	-	0,41
FL (g) <sup>3</sup>	-	-	0,43	0,43
Mezcla de grasas (g) (véase a continuación para la composición)	7,00	7,00	7,00	7,00
Mezcla de minerales (AIN-93-G) (g)	3,50	3,50	3,50	3,50
Mezcla de vitaminas (AIN-93-VX) (g)	1,00	1,00	1,00	1,00
L-Cisteína (g)	0,30	0,30	0,30	0,30
Hidrogenotartrato de colina DAB 10 (g)	0,25	0,25	0,25	0,25
<i>B. lactis</i> en polvo (BL) (5,40E+10 cfu/g) (g) <sup>4</sup>	-	0,37	0,37	0,37
Total (g)	100,00	100,00	100,00	100,00

<sup>1</sup> DDWP (permeado de lactosuero desmineralizado, deslactosado); <sup>2</sup> LNNT=Lacto-N-neotetraosa; <sup>3</sup> FL=2-fucosil-lactosa; <sup>4</sup> *B. lactis*=BL = *B. lactis* CNCMI-3446, secado por pulverización;

Tabla 3: Mezcla de grasas (g/100 g de mezcla de grasas)

Control	PUFA-BL-DDWP	PUFA-BL-DDWP-FL	PUFA-BL-DDWP-FL-LNNT
Aceite de soja	21,80	21,90	21,90
Manteca de cacao	37,34	27,41	27,41
Aceite de maíz	40,86	40,10	40,10
ARASCO (PUFA)	-	5,15	5,15
DHASCO (PUFA)	-	5,44	5,44

Tabla 4: Composición nutricional de las dietas

	Control	PUFA-BL-DDWP	PUFA-BL-DDWP-FL	PUFA-BL-DDWP-FL-LNNT
Digerible Kcal/100 g (predicho) <sup>5</sup>	415	408	408	408
Proteína (g/100 g, Nx6,25) <sup>6</sup>	17,87	18,36	18,20	18,11
Grasa (g/100 g) <sup>1</sup>	7,11	7,09	7,03	7,17
AA (% FA) <sup>8</sup>	NA	NA	NA	NA
DHA (% FA) <sup>9</sup>	NA	NA	NA	NA
<i>B. lactis</i> (cfu/100 g dieta) <sup>10</sup>	ND	1,24E+09	4,00E+09	1,89E+09

<sup>5</sup>predicho a partir de la composición nutricional (1 g de carbohidrato digerible=4 Kcal; 1 g de oligosacárido=2 Kcal; 1 g de proteína=4 Kcal; 1 g de grasa=9 Kcal); <sup>6</sup>analizado por Kjeldhal; <sup>7</sup>analizado por Soxhlet; <sup>8</sup>AA=ácido araquidónico; <sup>9</sup>DHA=ácido docosahexaenoico; <sup>10</sup>analizado por método de cultivo convencional y PCR; NA=- No analizado; ND=bajo los límites de detección (menos de 1,00E+03)

15

El perfil de ácidos grasos de las cuatro dietas se equilibró para proporcionar una relación similar de n-6/n-3 y una proporción similar de ácidos grasos saturados, monosaturados y poliinsaturados. Por tanto, la composición de ácidos grasos de las cuatro dietas puede ser casi la misma en términos de perfil de ácidos grasos.

Los animales se sacrificaron en el día postnatal, PND, 26 o 35.

3. Peso cerebral

- 5 A partir de los resultados en las Figuras 2 y 3, parece que la primera composición PUFA-BL-DDWP, de acuerdo con la invención, muestra mejor peso cerebral que los pesos cerebrales obtenidos por la composición de control MS-CONT.
- 10 Además, la tercera composición de acuerdo con la invención PUFA-BL-DDWP-FL-LNNT mostró un mejor peso cerebral que para la composición PUFA-BL-DDWP en PND 26. Realmente, parece que si DDWP-BL-PUFA era eficaz en PND 26, una suplementación más larga en PND 35 mostraría un efecto más significativo. DDWP-BL-PUFA-FL-LNNT mostró ya un efecto significativo en PND 26.
- 15 Todas las composiciones de acuerdo con la invención demostraron dar como resultado un peso cerebral mayor que el grupo MS-CONT. Esto es una ventaja real de las composiciones de acuerdo con la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA), al menos un probiótico y una mezcla de oligosacáridos, conteniendo dicha mezcla al menos un oligosacárido N-acetilado, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido neutro, para su uso en el crecimiento cerebral y/o desarrollo cognitivo y/o psicomotor en la que, dicha composición es para su uso en bebés y niños, preferiblemente bebés, que nacieron prematuros o con bajo peso al nacer o experimentaron retardo del crecimiento intrauterino o que padecieron retraso en el crecimiento a causa de malnutrición y/o enfermedad.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que el oligosacárido natural se elige entre fructooligosacáridos (FOS) y/o galactooligosacáridos (GOS), preferiblemente GOS.
3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha mezcla de oligosacáridos contiene al menos un oligosacárido N-acetilado seleccionado del grupo que comprende GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=3'GalNAc-lac = N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal $\beta$ 1,4GlcNAc $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc, Gal $\beta$ 1,3GlcNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc y Gal $\beta$ 1,6GalNAc $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (= 6'Gal-3GalNAc-lac = galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal $\beta$ 1,4GlcNAc $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (lacto-N-neotetraosa o LNnT) y Gal $\beta$ 1,3GlcNAc $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (lacto-N-tetraosa o LNT), al menos un oligosacárido sialilado seleccionado del grupo que comprende NeuAc $\alpha$ 2,3Gal $\beta$ 1,4Glc (= 3'-sialil-lactosa) y NeuAc $\alpha$ 2,6Gal $\beta$ 1,4Glc (= 6'-sialil-lactosa), y al menos un oligosacárido neutro seleccionado del grupo que consiste en Gal $\beta$ 1,6Gal (=  $\beta$ 1,6-digalactósido); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (= 6'Gal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Glc; Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Glc; Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (= 3'Gal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (=6',6-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=6',3-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,6Gal $\beta$ 1,4Glc (=3',6-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,3Gal $\beta$ 1,4Glc (=3',3-diGal-lac); Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc (= 4' Gal-lac) y Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Gal $\beta$ 1,4Glc (=4',4-diGal-lac); y Fuca $\alpha$ 1,2Gal $\beta$ 1,4Glc (= 2' fucosil-lactosa o FL).
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la mezcla de oligosacáridos comprende:
- un 0,25-20 % en peso, preferiblemente un 0,3-10 % en peso, más preferiblemente un 0,3-5 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 0,5 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido N-acetilado;
  - un 0,5-30 % en peso, preferiblemente un 0,75-15 % en peso, más preferiblemente un 0,75-10 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 1 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido sialilado, y
  - un 50-99,3 % en peso, preferiblemente un 20-80 % en peso, más preferiblemente un 10-50 % en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente un 50 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de al menos un oligosacárido neutro.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la mezcla de oligosacáridos comprende un 0,5-70 %, más preferiblemente 1-20 %, incluso más preferiblemente 2-5 %, con respecto al peso total de la composición.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el LC-PUFA se elige entre ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHS), preferiblemente el LC-PUFA es una mezcla de ARA y DHA.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el probiótico se elige entre cepas bacterianas probióticas, preferiblemente el probiótico es un *Lactobacillus* o una *bifidobacterium*, más preferiblemente el probiótico es *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus reuteri*.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el oligosacárido N-acetilado se selecciona del grupo que comprende lacto-N-tetraosa (o LNnT) y lacto-N-tetraosa (o LNT).
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el oligosacárido sialilado se selecciona del grupo que comprende 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa, y preferiblemente el oligosacárido sialilado comprende tanto 3'-sialil-lactosa como 6'-sialil-lactosa, recayendo la relación entre 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el oligosacárido neutro es 2'-fucosil-lactosa (o FL).
11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición es una fórmula infantil para prematuros, un fortificante de leche humana, una fórmula infantil de inicio, una fórmula de continuación, una fórmula de alimento para bebés, una fórmula infantil de cereales, una leche de crecimiento, un producto alimenticio médico para nutrición clínica o un suplemento y preferiblemente, dicha composición es una fórmula infantil para prematuros, un fortificante de leche humana o un suplemento.

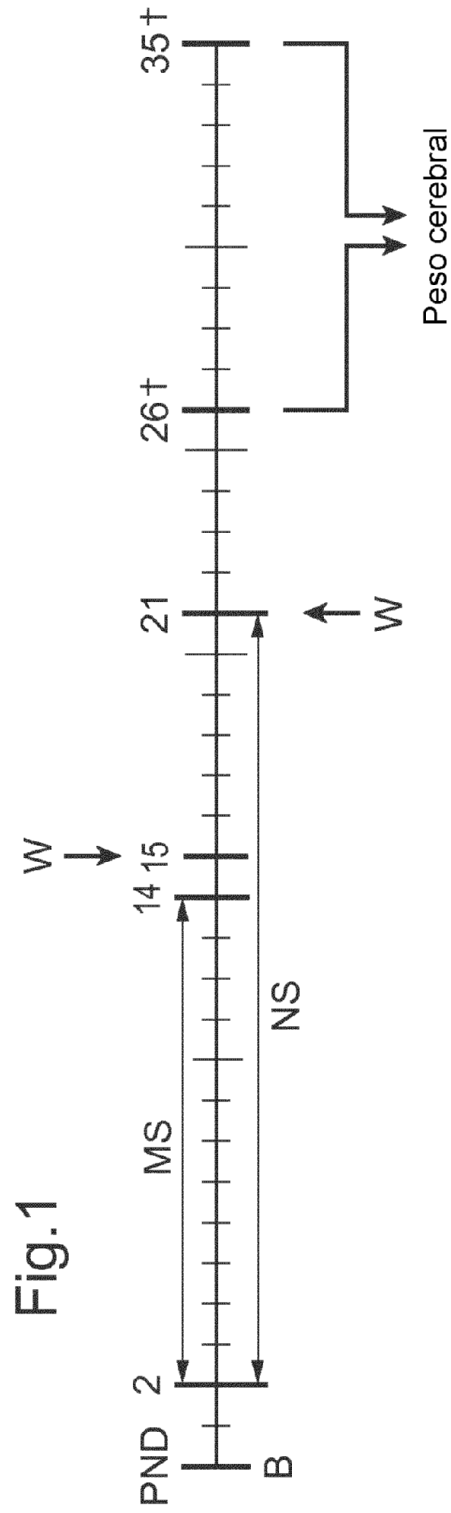


Fig.2

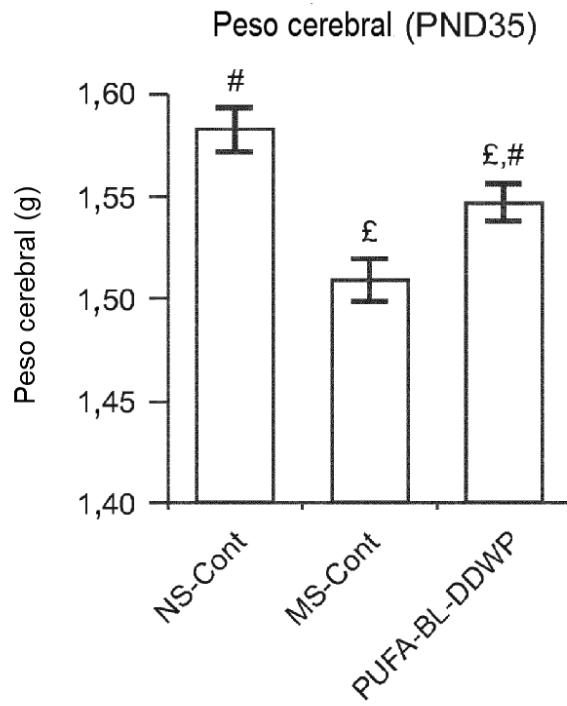
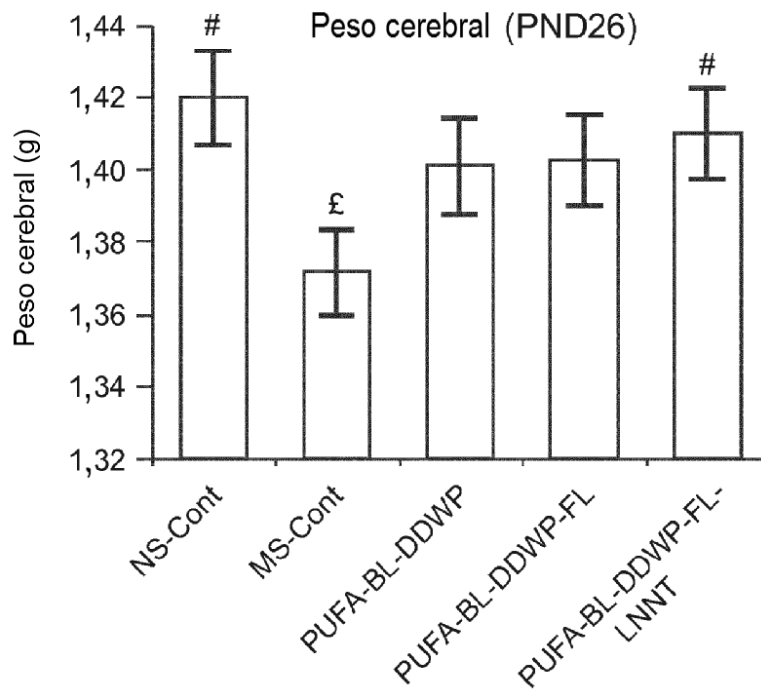


Fig.3



£ diferente de NS-Cont  
# diferente de MS-Cont