

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 837**

51 Int. Cl.:

A23L 33/135 (2006.01)

A23L 33/125 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2009 PCT/EP2009/052166**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09112361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2009 E 09719188 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2265135**

54 Título: **Mezcla simbiótica**

30 Prioridad:

14.03.2008 EP 08152765

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

12.03.2018

73 Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)

Avenue Nestlé 55

1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

SPRENGER, NORBERT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 658 837 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

Mezcla simbiótica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una preparación que comprende un probiótico y un oligosacárido prebiótico que está específicamente diseñado para potenciar la eficacia del probiótico, a productos alimentarios que comprenden dicha preparación y a usos de la preparación.

10

Antecedentes de la invención

La leche materna es la recomendada para todos los lactantes. Sin embargo, en algunos casos el amamantamiento resulta inadecuado o fracasa por motivos médicos o la madre decide no amamantar. Se han desarrollado preparados para lactantes para dichas situaciones.

15

En los últimos años, determinadas cepas de bacteria han concitado una notable atención porque se ha encontrado que muestran propiedades valiosas para el ser humano al ser ingeridas. En particular, se ha encontrado que cepas específicas de los géneros *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* son capaces de colonizar las mucosas intestinales, de reducir la capacidad de las bacterias patogénicas de adherirse al epitelio intestinal, de presentar efectos inmunomoduladores y de ayudar en el mantenimiento del bienestar. Dichas bacterias en ocasiones se denominan probióticos y ya se ha propuesto añadir bacterias probióticas adecuadas a los preparados para lactantes.

20

Se han llevado a cabo estudios en profundidad para identificar nuevas cepas probióticas. Por ejemplo, los documentos nº EP 0 199 535, nº EP 0 768 375, nº WO 97/00078, nº EP 0 577 903 y nº WO 00/53200 dan a conocer cepas específicas de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* y sus efectos beneficiosos.

25

Tal como se ha indicado anteriormente, por sus capacidades de colonizar la mucosa intestinal y de reducir la capacidad de las bacterias patogénicas de adherirse al epitelio intestinal, ya se han propuesto determinadas cepas probióticas para la prevención y tratamiento de la diarrea en niños. Por ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC nº 53103 que es comercializada por Valio Oy, Finlandia, bajo la marca comercial LGG, se ha informado que resulta eficaz para reducir la diarrea inducida por bacterias en bebés y niños jóvenes (Canani et al., British Medical Journal 335 (7615):340, 18 de agosto de 2007). Se añade comúnmente a alimentos humanos, tales como productos lácteos fermentados.

30

35

Otro enfoque para la prevención o el tratamiento de la infección del tracto gastrointestinal con patógenos bacterianos, tales como *Escherichia coli* (EPEC), es la administración de prebióticos, por ejemplo mediante la adición a alimentos. Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una bacteria o un número limitado de bacterias en el colon y, de esta manera, mejora la salud del huésped. Dichos ingredientes son no digeribles en el sentido de que no son descompuestos y absorbidos en el estómago o intestino delgado y, de esta manera, pasan intactos al colon, en donde son fermentados selectivamente por las bacterias beneficiosas. Entre los ejemplos de prebióticos se incluyen determinados oligosacáridos, tales como los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Shoaf et al. han investigado la capacidad de diversos prebióticos, incluyendo fructooligosacáridos, inulina, galactooligosacáridos, lactulosa y rafinosa, de inhibir la unión de la cepa de EPEC E2348/69 sobre las células Hep-2 y Caco-2. Observaron que los galactooligosacáridos purificados mostraban la mayor inhibición de la adherencia sobre tanto células Hep-2 como células Caco-2, reduciendo la adherencia de EPEC en 65% y 70%, respectivamente, y concluyeron que sus observaciones sugerían que algunos oligosacáridos prebióticos podrían presentar actividad antiadherente e inhibir directamente la adherencia de patógenos a la superficie de las células epiteliales del huésped (Infect. Immun. 74(12): 6920-8, dic. de 2006).

40

45

50

Es conocido que la leche humana contiene una mayor cantidad de oligosacáridos indigeribles que la mayoría de otras leches animales. De hecho, los oligosacáridos indigeribles representan el tercer componente sólido más grande (después de la lactosa y los lípidos) en leche materna, encontrándose presentes a una concentración de entre 12 y 15 g/l en calostro y de entre 5 y 8 g/l en leche madura. Los oligosacáridos lácteos humanos son muy resistentes a la hidrólisis enzimática, indicando que dichos oligosacáridos pueden mostrar funciones esenciales no relacionadas directamente con su valor calorífico.

55

A medida que se conozca mejor la composición de la leche humana, también se ha propuesto añadir prebióticos a los preparados para lactantes. Diversos preparados para lactantes complementados con prebióticos, tales como mezclas de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, por ejemplo, se encuentran disponibles comercialmente.

60

Sin embargo, dichas mezclas se aproximan sólo *a grosso modo* a la mezcla de oligosacáridos presente en la leche humana. Se han detectado más de 100 componentes oligosacáridos diferentes en la leche humana, algunos de los cuales hasta el momento no han sido detectados en absoluto en leches animales, tales como la leche bovina, o se

65

han detectado únicamente en cantidades pequeñas. Son ejemplos de clases de oligosacárido de leche humana que se encuentra presente en la leche bovina y el calostro sólo en cantidades muy pequeñas o nada en absoluto son oligosacáridos sialilados y fucosilados.

5 El número y función de dichos diversos oligosacáridos todavía se está elucidando, aunque algunos determinados de ellos también han sido asociados a la reducción de la capacidad de los patógenos de adherirse a las células epiteliales del huésped. Por ejemplo, Cravioto et al. informan de que una fracción enriquecida en oligosacáridos de leche humana inhibe la unión de EPEC a células Hep-2 (The Journal of Infectious Diseases 163:1247-1255, 1991).

10 Los preparados para lactantes que contienen tanto probióticos como prebióticos también han sido propuestos en la búsqueda continua de la producción de preparados para lactantes que replican al máximo posible la composición y eficacia de la leche humana. Por ejemplo, en el documento nº WO 2007/101675 se propone complementar los preparados para lactantes con una mezcla de una cepa bacteriana probiótica y una mezcla de oligosacáridos N-acetilados, neutros y sialilados, proporcionando dicha mezcla una aproximación más estrecha a los oligosacáridos en leche humana que las mezclas disponibles comercialmente de fructo- y galacto-oligosacáridos indicados anteriormente. Se indica que dicha mezcla, que se describe como simbiótica, resulta útil para la prevención de infecciones patogénicas.

15 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de mejorar todavía más los efectos protectores de los preparados para lactantes y composiciones similares mediante la combinación de probióticos y prebióticos específicos con efectos particularmente beneficiosos.

Descripción resumida de la invención

25 Ahora se ha encontrado inesperadamente que la administración de N-acetil-lactosamina y/o oligosacáridos que contienen N-acetil-lactosamina seleccionados de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, resulta altamente eficaz para potenciar los efectos beneficiosos y la eficiencia de *Lactobacillus* sp. Probiótico seleccionado de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC nº 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC nº 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 co-administrados con el oligosacárido.

30 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una preparación que comprende N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa y un *Lactobacillus* sp. probiótico seleccionado de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC nº 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC nº 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un *Lactobacillus* sp. probiótico seleccionado de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC nº 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC nº 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, en la preparación de un medicamento o composición nutricional para la prevención y/o el tratamiento de infecciones patogénicas del tracto gastrointestinal o del tracto respiratorio superior.

35 La invención se extiende a un método para la prevención o el tratamiento de infecciones patogénicas del tracto gastrointestinal o del tracto respiratorio superior en un sujeto que lo requiere, que comprende administrar en el sujeto una cantidad terapéutica de una preparación que comprende una cepa bacteriana probiótica y un *Lactobacillus* sp. probiótico seleccionado de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, y N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa.

40 Los presentes inventores han demostrado anteriormente que una mezcla de oligosacáridos N-acetilados, neutros y sialilados que se han obtenido de leche de vaca resulta eficaz en la estimulación de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 en el alivio de los daños inducidos por toxinas bacterianas y que la protección observada depende de la intercomunicación ("crosstalk") bacteria-célula huésped que se encuentra mediada por la presencia de la mezcla de OS (datos no publicados). Sin respaldo teórico, los presentes inventores creen que la eficacia de una combinación de N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina con un *Lactobacillus* probiótico en la prevención o tratamiento de infecciones patogénicas de los tractos respiratorio superior y gastrointestinal se debe a una reducción sinérgica de la capacidad del patógeno de adherirse al epitelio luminal por el efecto directo del oligosacárido sobre las adhesinas de fimbrias formadoras de mechones y otras adhesinas (por ejemplo la intimina) y el efecto indirecto de la intercomunicación estimulada entre huésped y probiótico *Lactobacillus*.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria, los términos siguientes reciben una definición que debe considerarse al leer e interpretar la descripción, ejemplos y reivindicaciones: "Bebé" se refiere a un niño de menos de 12 meses;

"preparado para lactantes" se refiere a un alimento destinado para la nutrición completa del bebé durante los primeros cuatro a seis meses de vida y como complemento de otros alimentos hasta la edad de 12 meses;

"bacterias probióticas" se refiere a preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas con un efecto beneficioso sobre la salud o el bienestar del huésped (Salminen S, Ouwehand A., Benno Y. et al "Probiotics: how should they be defined" *Trend Food Sci. Technol.* 10:107-10, 1999).

La invención se refiere a N-acetil-lactosamina y/o a un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (LNnT). LNT y LNnT pueden sintetizarse químicamente mediante la transferencia enzimática de unidades sacáridas desde fracciones donantes a fraccionesceptoras utilizando glucosiltransferasas, tal como se indica en la patente nº US 5.288.637. Alternativamente, puede prepararse LNT y LNnT mediante 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, tal como se indica en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 38:827-828, 1999. La N-acetil-lactosamina producida de esta manera seguidamente puede transferirse a la lactosa como fracción aceptora.

El probiótico *Lactobacillus* sp. se selecciona de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, que satisface la definición de probiótico y presenta una vida útil de almacenamiento aceptable para el producto en el que debe incorporarse la preparación de la invención. Por ejemplo, se requiere que los preparados para lactantes se mantengan estables y eficaces hasta 36 meses. Evidentemente la preparación de la invención no necesita incorporarse en otro producto, tal como un alimento, sino que puede ingerirse sin modificación o mezclado con un excipiente adecuado en forma de unos polvos o cápsula o comprimido formando tabletas, por ejemplo,

El probiótico *Lactobacillus* seleccionado puede cultivarse según cualquier método adecuado conocido de la técnica y prepararse para la adición a la preparación o composición nutricional de la invención mediante liofilización o secado por pulverización, por ejemplo. Alternativamente, pueden obtenerse las cepas bacterianas en proveedores especializados, tales como Christian Hansen y Morinaga, ya preparados en una forma adecuada para la adición a composiciones nutricionales, tales como preparados para lactantes.

La preparación de la invención puede proporcionar entre 10^2 y 10^{10} ufc de bacterias probióticas por cada gramo del oligosacárido.

En un aspecto preferente de la invención, la preparación indicada anteriormente se incorpora en una composición nutricional. En el contexto de la presente invención, la expresión "composición nutricional" pretende comprender cualquier materia consumible. Por lo tanto, puede ser un producto destinado al consumo humano, en particular un preparado para lactantes, leche de crecimiento y similares. Sin embargo, el consumo de la preparación no se encuentra restringido a bebés y niños en particular; la preparación de la invención puede incorporarse en leche deshidratada o mezclas de cereales.

La composición nutricional preferentemente es un preparado para lactantes que contiene N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionada de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa en una cantidad de entre 0,1 y 3 g/100 g de composición en peso seco.

Un preparado para lactantes según la presente invención puede contener una fuente de proteínas en una cantidad no superior a 2,0 g/100 kcal, preferentemente de entre 1,8 y 2,0 g/100 kcal. No se cree que el tipo de proteína sea crucial para la presente invención, con la condición de que se satisfagan los requisitos mínimos de contenido de aminoácidos esenciales y se garantice un crecimiento satisfactorio, aunque resulta preferente que más de 50% en peso de la fuente de proteínas sea de suero. De esta manera, las fuentes de proteínas basadas en suero, caseína y mezclas de los mismos pueden utilizarse también como fuentes de proteínas basadas en la soja. Respecto a las proteínas del suero, la fuente de proteínas puede basarse en suero ácido o suero dulce o mezclas de los mismos y puede incluir alfa-lactalbúmina y beta-lactoglobulina en las proporciones que se deseen.

Las proteínas pueden encontrarse intactas o hidrolizadas o ser una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas.

Puede resultar deseable suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas (grado de hidrólisis de entre 2% y 20%), por ejemplo para bebés que se considera que presentan un riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. En el caso de que se requieran proteínas hidrolizadas, el procedimiento de hidrólisis puede llevarse a cabo tal como se desee y tal como es conocido de la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un hidrolizado de proteínas de suero mediante la hidrólisis enzimática de la fracción de suero en una o más etapas. En el caso de que la fracción de suero utilizada como material de partida se encuentre sustancialmente libre de lactosa, se observa que las proteínas sufren mucho menos bloqueo de las lisinas durante el procedimiento de hidrólisis. Lo anterior permite reducir el grado de bloqueo

de las lisinas de aproximadamente 15% en peso de las lisinas totales a menos de aproximadamente 10% en peso de las lisinas; por ejemplo, aproximadamente 7% en peso de lisina, que mejora en gran medida la calidad nutricional de la fuente de proteínas.

5 El preparado para lactantes puede contener una fuente de carbohidratos. Puede utilizarse cualquier fuente de carbohidratos presente convencionalmente en preparados para lactantes, tal como lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y mezclas de los mismos, aunque la fuente preferente de carbohidratos es la lactosa. Preferentemente, las fuentes de carbohidratos contribuyen entre 35% y 65% del total de energía del preparado.

10 El preparado para lactantes puede contener una fuente de lípidos. La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa que resulte adecuada para la utilización en preparado para lactantes. Entre las fuentes preferentes de grasas se incluyen la oleína de palma, el aceite de girasol de alto contenido en ácido oleico y el aceite de cártamo de alto contenido en ácido oleico. Los ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico también pueden añadirse como cantidades pequeñas de aceites que contienen cantidades elevadas de ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico preformado, tal como aceites de pescado o aceites microbianos. En total, el contenido de grasas preferentemente permite contribuir entre 30% y 55% del total de energía del preparado. La fuente de grasa preferentemente presenta una proporción de ácidos grasos n-6 a n-3 de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 15:1, por ejemplo de entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 10:1.

20 El preparado para lactantes también puede contener todas las vitaminas y minerales que se entiende que resultan esenciales en la dieta diaria y en cantidades nutricionalmente significativas. Los requisitos mínimos han sido establecidos para determinadas vitaminas y minerales. Entre los ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes presentes opcionalmente en el preparado para lactantes se 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, cinc, manganeso, cloro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina y L-carnitina. Los minerales habitualmente se añaden en forma de sal. La presencia y cantidades de minerales específicos y otras vitaminas variará según la población infantil objetivo.

25 En caso necesario, el preparado para lactantes puede contener emulsionantes y estabilizadores, tales como lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos y similares.

30 Además, de la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, el preparado para lactantes preferentemente contiene además por lo menos un prebiótico en una cantidad de entre 0,3% y 10%. Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una bacteria o un número limitado de bacterias en el colon y, de esta manera, mejora la salud del huésped. Dichos ingredientes son no digeribles en el sentido de que no son descompuestos y absorbidos en el estómago o intestino delgado y, de esta manera, pasan intactos al colon, en donde son fermentados selectivamente por las bacterias beneficiosas. Entre los ejemplos de prebióticos se incluyen determinados oligosacáridos, tales como los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Puede utilizarse una combinación de prebióticos, tal como 90% de GOS con 10% de fructooligosacáridos de cadena corta, tal como el producto comercializado bajo la marca comercial Raftilose® o inulina al 10%, tal como el producto comercializado bajo la marca comercial Raffiline®. Una combinación particularmente preferente de prebióticos es una mezcla que comprende 5% a 70% en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado seleccionado de entre el grupo que comprende GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc and Gal β 1,6GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc, 20% a 95% en peso de por lo menos un oligosacárido neutro seleccionado de entre el grupo que comprende Gal β 1,6Gal, Gal β 1,6Gal β 1,4Glc Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc y Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc y 2% a 50% en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado seleccionado de entre el grupo que comprende NeuAc α 2,3Gal β 1,4Glc y NeuAc α 2,6Gal β 1,4Glc. Dicha mezcla puede prepararse a partir de una leche de animal, tal como se indica en, por ejemplo, el documento n° WO2007/101675.

35 El preparado para lactantes puede contener opcionalmente otras sustancias que pueden presentar un efecto beneficioso, tal como lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares.

40 En el caso de que la preparación de la invención deba incorporarse en un preparado para lactantes u otra composición nutricional a base de leche, la composición puede prepararse de cualquier manera adecuada conocida de la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un preparado para lactantes mediante la mezcla de la fuente de proteínas, cualesquiera carbohidratos diferentes de la lactosa y la fuente de grasas en proporciones apropiadas. Si se desea pueden añadirse emulsionantes. Pueden añadirse vitaminas y minerales en este punto, pero habitualmente se añaden posteriormente para evitar la degradación térmica. Pueden disolverse vitaminas lipofílicas, emulsionantes y similares en la fuente de grasas antes de la mezcla. A continuación, puede mezclarse agua, preferentemente agua que ha sido sometida a ósmosis inversa, para formar una mezcla líquida.

65

Seguidamente la mezcla líquida puede tratarse térmicamente para reducir las cargas bacterianas. Por ejemplo, la mezcla líquida puede calentarse rápidamente hasta una temperatura comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 110°C durante aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 5 minutos. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante inyección de vapor o mediante un intercambiador de calor, por ejemplo, una placa intercambiadora de calor.

A continuación, la mezcla líquida puede enfriarse hasta una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 85°C, por ejemplo mediante enfriamiento ultrarrápido. Seguidamente la mezcla líquida puede homogeneizarse, por ejemplo en dos etapas a aproximadamente 7 MPa a aproximadamente 40 MPa en la primera etapa y a aproximadamente 2 MPa a aproximadamente 14 MPa en la segunda etapa. A continuación, la mezcla homogeneizada puede enfriarse adicionalmente para añadir cualesquiera componentes sensibles al calor, tales como vitaminas y minerales. El pH y contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se estandariza convenientemente en este punto.

La mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado, tal como un secador por pulverización o liofilizador y se convierte en polvos. Los polvos deben presentar un contenido de humedad inferior a aproximadamente 5% en peso.

La preparación de la invención puede realizarse previamente y añadirse directamente a la composición nutricional mediante mezcla en seco. Alternativamente, el *Lactobacillus* probiótico y la N-acetil-lactosamina y/o oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina puede añadirse separadamente a la composición nutricional mediante mezcla en seco.

En otra realización, la preparación de la invención puede encontrarse en forma de un complemento, incluyendo *Lactobacillus* sp. probiótico seleccionado de entre el grupo que consiste en *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC 557300F y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionado de entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa en una cantidad suficiente para conseguir el efecto deseado en un individuo. Preferentemente, la dosis diaria de N-acetil-lactosamina y/o el oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina es de entre 0,1 y 3 g y la dosis diaria del probiótico *Lactobacillus* es de entre 10^5 y 10^{12} ufc. Las cantidades de N-acetil-lactosamina y/o oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina y del probiótico *Lactobacillus* que deben incluirse en el complemento se seleccionan de acuerdo con lo anterior según cómo debe administrarse el complemento. Por ejemplo, en el caso de que el complemento deba administrarse dos veces al día, cada complemento puede contener entre 0,05 y 1,5 g de N-acetil-lactosamina y/o oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina y entre 10^3 y 10^6 ufc de probiótico *Lactobacillus*. El complemento puede encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, pastillas, por ejemplo. El complemento puede contener además hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas y almidones modificados), ligantes, agentes formadores de película, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes activos en superficie, agentes solubilizadores (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, portadores, rellenos, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, adyuvantes (solventes) de procesamiento, agentes de flujo, agentes enmascaradores del sabor, agentes de carga, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El complemento puede contener además aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninsulfonato, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, rellenos y similares.

Además, el complemento puede contener un material portador orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral o entérica, así como vitaminas, minerales, elementos traza y otros micronutrientes de acuerdo con las recomendaciones de los organismos gubernamentales, tales como el Departamento de Agricultura de EEUU.

Una preparación según la invención puede resultar eficaz en la prevención y tratamiento de infecciones patogénicas tanto bacterianas como víricas de los tractos respiratorio superior y gastrointestinal, incluyendo por rotavirus y norovirus, *E. coli* enteropatógeno (EPEC), *E. coli* enterohemorrágico (EHEC), *E. coli* enterotoxigénico (ETEC) y *Salmonella* sp. Respecto a infecciones del tracto gastrointestinal y por el virus sincitial respiratorio, bocavirus y rinovirus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* respecto a infecciones del tracto respiratorio superior. Una preparación según la invención puede resultar particularmente eficaz en la prevención y tratamiento de la otitis media, una condición que se asocia con frecuentes infecciones del tracto respiratorio.

A continuación se ilustra la invención haciendo referencia al ejemplo siguiente.

Ejemplo 1

- 5 A continuación se proporciona un ejemplo de la composición de un preparado para lactantes adecuado para la utilización en la presente invención.

Nutriente	por cada 100 kcal	por litro
Energía (kcal)	100	670
Energía de proteínas (g)	1,83	12,3
Grasas (g)	5,3	35,7
Ácido linoleico (g)	0,79	5,3
Ácido α -linolénico (mg)	101	675
Lactosa (g)	11,2	74,7
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
Vitamina A (μ g de ER)	105	700
Vitamina D (μ g)	1,5	10
Vitamina E (mg de ET)	0,8	5,4
Vitamina K1 (μ g)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (μ g)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (μ g)	0,3	2
Biotina (μ g)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (μ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
LNnT (mg)	37	250
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC 1.3724	2x10 ⁷ ufc/g de polvos, bacterias vivas	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación que comprende N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina y un *Lactobacillus* sp. probiótico, en el que el oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina es lacto-N-tetraosa o lacto-N-neotetraosa y en la que el probiótico *Lactobacillus* sp. es *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 o *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.
- 10 2. Composición nutricional que comprende una preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
3. Composición nutricional según la reivindicación 2, que es un preparado para lactantes.
- 15 4. Producto alimentario según la reivindicación 2 o 3, que comprende entre 0,3% y 4% en peso en materia seca de una preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Utilización de una preparación según la reivindicación 1, en la preparación de una composición nutricional o medicamento destinado a la prevención o tratamiento de infecciones patogénicas del tracto gastrointestinal.
- 20 6. Utilización de una preparación según la reivindicación 1, en la preparación de una composición nutricional o medicamento destinado a la prevención o tratamiento de infecciones patogénicas del tracto respiratorio superior.
- 25 7. Utilización de una preparación según la reivindicación 1, en la preparación de una composición nutricional o medicamento destinado a la prevención o tratamiento de la otitis media.
8. Utilización según la reivindicación 5, 6 o 7, en la que la infección está causada por bacterias patogénicas.