

(12) BELGISCHE OCTROOIAANVRAAG

(41) Publicatiedatum : 17/09/2020

(48) Uitgavedatum : 28/09/2020

(21) Aanvraagnummer : BE2019/5134

(22) Indieningsdatum : 05/03/2019

(62) Afgesplitst van basisaanvraag :

(62) Indieningsdatum basisaanvraag :

(51) Internationale classificatie : A23L 29/30, A23L 33/00, A23L 33/125, A23L 33/21, A61K 31/702, A61K 45/06, A61P 1/00

(30) Voorranggegevens :

25/02/2019 BE 2019/5116

(71) Aanvrager(s) :

NUTRIBAM BVBA

2390, MALLE
België

(72) Uitvinder(s) :

VAN RIET Nikolaas
3545 HALEN
België

(54) SAMENSTELLING, VOEDINGSSUPPLEMENT EN WERKWIJZE VOOR HET ONDERSTEUNEN EN/OF VERBETEREN VAN DE DARMGEZONDHEID

(57) De onderhavige uitvinding betreft een samenstelling voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters omvattende een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide (HMO) uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V (LNnFP

V), 3'-sialyl-3-fusoyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan.

SAMENSTELLING, VOEDINGSSUPPLEMENT EN WERKWIJZE VOOR HET ONDERSTEUNEN EN/OF VERBETEREN VAN DE DARMGEZONDHEID

TECHNISCH DOMEIN

5

De uitvinding heeft betrekking op darmgezondheid. Meerbepaald bevindt de uitvinding zich in het technisch deelgebied van samenstellingen voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid.

10 STAND DER TECHNIEK

De regelmatige beoefening van lichaamsbeweging en / of sport biedt velerlei voordelen, waaronder bescherming tegen de ontwikkeling van chronische ziekten en verbetering van de levenskwaliteit. Deze voordelen worden onder andere
15 toegeschreven aan de ontstekingsremmende effecten en de versterking van de neuromusculaire functie die sporten met zich meebrengt. Intensieve sportbeoefening geeft bovendien aanleiding tot wijziging van de darmmicrobiota, welke nauw gerelateerd is aan het welzijn van de sporter. Zo speelt de darmmicrobiota een belangrijke rol bij de productie, opslag en consumptie van energie die wordt
20 verkregen uit het dieet, evenals bij ontstekingen, redoxreacties en de hydratiestatus.

De correlatie tussen lichaamsbeweging en de darmmicrobiota kan voor sporters, en met name topsporters, echter ook nadelig zijn. Zo geven langdurige en intensieve trainingen mogelijks aanleiding tot het ontwrichten van de darmmicrobiota. Hierdoor
25 levert de sporter aanzienlijk mindere sportprestaties en is zijn recuperatievermogen drastisch verlaagd. Een ontregelde darmmicrobiota zorgt tevens voor een verminderde werking van het immuunsysteem, waardoor sporters een groter risico lopen op ziekte, infecties, in het bijzonder darmaandoeningen. Sporters die regelmatig voedingssupplementen nuttigen, en met name supplementen rijk aan
30 fructose en / of kunstmatige zoetstoffen, lopen bovendien een verhoogd risico op een ontregelde darmmicrobiota en infectie aangezien deze componenten intact het darmstelsel bereiken en hier als potentiële voedingsstoffen voor pathogene bacteriën kunnen functioneren.

35 Er is bijgevolg nood aan de ondersteuning en / of verbetering van de darmgezondheid bij sporters, teneinde het immuunsysteem te ondersteunen, het

risico op infecties te minimaliseren, en de sportprestaties en het recuperatievermogen van sporters te optimaliseren.

- 5 WO 2017 180 501 beschrijft een probiotische samenstelling voor het verbeteren van sportprestaties en recuperatie. De prebiotische samenstelling volgens WO '501 heeft echter slechts een beperkte invloed op het immuunsysteem van de sporter en het risico op infecties gerelateerd aan het voorkomen van pathogene bacteriën in het maagdarmsstelsel wordt weinig tot niet beïnvloed.
- 10 WO 2018 187 792 beschrijft een 2'-fucosyllactose component en een werkwijze voor het gebruik van genoemde component voor de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, of om het risico van terugval bij inflammatoire darmaandoeningen te verminderen. WO '792 legt echter de nadruk op inflammatoire darmaandoeningen. Er wordt geen indicatie
- 15 gegeven over hoe 2'-fucosyllactose niet-therapeutisch kan worden ingezet voor het verbeteren en / of ondersteunen van de darmgezondheid bij sporters, welke langdurige en intensieve sportprestaties ondernemen.

- 20 De huidige uitvinding beoogt minstens een oplossing te vinden voor enkele van bovenvermelde problemen of nadelen.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

- 25 Tot dit doel verschaft de uitvinding een samenstelling voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters volgens conclusie 1. De samenstelling omvat een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide (HMO) gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fucosyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan.
- 30
- 35 De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding vormt een optimaal geschikte aanvulling op een sportdieet en laat toe voluit te trainen zonder de darmgezondheid

te impacteren. Recuperatie wordt hierdoor bovendien geoptimaliseerd en het risico op infecties wordt geminimaliseerd.

5 Voorkeursvormen van de samenstelling worden gegeven in volgconclusies 2 tot en met 13.

10 Een tweede aspect betreft een werkwijze voor het begeleiden van een subject, en / of het verbeteren van de sportprestaties en / of recuperatie van een subject, volgens conclusie 14. De werkwijze omvat het bepalen of een subject een secretor of non-secretor van een HMO is; en het toedienen van een effectieve dosis van een HMO aan het subject.

15 Voorkeursvormen van de werkwijze worden gegeven in volgconclusies 15 tot en met 22.

GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING

20 De onderhavige uitvinding betreft in een eerste aspect een samenstelling voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters.

25 Tenzij anders gedefinieerd hebben alle termen die gebruikt worden in de beschrijving van de uitvinding, ook technische en wetenschappelijke termen, de betekenis zoals ze algemeen begrepen worden door de vakman in het technisch veld van de uitvinding. Voor een betere beoordeling van de beschrijving van de uitvinding, worden de volgende termen expliciet uitgelegd.

30 "Een", "de" en "het" refereren in dit document aan zowel het enkelvoud als het meervoud tenzij de context duidelijk anders veronderstelt. Bijvoorbeeld, "een segment" betekent een of meer dan een segment.

35 Wanneer "ongeveer" of "rond" in dit document gebruikt wordt bij een meetbare grootte, een parameter, een tijdsduur of moment, en dergelijke, dan worden variaties bedoeld van +/-20% of minder, bij voorkeur +/-10% of minder, meer bij voorkeur +/-5% of minder, nog meer bij voorkeur +/-1% of minder, en zelfs nog meer bij voorkeur +/-0.1% of minder dan en van de geciteerde waarde, voor zoverre zulke variaties van toepassing zijn in de beschreven uitvinding. Hier moet echter wel

onder verstaan worden dat de waarde van de grootheid waarbij de term "ongeveer" of "rond" gebruikt wordt, zelf specifiek wordt bekendgemaakt.

5 De termen "omvatten", "omvattende", "bestaan uit", "bestaande uit", "voorzien van", "bevatten", "bevattende", "inhouden", "inhoudende" zijn synoniemen en zijn inclusieve of open termen die de aanwezigheid van wat volgt aanduiden, en die de aanwezigheid niet uitsluiten of beletten van andere componenten, kenmerken, elementen, leden, stappen, gekend uit of beschreven in de stand der techniek.

10 Het citeren van numerieke intervallen door de eindpunten omvat alle gehele getallen, breuken en/of reële getallen tussen de eindpunten, deze eindpunten inbegrepen.

Een eerste aspect van de onderhavige uitvinding betreft een samenstelling voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters, waarbij de samenstelling een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide
15 (HMO) omvat gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V
20 (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fucosyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan.

De term "humane melk oligosachariden" (HMO) verwijst in het licht van de onderhavige uitvinding naar suikermoleculen die van nature voorkomen in menselijke moedermelk. HMO's hebben een prebiotisch effect in het pasgeboren kind en zijn
25 essentieel voor de ontwikkeling van een gezonde darmflora. HMO's in het licht van de onderhavige uitvinding zijn zowel verkrijgbaar uit een natuurlijke als synthetische bron.

Een "effectieve dosis" duidt in de context van de onderhavige uitvinding een "werkzame dosis" aan en kan geïnterpreteerd worden als de minimale dosis waarbij
30 de voordelige effecten van de toegediende samenstelling tot uiting komen.

De term "darmgezondheid" heeft betrekking op de darmmicrobiota, ook microbiom, ofwel de micro-organismen welke aanwezig zijn in het spijsverteringskanaal. De darmmicrobiota van een individu kan tot 30000 verschillende soorten bacteriën omvatten, waarvan sommige een belangrijke tot zelfs noodzakelijke functie

uitoefenen, terwijl andere eerder schadelijk zijn voor het welzijn van het subject waarin zij aanwezig zijn. Een goede darmgezondheid impliceert een gezond evenwicht tussen de verschillende micro-organismen in het spijsverteringsstelsel, en bevordert de algemene gezondheid van het subject.

- 5 De term "sporter" kan worden geïnterpreteerd als elk individu dat sportieve activiteiten onderneemt. Sportieve activiteiten volgens de onderhavige uitvinding omvatten activiteiten uit de groep van, doch zijn niet gelimiteerd tot, zwemmen, voetbal, karate, hockey, krachttraining, gewichtheffen, kogelstoten, gymnastiek, atletiek, wielrennen, hardlopen, sprinten, hordelopen, skaten, roeien, verspringen, 10 boksen, skiën, anaerobe training, aerobics, of combinaties ervan.

De onderhavige uitvinding, en meer specifiek de aanwezigheid van een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide, heeft als voordeel dat het de darmwerking effectief ondersteunt in een subject, bij voorkeur een sporter. De doelgroep van de onderhavige uitvinding is bijzonder gevoelig aan ontregelingen van 15 het maagdarmstelsel, daar sporters hun lichaam regelmatig tot het uiterste belasten. Daar bij het leveren van intensieve sportprestaties een grote hoeveelheid aan catecholamines worden vrijgegeven, kan dit een aanzienlijke bijdrage leveren aan een verstoorde darmgezondheid. Zo kunnen catecholamines de groei van Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli* en *Yersinia enterocolitica* dramatisch 20 verhogen. Het vermogen van enterische bacteriën om direct te reageren op stress-gerelateerde neuromediators zoals catecholamines werkt in op het niveau van het darmslijmvlies, dat een complex netwerk van epitheelcellen, immunocyten en zenuwen vertegenwoordigt in direct contact met de externe omgeving. De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding ondersteunt en / of verbetert de 25 darmgezondheid waardoor de negatieve invloed van catecholamines wordt verminderd. De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding vormt een optimaal geschikte aanvulling op een sportdieet en laat de sporter toe om voluit te trainen zonder de darmgezondheid te impacteren. Bovendien is de sporter beter en sneller in staat om te recupereren na een intensieve training.

- 30 De term "pathogeniciteit" duidt het potentiële ziekteverwekkende vermogen van een organisme of substantie aan. Typisch wordt de term "pathogeen" gebruikt om een infectueus micro-organisme of middel te beschrijven, zoals een virus, bacterie, protozoa, of schimmel.

“Catecholamines” zijn neurotransmitters geproduceerd door de bijnieren en de postganglionische vezels van het sympathische zenuwstelsel. Zij omvatten dopamine, epinefrine (adrenaline) en norepinefrine. Elk van deze neurotransmitters wordt afgebroken tot afbraakproducten welke worden uitgescheiden via de urine.

5 Catecholamines komen doorgaans vrij in de bloedbaan als gevolg van fysieke of emotionele stress, waar in het bijzonder dopamine en norepinefrine tevens een hormonale werking uitoefenen. Zij worden in significant grote hoeveelheden geproduceerd bij het leveren van intensieve sportprestaties en hebben een indirecte, negatieve invloed op de darmgezondheid.

10 “Epitheliaal weefsel” of “epithelium” is het weefsel dat de buitenoppervlakken van organen en bloedvaten in het lichaam, evenals binnenoppervlakken van inwendige organen, bekleedt. Epitheliaal weefsel vormt een groot oppervlak dat in direct contact staat met de in het darmstelsel aanwezige microbiële flora.

Bij voorkeur omvat het humane melk oligosacharide (HMO) 2'-fucosyllactose (2'-FL).

15 De effectieve werking van 2'-FL is gesteund op diens gelijkenis met bepaalde pathogene receptoren die terug te vinden zijn op de darmwand. Bijgevolg treedt 2'-FL in diverse gevallen op als analoog voor deze pathogene receptoren, waardoor het risico op infecties aanzienlijk wordt verlaagd. HMO's, en in het bijzonder 2'-FL, hebben een direct effect op de epitheliale structuur van de darmen en interfereren met de adhesie van verscheidene pathogene bacteriën, toxines, parasieten en virussen. Volgens een uitvoeringsvorm interfereren de HMO's met bacteriën uit de groep van *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Helicobacter pylori*, of combinaties ervan.

25 Volgens een verdere of andere uitvoeringsvorm, omvat het humane melk oligosacharide (HMO) 2'-fucosyllactose (2'-FL) en / of afgeleiden hiervan, welke afgeleiden minstens 70% van de biologische functies van natief 2'-FL behouden. Bij voorkeur wordt minstens 80% van de biologische functies behouden, meer bij voorkeur minstens 90%, meest bij voorkeur minstens 99%. Genoemde biologische functies van 2'-FL omvatten de gunstige effecten ervan op de darmwerking, zoals ontstekingsremmende effecten, antibacteriële hechtingseffecten, prebiotische effecten etc.

30 De hierin beschreven humane melk oligosachariden (HMO's) kunnen worden bereid middels elke techniek zoals gekend in de huidige stand der techniek. Volgens een uitvoeringsvorm, kunnen de HMO's synthetisch worden geproduceerd. Synthetische

productie van HMO's is onder andere mogelijk via microbiële fermentatie, enzymatische processen, chemische synthese, of combinaties daarvan. In sommige uitvoeringsvormen worden de HMO's gesynthetiseerd middels recombinante micro-organismen zoals *Escherichia coli* en / of *Corynebacterium glutamicum*.

- 5 Volgens een verdere of andere uitvoeringsvorm is de effectieve dosis van het humane melk oligosacharide (HMO) begrepen tussen 0,5 en 5,0 g/dag. Binnen deze range is de onderhavige samenstelling werkzaam als curatief en / of preventief middel bij verlaagde darmmotiliteit en pijnlijke darmen. Sporters maken een verhoogde dosis aan norepinephrine aan bij het leveren van langdurige en intensieve sportprestaties, welke als functie heeft de hersenen en het lichaam te mobiliseren voor actie. Een van de effecten van norepinephrine is het verminderen van de bloedtoevoer naar het gastro-intestinale systeem en het remmen van de blaas- en de gastro-intestinale motiliteit. Deze remming van de motiliteit door norepinephrine kan bijdragen aan een verlaagde darmgezondheid. De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding, vormt hier een oplossing voor, daar zij de darmmotiliteit optimaal stimuleert en / of ondersteunt.

Bij voorkeur is de effectieve dosis van het humane melk oligosacharide (HMO) begrepen tussen 1,8 en 2,2 g/dag. De dosis is in het bijzonder geschikt bij gebruik van sportsupplementen omvattende een hoog gehalte aan fructose en / of kunstmatige zoetstoffen. Het frequente gebruik van fructose in sportdranken en supplementen werd reeds in verband gebracht met verminderde darmgezondheid. Fructose bereikt zowel de lever als de darmmicrobiota, waardoor pathogene bacteriën van brandstof worden voorzien en zij gunstige bacteriën mogelijk overgroeien. Bijgevolg is het risico op infecties groter. De onderhavige samenstelling verlaagt de pathogeniciteit daar de binding van pathogenen aan receptoren op de epitheelcellen in het intestinaal stelsel wordt verlaagd. Pathogenen of toxines binden aan de HMO's en worden uiteindelijk uit het maagdarmkanaal verwijderd. Hierdoor wordt het risico op (pathogene) infecties aanzienlijk verlaagd.

Een specifiek voordeel van de samenstelling volgens één van voorgaande uitvoeringsvormen is de remming van lipopolysacharide (LPS) geïnduceerde ontstekingen. Gram-negatieve, pathogene bacteriën zijn in staat mucosale ontsteking te activeren door binding van de lipopolysacharidematrix (LPS) op receptoren aanwezig op de darmwand. De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding is in staat genoemde LPS-geïnduceerde ontsteking te verzwakken middels modulatie van de expressie van het CD14 gen. Het CD14 gen codeert een eiwit dat

cruciaal is voor de goede werking van het immuunsysteem en LPS-geïnduceerde ontstekingen tegengaat. Dusdanig draagt de samenstelling volgens de onderhavige uitvinding bij tot het algemeen welzijn van de sporter, daar het risico op bacteriële infecties wordt verkleind, LPS-geïnduceerde ontstekingen worden geremd en de darmmotiliteit wordt gestimuleerd. Het verhoogde welzijn van de sporter geeft rechtstreeks aanleiding tot significant verbeterde sportprestaties en een verlaagde recuperatietijd.

“Lipopolysachariden”, ook “lipoglicanen”, zijn polymere moleculen omvattende een lipidegedeelte, een polysaccharidegedeelte en het zogenaamde “O-antigeen”. Ze komen voor als het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën, welke interageren met receptoren op de darmwand.

Volgens een verdere of andere uitvoeringsvorm van de samenstelling, hebben de sporters voorafgaand aan de toediening van de samenstelling een antibioticakuur gevolgd. Het volgen van een antibioticakuur is nefast voor de darmgezondheid van de sporter. Na het volgen van de kuur is de sporter hierdoor extra vatbaar voor nieuwe infecties, welke de prestaties en de recuperatie van de sporter aanzienlijk ondermijnen.

Voorafgaand aan de toediening van de samenstelling wordt volgens een uitvoeringsvorm bepaald of de sporters secretor of non-secretor van de genoemde HMO zijn. Non-secretoren zijn van nature niet in staat om de genoemde HMO te produceren, en zijn bijgevolg bijzonder gevoelig voor problemen met de darmgezondheid en de hiermee gepaarde risico's, zoals in voorgaande uitvoeringsvormen beschreven.

Volgens een uitvoeringsvorm worden voorafgaand aan de toediening van de samenstelling de sporters getest op de aan- of afwezigheid van één of meerdere genetische polymorfismen of mutaties. Dergelijke polymorfismen of mutaties in het genetisch materiaal kunnen indicatoren zijn voor verminderde of afwezige productie van HMO's en kunnen aldus indicatoren zijn voor een verhoogd risico op een verlaagde darmgezondheid, pathogene infecties, verlaagde darmmotiliteit of zelfs chronische darmaandoeningen.

Bij voorkeur betreffen de genoemde polymorfismen of mutaties het FUT 2 gen. Het FUT 2 gen is betrokken bij de productie van 2'-FL, waarbij individuen met een inactiverend polymorfisme in het FUT2 gen non-secretoren worden genoemd. Non-secretoren zijn deficiënt in aangeboren darmkoolhydraten die fucose bevatten, wat

hen extra vatbaar maakt voor darmdysbiose. De term "darmdysbiose" duidt hierin een onevenwicht aan tussen verschillende micro-organismen aanwezig in het darmstelsel. Bovendien hebben non-secretoren een hogere kans op darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn.

- 5 De genoemde polymorfismen betreffen in het bijzonder de single nucleotide polymorfismes (SNP's) rs601338, rs492602, rs516246 en / of rs602662. SNP's volgens deze nummering zijn terug te vinden op databanken zoals SNPedia.

Volgens een uitvoeringsvorm omvat de samenstelling verder één of meerdere hulpstoffen, waarbij de HMO en de hulpstoffen zich volgens een ratio verhouden
10 welke begrepen is tussen 1:8 en 6:8. De samenstelling kan in dit licht ook worden geïnterpreteerd als een voedingssupplement, of sportsupplement. Een verhouding tussen 1:8 en 6:8 laat toe dat de HMO, en in het bijzonder het 2'-FL, optimaal werkzaam is naar één of meerdere van zijn effecten toe, waarbij de één of meerdere hulpstoffen de samenstelling van additionele, gunstige effecten voorzien. Binnen
15 onderhavige verhoudingen vormt de samenstelling bovendien slechts weinig tot geen bijkomende belasting voor het maagdarmstelsel en wordt het optimaal opgenomen door het subject. Bij voorkeur verhouden het 2'-fucosyllactose en de één of meerdere hulpstoffen zich volgens een ratio begrepen tussen 1:8 en 3:8. Onderhavige verhoudingen laten toe meer hulpstoffen aan de samenstelling toe te voegen, waarbij
20 meerdere additionele effecten worden verkregen.

Volgens een uitvoeringsvorm worden de één of meerdere hulpstoffen gekozen uit de groep van aminozuren, monosachariden, micronutriënten, antioxidanten, vitaminen, plantaardige extracten, vezels, afgeleiden van één der voorgaande hulpstoffen, of combinaties ervan.

- 25 De vitaminen worden volgens een uitvoeringsvorm gekozen uit de groep van vitamine A, vitamine D, vitamine E, vitamine K, thiamine, riboflavine, pyridoxine, vitamine C, carotenoïden, niacine, foliumzuur, pantotheenzuur, biotine, choline, inositol, hun zouten en afgeleiden, en combinaties ervan. De hulpstoffen volgens de onderhavige uitvinding dragen bij aan de goede werking van het maagdarmstelsel, ondersteunen
30 de darmgezondheid en ondersteunen het algemeen welzijn van het subject, in het bijzonder de sporter.

De onderhavige uitvinding omvat volgens een uitvoeringsvorm plantaardige extracten gekozen uit de groep van gemberextract, sojaextract, lookextract, *echinacea*-extract, ginsengextract, Sint-Janskruidextract, vlierbessenextract,

veenbessenextract, kurkumaextract, *Ginkgo biloba* extract, of combinaties ervan. Zij zijn een natuurlijke bron van polyfenolen, en treden mogelijks op als antioxidant en / of ondersteunen het immuunsysteem en sportieve prestaties. Bij voorkeur omvat de samenstelling veenbessenextract. Het gebruik van veenbessenextract in de
5 onderhavige samenstelling is in het bijzonder voordelig, daar veenbessenextract optreedt als proanthocyanidine en in staat is voordelige bacteriële stammen zoals *Akkermansia muciniphila* te triggeren.

Volgens sommige uitvoeringsvormen, omvat de samenstelling één of meerdere polyfenolen, bij voorkeur proanthocyanidines, ter stimulering van de groei van
10 *Akkermansia muciniphila* in het intestinale microbioom. Deze toevoeging beïnvloedt, in het bijzonder door de genoemde proliferatie van *Akkermansia*, verschillende metabole processen, met een gunstige uitwerking op de lichaamssamenstelling. In het bijzonder werd de proliferatie van *Akkermansia* in verband gebracht met het onderhouden van een laag vetpercentage. Rekening houdende met de sportieve
15 doelgroep van de onderhavige uitvinding is dit een belangrijk bijkomend voordeel van de samenstelling.

In het licht van de onderhavige uitvinding omvatten de aminozuren bij voorkeur glutamine, en vertakte keten aminozuren (branched chain amino acids, BCAA), namelijk leucine, isoleucine en / of valine. Tijdens intensieve training kunnen zij
20 rechtstreeks worden aangewend als energiebron. Bovendien dragen zij bij, met name leucine, bij activering van de spiereiwitsynthese. In combinatie met de HMO's volgens de onderhavige uitvinding, wordt de recuperatietijd verder verkort.

"Antioxidanten" zijn componenten welke in staat zijn vrije radicalen op te vangen en bijgevolg oxidatieve stress te verlagen. Volgens een uitvoeringsvorm omvat de
25 samenstelling één of meerdere antioxidanten geschikt voor orale toediening, waaronder vitamine A, vitamine E, vitamine C, retinol, tocoferol, carotenoïden, waaronder luteïne, beta-caroteen, zeaxanthine, lycopene, en combinaties daarvan.

Genoemde micronutriënten omvatten volgens een uitvoeringsvorm calcium, fosfor, natrium, chloride, magnesium, mangaan, ijzer, koper, zink, selenium, jodium,
30 chroom, molybdeen, of combinaties ervan.

De samenstelling, of ook het voedingssupplement of het sportsupplement, volgens de onderhavige uitvinding omvat verder volgens een uitvoeringsvorm één of meerdere eiwitten, koolhydraten en / of vetten. Het voedingssupplement kan worden aangewend als aanvulling op een gezonde voeding, en kan de sporter ondersteunen

bij het uitvoeren van intensieve inspanningen en / of sportprestaties. Volgens een uitvoeringsvorm omvat de samenstelling één of meerdere bronnen van eiwit, welke een totaalconcentratie hebben in het supplement begrepen tussen 40,0 en 80,0 m%, bij voorkeur tussen 50,0 en 80,0 m%, meer bij voorkeur tussen 60,0 en 80,0 m%,
5 nog meer bij voorkeur tussen 65,0 en 80,0 m%.

De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding kan worden geformuleerd in een vorm welke is aangepast aan de gekozen route van toediening, waaronder, doch niet beperkt tot, orale of parentale, waaronder subcutane, intramusculaire, intraperitoneale, intratumorale en intraveneuze, toediening. "Orale toediening", zoals
10 hierin gedefinieerd, omvat elke vorm van toediening waarbij de samenstelling via de slokdarm van het subject opgenomen. Orale formuleringen omvatten elke vaste stof, vloeistof of poederformulering geschikt voor gebruik hierin, met dien verstande dat een dergelijke formulering de veilige en effectieve orale afgifte van de effectieve dosis 2'-fucosyllactose (2'-FL) mogelijk maakt.

15 Volgens een uitvoeringsvorm is de samenstelling een oplosbaar poeder. Het oplosbaar poeder heeft als voordeel dat de samenstelling in een hiertoe geschikte container met een slechts beperkte omvang kan worden bewaard en door de consument kan worden opgelost in een vloeistof. De samenstelling neemt niet alleen een klein volume in beslag, maar is bovendien ook lang houdbaar.

20 De samenstelling is volgens een uitvoeringsvorm direct inneembaar als een capsule. In een andere uitvoeringsvorm is de samenstelling inneembaar via voedingsproducten en / of -dranken.

Volgens een voorkeurdragende uitvoeringsvorm is de samenstelling een sportdrink. Een sportdrink brengt een groot gebruiksgemak met zich mee voor de consument,
25 daar direct voor inname geen handelingen vereist uit te voeren zijn door de consument.

De onderhavige uitvinding betreft in dit licht tevens een werkwijze voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters, waarbij een samenstelling wordt toegediend omvattende een effectieve dosis van minstens één
30 humane melk oligosacharide (HMO) gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-

neofucopentaose V (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fusoyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan. De effectieve dosis is volgens een uitvoeringsvorm begrepen tussen 0,5 en 5,0 g/dag. De werkwijze omvat in het bijzonder het toedienen van een samenstelling volgens één der voorgaande
5 uitvoeringsvormen.

De uitvinding betreft in een tweede aspect, een werkwijze voor het begeleiden van een subject, en / of het verbeteren van de sportprestaties en / of recuperatie van een subject, waarbij bepaald wordt of de het subject een secretor of non-secretor van een HMO is, bij voorkeur 2'-FL, en waarbij het subject een samenstelling
10 omvattende een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide (HMO) gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-
15 neoctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fusoyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan, wordt toegediend.

Bij voorkeur omvat het HMO 2'-fucosyllactose (2'-FL).

Volgens een uitvoeringsvorm wordt bepaald of het subject een secretor of non-
20 secretor van een HMO is middels controle op de aan- of afwezigheid van één of meerdere genetische polymorfismen of mutaties in het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen.

Volgens een andere uitvoeringsvorm wordt de secretor/non-secretor status van het subject bepaald middels controle op de aan- of afwezigheid van één of meerdere
25 genetische polymorfismen of mutaties in een gen verschillend van het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen.

Volgens een verdere of andere uitvoeringsvorm, wordt de secretor/non-secretor status van het subject bepaald middels controle op de aan- of afwezigheid van één of meerdere polymorfismen op eiwitniveau, in het bijzonder het eiwit gecodeerd door
30 het FUT 2 gen. Het eiwit dat door FUT 2 wordt gecodeerd, is een Golgi-stapelmembraaneiwit dat betrokken is bij de aanmaak van een voorloper van het H-antigeen, nodig voor de laatste stap in de oplosbare A- en B-antigeensynthese-route. Dit gen is één van de twee genen die coderen voor het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 enzym. SNP's ter hoogte van het FUT 2 gen en / of polymorfismen in het eiwit

waarvoor dit gen codeert, geven aanleiding tot een verminderde tot afwezige secretie van 2'-FL en zijn bijgevolg uitermate geschikt ter bepaling van de secretor/non-secretor status t.a.v. 2'-FL.

5 Meer bij voorkeur omvat de werkwijze een DNA-analyse, waarbij single nucleotide polymorfismes (SNP's) in het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen worden geïdentificeerd. Het FUT 2 gen is betrokken bij de productie van 2'-FL, waarbij individuen met een inactiverend polymorfisme in het FUT2 gen non-secretoren worden genoemd. Non-secretoren zijn deficiënt in aangeboren darmkoolhydraten die fucose bevatten, wat hen extra vatbaar maakt voor darmdysbiose. De term
10 "darmdysbiose" duidt hierin een onevenwicht aan tussen verschillende micro-organismen aanwezig in het darmstelsel. Bovendien hebben non-secretoren een hogere kans op darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn.

De single nucleotide polymorfismes (SNP's) omvatten bij voorkeur de SNP's rs601338, rs492602, rs516246 en / of rs602662. Dergelijke SNP-nummering is
15 consulteerbaar op databanken zoals SNPedia. De SNP's volgens voorliggende uitvoeringsvorm zijn uitzonderlijk relevant voor de non-secretor status van een subject t.a.v. 2'-FL. Bij voorkeur wordt SNP rs601338 opgespoord, waarvan 25 tot 30% van de bevolking drager is. Meer bij voorkeur, worden minstens 2 SNP's uit de groep van rs601338, rs492602 en / of rs602662 opgespoord. Nog meer bij voorkeur
20 worden rs601338, rs492602 en rs602662 opgespoord. DNA-analyse en / of het opsporen van SNP's volgens de onderhavige uitvinding, gebeurt middels standaardtechnieken zoals gekend uit de huidige stand der techniek. Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van een microarray, ofwel een single-nucleotidepolymorfisme(SNP)-chip ter identificatie van SNP's aanwezig in het FUT 2
25 gen.

Volgens een uitvoeringsvorm van de werkwijze, wordt de effectieve dosis van het HMO optioneel bepaald op basis van de secretor/non-secretor status, begrepen tussen 0,5 en 5,0 g/dag. De werking van HMO's, en in het bijzonder 2'-FL, is
30 meerledig en omvat interferentie bij binding van pathogenen en toxines, waardoor het risico op infecties verlaagt; en de darmmotiliteit verbetert. Binnen de genoemde range komen de verschillende effecten duidelijk tot uiting.

Volgens een uitvoeringsvorm is de effectieve dosis van het HMO, in het bijzonder 2'-fucosyllactose (2'-FL), bij een non-secretor minstens 1,8 g/dag. Bij voorkeur is de
35 effectieve dosis begrepen tussen 1,8 en 4,0 g/dag, welke dosis optimaal geschikt is

voor het verbeteren van de darmgezondheid bij non-secretoren van HMO's. Het risico op darmaandoeningen is doorgaans bij non-secretoren aanzienlijk hoger dan bij secretoren. Toediening van de effectieve dosis aan HMO verlaagt het risico op darmaandoeningen, middels de inhibitie van pathogenen en verbetering van de darmmotiliteit. De effectieve dosis is bij voorkeur begrepen tussen 2,0 en 3,5 g/dag, meer bij voorkeur tussen 2,0 en 3,0 g/dag.

Een uitvoeringsvorm omvat een effectieve dosis van het HMO, in het bijzonder 2'-fucosyllactose (2'-FL), bij een secretor minstens 0,8 g/dag. Bij voorkeur is de effectieve dosis begrepen tussen 0,8 en 3,0 g/dag, meer bij voorkeur begrepen tussen 1,0 en 2,5 g/dag, nog meer bij voorkeur begrepen tussen 1,8 en 2,2 g/dag.

Volgens een uitvoeringsvorm van de werkwijze wordt de effectieve dosis aan HMO toegediend via een samenstelling volgens een uitvoeringsvorm van het eerste aspect van de uitvinding.

Het subject is volgens een uitvoeringsvorm een sporter. Daar het uitvoeren van intensieve trainingen een grote impact heeft op de microbiota, ook het microbiom, hebben in het bijzonder sporters baat bij een samenstelling en werkwijze volgens de onderhavige uitvinding.

Bij voorkeur heeft de sporter voorafgaand aan de werkwijze een antibioticakuur gevormd. Het volgen van een antibioticakuur heeft een nadelig effect op de darmgezondheid, waardoor de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding bijzonder voordelig blijkt.

In wat volgt, wordt de uitvinding beschreven a.d.h.v. niet-limiterende voorbeelden die de uitvinding illustreren, en die niet bedoeld zijn of geïnterpreteerd mogen worden om de omvang van de uitvinding te limiteren.

30

VOORBEELDEN

De uitvinding zal nu verder worden toegelicht aan de hand van het volgende voorbeelden, zonder hiertoe overigens te worden beperkt.

35

VOORBEELD 1: samenstelling voor verbetering van de darmgezondheid

Volgende samenstelling is uitermate geschikt voor de verbetering en / of ondersteuning van de darmgezondheid, met een aanbevolen dagelijkse dosis van 3,0 g/dag.

ingrediënt	concentratie (m%)
2'-fucosyllactose (2'-FL)	70,00
lacto-N-tetraose (LNT)	15,00
lacto-N-fucopentaose V (LNFP V)	10,00
diverse vulstoffen	5,00

5

Subjecten welke de samenstelling op dagelijkse basis toegediend krijgen, zijn minder vatbaar voor infecties, voelen zich fitter en ervaren een verbeterde darmmotiliteit.

VOORBEELD 2: samenstelling voor het optimaliseren van recuperatie bij duursporters

10

De samenstelling weergegeven in onderstaande tabel optimaliseert de recuperatie bij sporters middels ondersteuning van de darmgezondheid vanaf een dagdosis van 2,5 g/dag.

ingrediënt	concentratie (m%)
2'-fucosyllactose (2'-FL)	80,00
diverse vulstoffen	20,00

15

Bij 20 duursporters welke de samenstelling gedurende 60 dagen kregen toegediend aan 2,5 g/dag, werd de benodigde recuperatietijd na een intensieve training 5 tot 10 % verkort ten opzichte van de controlegroep (20 subjecten). Sporters die de samenstelling kregen toegediend ervoeren minder buik- en darmklachten tijdens en / of na een intensieve training en gaven aan zich sneller gerecupereerd te voelen.

20

Van de geteste sporters gaf 25 % aan dat ze bovendien beter in staat waren snel op elkaar volgende, intensieve trainingen in te plannen.

25 VOORBEELD 3: poedervormig voedingssupplement voor sporters

Het voedingssupplement met samenstelling zoals weergegeven in de volgende tabel, is een geschikte aanvulling op een gezond dieet, ter verbetering van de darmgezondheid, het verbeteren van recuperatie en sportprestaties.

ingrediënt	concentratie (m%)
2'-fucosyllactose (2'-FL)	25,00
micronutriënten (Zn-zout)	0,10
L-glutamine	6,30
plantaardige extracten	65,00
diverse vulstoffen	3,60

Het voedingssupplement is poedervormig en dient opgelost te worden in water, melk, sinaasappelsap of een andere drinkbare vloeistof. Voor dagelijkse consumptie, wordt
5 bij voorkeur een dosis van 8g opgelost in een vloeistofvolume van 100 mL.

Dagelijkse consumptie zorgt voor een verbeterde werking van het immuunsysteem bij sporters, dit ten gevolge van een verbeterde darmgezondheid. In het bijzonder
10 wanneer andere supplementen worden gebruikt, met name supplementen omvattende fructose en / of kunstmatige zoetstoffen, wordt een optimale darmmotiliteit verkregen en wordt het risico op pathogene infecties geminimaliseerd.

VOORBEELD 4: eiwitpoeder met humane melk oligosachariden

15 Het eiwitpoeder met onderstaande samenstelling ondersteunt een optimale opbouw van spiermassa en optimaliseert de benodigde recuperatietijd tussen trainingen, waardoor een hoger trainingsvolume mogelijk is.

ingrediënt	concentratie (m%)
wei-eiwit	68,00
koolhydraten	16,00
2'-fucosyllactose (2'-FL)	4,50
calcium (Ca)	0,30
potassium (K)	0,40
diverse additieven	10,80

20 Bij dagelijkse consumptie van 45g, bij voorkeur onmiddellijk na een krachttraining, wordt de opbouw van spiermassa gemaximaliseerd en worden de negatieve bijwerkingen van een intensieve training op het maagdarmsstelsel geminimaliseerd. Het eiwitpoeder is geschikt voor oplossing 200 tot 300 mL drinkbare vloeistof. Het onderhavige poeder verkort de benodigde recuperatietijd na een training, wat

bijzonder voordelig is indien een trainingsregime van 4 tot 6 sessies per week wordt beoogd.

VOORBEELD 5: verbetering van darmgezondheid bij non-secretoren van HMO's

- 5 Betreffende non-secretoren van humane melk oligosachariden voorziet de uitvinding in een werkwijze voor het verbeteren van de darmgezondheid bij deze subjecten, welke de volgende stappen doorloopt.
- 10 1. Bepaling van de 2'-fucosyllactose secretor/non-secretor status van het subject middels het opsporen van de single nucleotide polymorfismes (SNP's) rs601338, rs492602, rs516246 en / of rs602662 ter hoogte van het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen en omvat de stappen:
 - 15 a. afnemen van een staal van het subject (bloed, speeksel, urine, haar, huid etc.;
 - b. isolatie en opzuivering van genomisch DNA uit het bloedstaal;
 - 15 c. isolatie en opzuivering van een DNA-fragment omvattende het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen middels restrictie-enzymes;
 - d. optionele replicatie van het relevante DNA-fragment middels PCR;
 - e. opsporing van de SNP's middels genotypering met behulp van een microarray, i.e. een single-nucleotidepolymorfisme(SNP)-chip
 - 20 f. indien één of meerdere SNP's een positief resultaat opleveren, wordt het subject gekenmerkt als non-secretor, zoniet wordt het subject gekenmerkt als een secretor van 2'-FL.
 - 25 2. Optioneel, bepaling van de effectieve dosis van 2'-fucosyllactose (2'-FL) op basis van de secretor/non-secretor status:
 - a. voor non-secretoren wordt een dagdosis begrepen tussen 2,0 en 3,0 g voorgeschreven teneinde de specifieke risico's waaraan deze groep is blootgesteld te minimaliseren;
 - 30 b. voor secretoren wordt een dagdosis begrepen tussen 1,8 en 2,2 g/dag voorgeschreven ter ondersteuning van een normale darmgezondheid.
 - 35 3. Toediening van de effectieve dosis 2'-fucosyllactose (2'-FL) aan het subject. Afhankelijk van de bepaalde secretor/non-secretor status wordt het subject een dosis tussen 2,25 en 3,75 g/dag van onderstaande samenstelling toegediend.

18

ingrediënt	concentratie (m%)
2'-fucosyllactose (2'-FL)	80,00
diverse vulstoffen	20,00

Deze methodologie voorziet in het efficiënt ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij non-secretoren van 2'-FL, welke een hogere kans hebben op het ontwikkelen van darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn. De darmmicrobiota wordt maximaal ondersteund en de darmmotiliteit wordt gestimuleerd. Hierdoor
5 wordt de kans op het ontwikkelen van infecties, en op langere termijn chronische ziektes, bij deze doelgroep verlaagd.

CONCLUSIES

1. Samenstelling voor het ondersteunen en / of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters, met het kenmerk, dat de samenstelling een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide (HMO) omvat
5 gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fucosyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan.
2. Samenstelling voor gebruik volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het humane melk oligosacharide (HMO) 2'-fucosyllactose (2'-FL) omvat.
- 15 3. Samenstelling voor gebruik volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het humane melk oligosacharide (HMO) een synthetisch vervaardigd HMO is.
4. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de effectieve dosis van het humane melk oligosacharide (HMO) begrepen is tussen 0,5 en 5,0 g/dag.
- 20 5. Samenstelling voor gebruik volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de effectieve dosis van het humane melk oligosacharide (HMO) begrepen is tussen 1,8 en 2,2 g/dag.
6. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-5, met het kenmerk, dat voorafgaand aan de toediening van de samenstelling de sporters een antibioticakuur hebben gevolgd.
- 25 7. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-6, met het kenmerk, dat voorafgaand aan de toediening van de samenstelling werd bepaald of de sporters secretor of non-secretor van de genoemde HMO zijn.
8. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-7, met
30 het kenmerk, dat voorafgaand aan de toediening van de samenstelling de sporters getest worden op de aan- of afwezigheid van één of meerdere genetische polymorfismen of mutaties.
9. Samenstelling voor gebruik volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat de genoemde polymorfismen of mutaties het FUT 2 gen betreffen.
- 35 10. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-9, met het kenmerk, dat de samenstelling één of meerdere hulpstoffen omvat, waarbij de HMO en de één of meerdere hulpstoffen zich verhouden volgens

een ratio welke begrepen is tussen 1:8 en 6:8, bij voorkeur tussen 1:8 en 3:8.

- 5 11. Samenstelling voor gebruik volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de één of meerdere hulpstoffen worden gekozen uit de groep van aminozuren, monosachariden, micronutriënten, plantaardige extracten, vezels, afgeleiden van één der voorgaande hulpstoffen, of combinaties ervan.
12. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-11, met het kenmerk, dat het voedingssupplement een oplosbaar poeder is.
- 10 13. Samenstelling voor gebruik volgens één der voorgaande conclusies 1-11, met het kenmerk, dat het voedingssupplement een sportdrink is.
- 15 14. Werkwijze voor het begeleiden van een subject, en / of het verbeteren van de sportprestaties en / of recuperatie van een subject, waarbij bepaald wordt of de het subject een secretor of non-secretor van een HMO is, bij voorkeur 2'-FL, en waarbij het subject een samenstelling omvattende een effectieve dosis van minstens één humane melk oligosacharide (HMO) gekozen uit de groep van 2'-fucosyllactose (2'-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (DF-L), lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II), lacto-N-neodifucohexaose II (LNnDFH II), para-lacto-N-neohexaose (para-LNnH), 20 lacto-N-neooctaose (LNnO), lacto-N-fucopentaose V (LNFP V), lacto-N-neofucopentaose V (LNnFP V), 3'-sialyl-3-fusoyllactose (F-SL), LS-tetrasacharide a (LSTa), 3'-sialyllactose (3'-SL), of combinaties ervan, wordt toegediend.
- 25 15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat het HMO 2'-fucosyllactose (2'-FL) omvat.
16. Werkwijze volgens conclusie 14 of 15, met het kenmerk, dat bepaald wordt of het subject een secretor of non-secretor van een HMO is middels controle op de aan- of afwezigheid van één of meerdere genetische polymorfismen of mutaties in het 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen.
- 30 17. Werkwijze volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat de werkwijze een DNA-analyse omvat, waarbij single nucleotide polymorfismes (SNP's) 2-alpha-L-fucosyltransferase 2 (FUT 2) gen worden geïdentificeerd.
18. Werkwijze volgens conclusie 17, met het kenmerk, de single nucleotide polymorfismes (SNP's) rs601338, rs492602, rs516246 en / of rs602662 zijn.
- 35 19. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies 14-18, met het kenmerk, dat de effectieve dosis van het HMO bij een non-secretor begrepen tussen 1,8 en 4,0 g/dag.

20. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies 14-19, met het kenmerk, dat, de effectieve dosis van het HMO bij een secretor begrepen is tussen 0,8 en 3,0 g/dag.
- 5 21. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies 14-20, met het kenmerk, dat het subject een sporter is.
22. Werkwijze volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat de sporter voorafgaand een antibioticakuur heeft gevolgd.

SAMENWERKINGSVERDRAG INZAKE OCTROOIEN

VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE OPGESTELD KRACHTENS ARTIKEL XI.23., §10 VAN HET BELGISCH WETBOEK VAN ECONOMISCH RECHT

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF GEMACHTIGDE GOLD-002-BEprov-BE
Belgische nationale aanvraag nr. 201905134	Datum van indiening 05-03-2019
	Ingeroepen voorrangsdatum 25-02-2019
Aanvrager (Naam) NUTRIBAM BVBA	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type 23-03-2019	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN73226
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale octrooi classificatie (CIB), of tezelfdertijd volgens de nationale classificatie en de CIB A23L29/30;A61K31/702;A23L33/00;A23L33/21;A23L33/125 A61K45/06;A61P1/00	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
IPC	A23L;A61K
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. <input type="checkbox"/> MEN IS VAN OORDEEL DAT BEPAALDE CONCLUSIES NIET HET ONDERWERP KONDEN UITMAKEN VAN EEN ONDERZOEK (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. <input type="checkbox"/> GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING EN/OF VASTSTELLING BETREFFENDE DE OMVANG VAN HET ONDERZOEK (opmerkingen op aanvullingsblad)	

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek
BE 201905134

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP		
INV.	A23L29/30 A61K45/06	A61K31/702 A61P1/00
	A23L33/00	A23L33/21 A23L33/125
ADD.		
Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.		
B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK		
Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)		
A23L A61K		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen		
Tijdens het onderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WO 2014/100696 A1 (ABBOTT LAB [US]) 26 juni 2014 (2014-06-26) * het gehele document *	1-3, 10-13
X	WO 2018/020473 A1 (FONTERRA CO-OPERATIVE GROUP LTD [NZ]; WELMAN ALAN DAVID [NZ] ET AL.) 1 februari 2018 (2018-02-01) * het gehele document *	1,3, 10-13
X,D	WO 2018/187792 A1 (CHILDRENS HOSPITAL MEDICAL CENTER [US]) 11 oktober 2018 (2018-10-11) in de aanvraag genoemd * het gehele document *	1-4, 7-12, 14-22
X	WO 2017/046711 A1 (GLYCOM AS [DK]) 23 maart 2017 (2017-03-23) * het gehele document *	1-5, 10-12 22
A		
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.	<input checked="" type="checkbox"/>
	Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage	
° Speciale categorieën van aangehaalde documenten		"T" na de indieningsdatum of de voorrangdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwaard is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding
"A" niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft		"X" de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur
"D" in de octrooiaanvraag vermeld		"Y" de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht
"E" eerdere octrooi(aanvraag), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven		"&" lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooipublicatie
"L" om andere redenen vermelde literatuur		
"O" niet-schriftelijke stand van de techniek		
"P" tussen de voorrangdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur		
Datum waarop het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type werd voltooid		Verzenddatum van het rapport van het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type
23 juli 2019		
Naam en adres van de instantie		De bevoegde ambtenaar
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Piret-Viprey, E

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek
BE 201905134

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X A	WO 2013/154725 A1 (TRUSTEES BOSTON COLLEGE [US]) 17 oktober 2013 (2013-10-17) * het gehele document *	1-3,6, 10-12 22
X A	WO 2018/024870 A1 (NESTEC SA [CH]) 8 februari 2018 (2018-02-08) * het gehele document *	1-4, 10-12 22
X	WO 2017/103019 A1 (NESTEC SA [CH]) 22 juni 2017 (2017-06-22) * het gehele document *	1-3, 10-12
X A	WO 2017/190754 A1 (GLYCOM AS [DK]) 9 november 2017 (2017-11-09) * het gehele document *	1-6, 10-12 22
X	WO 2017/144062 A1 (GLYCOM AS [DK]) 31 augustus 2017 (2017-08-31) * het gehele document *	1-3,7-12
X	EP 2 896 628 A1 (JENNEWEIN BIOTECHNOLOGIE GMBH [DE]) 22 juli 2015 (2015-07-22) * het gehele document *	1-3
X	EP 2 465 507 A1 (NESTEC SA [CH]) 20 juni 2012 (2012-06-20) * het gehele document *	1-5,12
A	ZACHERY T LEWIS ET AL: "Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants", MICROBIOME, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, deel 3, nr. 1, 10 april 2015 (2015-04-10), bladzijde 13, XP021215967, ISSN: 2049-2618, DOI: 10.1186/S40168-015-0071-Z * bladzijde 17, linker kolom, alinea 1 *	18

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

BE 201905134

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2014100696	A1	26-06-2014	CA 2894897 A1 26-06-2014
			CN 104853621 A 19-08-2015
			EP 2934190 A1 28-10-2015
			EP 3469912 A1 17-04-2019
			ES 2708771 T3 11-04-2019
			HK 1214479 A1 29-07-2016
			TW 201429477 A 01-08-2014
			US 2016256479 A1 08-09-2016
			WO 2014100696 A1 26-06-2014
WO 2018020473	A1	01-02-2018	AU 2017302181 A1 21-02-2019
			CA 3030809 A1 01-02-2018
			CN 109715169 A 03-05-2019
			EP 3490567 A1 05-06-2019
			KR 20190046770 A 07-05-2019
			SG 11201811807X A 27-02-2019
			WO 2018020473 A1 01-02-2018
WO 2018187792	A1	11-10-2018	GEEN
WO 2017046711	A1	23-03-2017	EP 3349763 A1 25-07-2018
			US 2018185396 A1 05-07-2018
			WO 2017046711 A1 23-03-2017
WO 2013154725	A1	17-10-2013	CN 104507483 A 08-04-2015
			EP 2836218 A1 18-02-2015
			JP 2015512936 A 30-04-2015
			US 2015265661 A1 24-09-2015
			WO 2013154725 A1 17-10-2013
WO 2018024870	A1	08-02-2018	AU 2017307455 A1 29-11-2018
			CN 109562117 A 02-04-2019
			EP 3493817 A1 12-06-2019
			PH 12018502383 A1 08-04-2019
			US 2019160082 A1 30-05-2019
			WO 2018024870 A1 08-02-2018
WO 2017103019	A1	22-06-2017	AU 2016372446 A1 10-05-2018
			BR 112018010505 A2 13-11-2018
			CL 2018001549 A1 03-08-2018
			CN 108289492 A 17-07-2018
			CN 108541221 A 14-09-2018
			EP 3389404 A1 24-10-2018
			EP 3389668 A1 24-10-2018
			PH 12018501221 A1 28-01-2019
			US 2018368460 A1 27-12-2018
			WO 2017103019 A1 22-06-2017
			WO 2017103850 A1 22-06-2017
			WO 2017190754
WO 2017190754 A1 09-11-2017			
WO 2017144062	A1	31-08-2017	EP 3419630 A1 02-01-2019
			US 2019046546 A1 14-02-2019
			WO 2017144062 A1 31-08-2017
EP 2896628	A1	22-07-2015	AU 2014377374 A1 04-08-2016
			CN 106132977 A 16-11-2016

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

BE 201905134

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
		DK 2896628 T3	14-01-2019
		EP 2896628 A1	22-07-2015
		EP 3131912 A1	22-02-2017
		EP 3375786 A1	19-09-2018
		ES 2701163 T3	21-02-2019
		JP 2017506065 A	02-03-2017
		KR 20160132009 A	16-11-2016
		PH 12016501421 A1	22-08-2016
		PL 2896628 T3	29-03-2019
		RU 2016128955 A	26-02-2018
		US 2016333042 A1	17-11-2016
		US 2019177352 A1	13-06-2019
		WO 2015106943 A1	23-07-2015

EP 2465507	A1	20-06-2012	
		AU 2011340880 A1	23-05-2013
		BR 112013011730 A2	16-08-2016
		CA 2818011 A1	14-06-2012
		CL 2013001436 A1	14-02-2014
		CN 104302297 A	21-01-2015
		EP 2465507 A1	20-06-2012
		EP 2643004 A1	02-10-2013
		ES 2616957 T3	14-06-2017
		MX 341684 B	30-08-2016
		MY 160894 A	31-03-2017
		PH 12013500892 A1	01-07-2013
		PL 2643004 T3	31-07-2017
		RU 2013128594 A	27-12-2014
		SG 190079 A1	28-06-2013
		TW 201300111 A	01-01-2013
		US 2013251682 A1	26-09-2013
		WO 2012076321 A1	14-06-2012
		ZA 201304638 B	24-02-2016



SCHRIFTELIJKE OPINIE

Dossier Nummer SN73226	Indieningsdatum (<i>dag/maand/jaar</i>) 05.03.2019	Vorrangsdatum (<i>dag/maand/jaar</i>) 25.02.2019	Aanvraagnummer BE201905134
Classificatie (IPC) INV. A23L29/30 A61K31/702 A23L33/00 A23L33/21 A23L33/125 A61K45/06 A61P1/00			
Aanvrager NUTRIBAM BVBA			

Deze schriftelijke opinie bevat een toelichting en de corresponderende pagina's met betrekking tot de volgende onderdelen:

- Onderdeel I Basis van schriftelijke opinie
- Onderdeel II Voorrang
- Onderdeel III Formulering van een opinie inzake nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk
- Onderdeel IV De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding
- Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid; citaten en explicaties ter ondersteuning van deze verklaring
- Onderdeel VI Bepaalde geciteerde documenten
- Onderdeel VII Gebreken in de aanvraag
- Onderdeel VIII Opmerkingen betreffende de aanvraag

Form BE237A (Dekblad) (Januari 2007)	De Examinator Piret-Viprey, E
--------------------------------------	----------------------------------

SCHRIFTELIJKE OPINIE

Aanvraagnummer

BE201905134

Onderdeel I Basis van de opinie

1. Deze opinie is opgesteld op basis van de conclusies ingediend voor aanvang van het onderzoek.
2. Met betrekking tot **nucleotide en/of aminozuur sequenties** die, in voorkomend geval, genoemd worden in de aanvraag, is deze opinie opgesteld op basis van de volgende elementen:
 - a. Aard van het element:
 - een lijst van de sequentie(s)
 - tabel(len) met betrekking tot de lijst van de sequentie(s)
 - b. Type drager:
 - op papier
 - in elektronische vorm
 - c. Moment van indiening of levering:
 - opgenomen in de aanvraag zoals ingediend
 - samen met de aanvraag elektronisch ingediend
 - later geleverd
3. Bovendien, wanneer er mer dan één versie of kopie van een sequentielijst of van één of meerdere tabellen die er betrekking op hebben, werd ingediend, zijn de benodigde verklaringen ingediend, dat de informatie, die later of bij wijze van aanvullende kopieën werd geleverd naar gelang het geval, identiek is aan diegene die oorspronkelijk werd geleverd en niet verder gaat dan de openbaarmaking in de internationale aanvraag zoals oorspronkelijk ingediend.
4. Aanvullende opmerkingen:

SCHRIFTELIJKE OPINIE

Aanvraagnummer
BE201905134

Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid; citaten en explicaties ter ondersteuning van deze verklaring

1. Verklaring

Nieuwheid	Ja: Conclusies 18-22 Nee: Conclusies 1-17
Inventiviteit	Ja: Conclusies Nee: Conclusies 1-22
Industriële toepasbaarheid	Ja: Conclusies 1-22 Nee: Conclusies

2. Citaten en explicaties:

Zie apart blad

Onderdeel VIII Opmerkingen betreffende de aanvraag

Zie apart blad

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents (D1-D12):

- D1 WO 2014/100696 A1
- D2 WO 2018/020473 A1
- D3 WO 2018/187792 A1
- D4 WO 2017/046711 A1
- D5 WO 2013/154725 A1
- D6 WO 2018/024870 A1
- D7 WO 2017/103019 A1
- D8 WO 2017/190754 A1
- D9 WO 2017/144062 A1
- D10 EP 2 896 628 A1
- D11 EP 2 465 507 A1
- D12 XP021215967

1 - Remark for assessing the novelty of claim 1

Claim 1 is a composition "suitable for" supporting and/or improving the gastrointestinal health of sport people.

We have therefore cited D3-D10 for assessing the novelty of claim 1 because they disclose compositions for supporting and/or improving the gastrointestinal health of subjects, comprising at least one human milk oligosaccharide (HMO) selected from the list of claim 1.

We have also cited D11 for assessing the novelty of claim 1 because it discloses a composition comprising at least one human milk oligosaccharide (HMO) selected from the list of claim 1.

2 - The present application does not meet the criteria of patentability, because the subject-matter of claims 1-17 is not new.

- D1 discloses a nutritional synthetic composition for use in modulating or reducing inflammation in an adult or elderly individual in need thereof, comprising at least one neutral human milk oligosaccharide in a concentration of from about 0.001 mg/ml to about 25 mg/ml, wherein the at least one neutral human milk oligosaccharide is selected from the group consisting of 2'-fucosyllactose and lacto-N- neotetraose (LNnT) and combinations thereof.

Benefiting are those adults and elderly individuals at risk of chronic inflammation. This may include athletes, elderly, those with asthma or allergies, and those with inflammatory bowel disease (IBD) could also benefit from the decrease in PNC formation and resulting inflammation.

The neutral HMOs may be incorporated into EAS liquid sports nutritional products. The neutral HMOs may also be incorporated into meal replacement or snack bars such as Glucerna® bars, ZonePerfect® bars and EAS® Sports Nutrition bars.

The subject-matter of claims 1-3,10-13 is therefore not new.

- D2 comprises a sialyloligosaccharide-enriched composition, comprising on a dry solids basis at least about 5% by weight total sialyloligosaccharides comprising:

- i) at least about 5% 3'-sialyllactose by weight of total sialyloligosaccharides,
- ii) at least about 2% 6'-sialyllactose by weight of total sialyloligosaccharides,
- iii) at least about 0.01% disialyllactose by weight of total sialyloligosaccharides,
- iv) at least about 0.01% sialyllactosamine by weight of total sialyloligosaccharides, and at least about 0.5% by weight free sialic acid, at least about 0.2% by weight neutral oligosaccharides, less than about 25% by weight protein and non-protein nitrogen, less than about 80% by weight sugars not including sialyllactose, and less than about 5% by weight ash.

D2 discloses also a nutritional formulation comprising the sialyloligosaccharide-enriched composition, wherein the nutritional formulation is an infant formula, a follow-on formula, a growing-up formula, a paediatric formula, a human milk fortifier, a children's food or drink, a maternal supplement, a maternal nutritional formulation, a fermented food, a UHT milk, a UHT drinking yogurt, an acidified milk drink, a UHT powder, a medical food, a sports nutritional formulation, or a formulation for senior or aged populations.

Subjects who may benefit from administration of the formulations or compositions include neonates, infants, toddlers, children, pregnant women, breastfeeding mothers, adults, athletes, other sportspersons or the elderly.

D2 discloses also a non therapeutic method of maintaining or increasing the activity of the gut/brain axis, the method comprising administering an effective the nutritional formulation comprising the sialyloligosaccharide- enriched composition in an otherwise healthy subject.

The subject-matter of claims 1,3,10-13 is therefore not new.

- D3 discloses a method for alleviating or reducing the risk of relapse in inflammatory bowel disease (IBD), the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a 2' -fucosyllactose compound, wherein the subject is a human IBD patient who has undergone or is on an anti-inflammatory therapy.

The solid (powder to dissolve for example), semi-solid, or liquid composition comprising 2' -fucosyllactose for oral administration may contain one or more edible carriers or excipients, including, but not limited to, binders, fillers, diluents, disintegrants, wetting agents, lubricants, glidants, coloring agents, dye-migration inhibitors, sweetening agents, and flavoring agents.

The subject is a FUT2 secretor or a FUT2 non- secretor. Because a polymorphism in the FUT2 gene (inactivating mutation, or non-secretor status) is associated with increased risk of Crohn's disease, the optimal dose of 2'-FL in relation to FUT2 secretor or status is also determined to inform personalized clinical trials which can account for the source of patient variability in response.

The daily doses tested of 2' -fucosyllactose compound are 1, 5, 10 or 20 g/day.

The subject-matter of claims 1-4,7-12,14-17 is therefore not new.

- D4 discloses a synthetic composition comprising a human milk oligosaccharide, preferably 2'- FL and LNnT, for use in increasing the abundance, particularly the relative abundance, of a Bifidobacterium of the B. adolescentis phylogenetic group in the microbiota in the gastro-intestinal tract of a human, preferably a non-infant human.

In claim 8 of D4, the synthetic composition is to treat or prevent in said human, preferably non-infant human: type 2 diabetes and/or obesity, an enteropathogenic infection, impaired gut barrier function, and/or an inflammation related to gastro-intestinal condition, preferably IBD or IBS.

An appropriate dose of HMO can be determined based on several factors, including, for example, body weight and/or condition, the severity of the of type 2 diabetes, the inflammatory gastrointestinal condition or the enteropathogenic infection, being treated or prevented, other ailments and/or diseases, the incidence and/or severity of side effects and the manner of administration. Appropriate dose ranges may be determined by standard methods known to those skilled in the art. During an initial treatment phase, the dosing can be higher (for example 200 mg to 20 g per day, preferably 500 mg to 15 g per day, more preferably 1 g to 10 g per day, in certain embodiments 2.5 g to 7.5 g

per day). During a maintenance phase, the dosing can be reduced (for example, 10 mg to 10 g per day, preferably 100 mg to 7.5 g per day, more preferably 500 mg to 5 g per day, in certain embodiments 1 g to 2.5 g per day).

Pharmaceutical compositions of the invention can be used for treatment of a concerned disease in combination with other medicaments prescribed for said disease, e.g. in combination with an anti-diabetes medicine or antibiotic therapy.

The subject-matter of claims 1-5,10-12 is therefore not new.

- D5 discloses a prebiotic composition consisting essentially of a sialyllactose and a fucosylated oligosaccharide, wherein the sialyllactose is a mixture of 3'-SL and 6'-SL, and the fucosylated oligosaccharide is 2'-fucosyllactose (2-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (LDFT), or a mixture thereof.

D5 discloses also the use of this prebiotic composition for manufacturing a medicament for use in treating a gastrointestinal disorder.

The prebiotic composition can be administered to a subject who has been subjected to or is undergoing another treatment, e.g., antibiotic treatment. In some embodiments, administration of the prebiotic composition is commenced immediately after the antibiotic treatment schedule has ended. In other embodiments, administration of the prebiotic composition is commenced about one day, about two days, about three days, about four days, about 5 days, about 6 days about 1 week, about 2 weeks, about 3 weeks, or about a month after the antibiotic treatment schedule has ended. In some embodiments, a prebiotic composition is administered to a subject concurrently with an antibiotic treatment. In some such embodiments, administration is continued beyond the end point of antibiotic treatment. In some embodiments, a method is provided in which a prebiotic composition as provided herein is administered to a subject in need of or in a stage of intestinal colonization with microbiota. Prebiotic compositions comprising a probiotic, for example, a live bifidobacterial population, are particularly suited for administration to such subjects, which include neonatal infants, and subjects who have undergone a treatment that has created an imbalance in or has eradicated most or all of the subject's microbiota, such as an oral antibiotics treatment.

The subject-matter of claims 1-3,6,10-12 is therefore not new.

- D6 discloses a nutritional composition comprising at least one fucosylated oligosaccharide and at least one N-acetylated oligosaccharide for use in preventing and/or treating non-rotavirus diarrhea in infants or young children by acting on the dysbiosis of the global gut microbiota preceding, during and/or following the non-rotavirus diarrhea in said infants or young children.

The fucosylated oligosaccharide is selected from the list consisting of 2'-fucosyllactose, 3- fucosyllactose, difucosyllactose, lacto-N-fucopentaose I, lacto-N-fucopentaose II, lacto- N-fucopentaose III, lacto-N-fucopentaose V, lacto-N-fucohexaose, lacto-N-difucohexaose I, fucosyllacto-N-hexaose, fucosyllacto-N-neohexaose I, fucosyllacto-N-neohexaose II, difucosyllacto-N-hexaose I, difucosyllacto-N-neohexaose I, difucosyllacto-N-neohexaose II, fucosyl-para-Lacto-N-hexaose, and any combination thereof.

In example 4 of D6, group (i) receives HMO in acidified drinking water at a dose of 1.5 g per day for 14 days.

The supplement may further contain protective hydrocolloids (such as gums, proteins, modified starches), binders, film forming agents, encapsulating agents/materials, wall/shell materials, matrix compounds, coatings, emulsifiers, surface active agents, solubilizing agents (oils, fats, waxes, lecithins etc.), adsorbents, carriers, fillers, co-compounds, dispersing agents, wetting agents, processing aids (solvents), flowing agents, taste masking agents, weighting agents, jellifying agents and gel forming agents.

The subject-matter of claims 1-4,10-12 is therefore not new.

- D7 discloses a method of preventing or treating viral and/or bacterial infections in an infant or a young child, especially intestinal infections and infections of the respiratory tract, the method comprising administering, to the infant or young child, a mixture of HMOs consisting essentially of LNnT, LNT, 2 -FL, 3 -SL, 6 -SL and either DFL or 3-FL, preferably DFL.

D7 discloses also the use of a synthetic mixture of HMOs consisting essentially of LNnT, LNT, 2'-FL, 3'-SL, 6'-SL and either DFL or 3-FL, preferably DFL, and optionally lactose, to prepare a nutritional composition for infants or young children, such as an infant formula, a starter infant formula, a follow-on or follow-up formula, a baby food, an infant cereal composition, a fortifier such as a human milk fortifier, or a supplement.

The HMO mixture can be administered to a human in any suitable form such as, for example, a unit dosage form (for example, a tablet, a capsule, a sachet of powder, etc.) or a nutritional composition.

The unit dosage form can contain an acceptable carrier, e.g. phosphate buffered saline solution, mixtures of ethanol in water, water and emulsions such as an oil/water or water/oil emulsion, as well as various wetting agents or excipients. The unit dosage form can also contain other materials that do not produce an adverse, allergic or otherwise unwanted reaction when administered to a patient. The carriers and other materials can include solvents, dispersants, coatings, absorption promoting agents, controlled release agents, and one or more inert excipients, such as starches, polyols,

granulating agents, microcrystalline cellulose, diluents, lubricants, binders, and disintegrating agents. If desired, tablet dosages of the composition can be coated by standard aqueous or non-aqueous techniques.

The subject-matter of claims 1-3,10-12 is therefore not new.

- D8 discloses a synthetic composition for use in the prophylaxis or treatment of non-infectious diarrhoea in a human, the composition comprising an effective amount of a human milk oligosaccharide (HMO), wherein the human is a patient having undergone antibiotic treatment.

The HMO is 2'-FL, 3-FL, DFL, LNnT, LNT, 3'-SL, 6'-SL or LNFP-I, or a mixture thereof.

The amount of HMO(s) required to be administered to the patient will vary depending upon factors such as the risk and severity of the disease, the age of the patient, the form of the composition, and other medications being administered to the patient. However, the required amount can be readily set by a medical practitioner and would generally be in the range from about 200 mg to about 20 g per day, in certain embodiments from about 1 g to about 15 g per day, from about 3 g to about 10 g per day, in certain embodiments from about 3 g to about 7.5 g per day.

The subject-matter of claims 1-6,10-12 is therefore not new.

- D9 discloses a fucosylated human milk oligosaccharide for use in increasing the abundance, particularly the relative abundance, of bifidobacteria, in particular a Bifidobacterium of the B. adolescentis phylogenetic group, in the microbiota in the gastro-intestinal tract of a human carrying a FUT2 genetic mutation.

The fucosylated human milk oligosaccharide is in the form of a mixture with a non-fucosylated neutral human milk oligosaccharide. The fucosylated human milk oligosaccharide is selected from the group consisting of 2'-FL, 3-FL and DFL, and the non-fucosylated neutral human milk oligosaccharide selected from the group consisting of LNT and LNnT, preferably the mixture consists of 2'-FL and LNnT.

The subject-matter of claims 1-3,7-12 is therefore not new.

- D10 discloses a process for the purification of neutral human milk oligosaccharides (HMOs) in a batch manner or in a continuous manner from a fermentation broth obtained by microbial fermentation. The HMO produced is used in medicine, preferably for use in prophylaxis or therapy of a gastrointestinal disorder.

The subject-matter of claims 1-3 is therefore not new.

- D11 discloses a composition comprising at least one N-acetyl-lactosamine, at least one sialylated oligosaccharide and at least one fucosylated oligosaccharide, for use in the prevention and/or treatment of skin conditions and skin diseases, preferably atopic dermatitis. The fucosylated oligosaccharide is selected from the group comprising 2'-

fucosyllactose, 3-fucosyllactose, difucosyllactose, lacto-N-fucopentaoses (that is to say lacto-N-fucopentaose I, lacto-N-fucopentaose II, lacto-N-fucopentaose III and lacto-N-fucopentaose V), lacto-N-difucohexaose I, fucosyllacto-N-hexaose, Difucosyllacto-N-hexaose I and Difucosyllacto-N-neohexaose II, and preferably the fucosylated oligosaccharide is 2'-fucosyllactose (2-FL). The daily dose of the fucosylated oligosaccharide(s) is from 0.1 to 3g.

The supplement may be in the form of tablets, capsules, pastilles or a liquid for example. The supplement may further contain protective hydrocolloids (such as gums, proteins, modified starches), binders, film forming agents, encapsulating agents/materials, wall/shell materials, matrix compounds, coatings, emulsifiers, surface active agents, solubilizing agents (oils, fats, waxes, lecithins etc.), adsorbents, carriers, fillers, co-compounds, dispersing agents, wetting agents, processing aids (solvents), flowing agents, taste masking agents, weighting agents, jellifying agents and gel forming agents.

The composition is a starter infant formula, an infant formula, a follow-on formula, a baby food formula, an infant cereals formula or a growing-up milk, and preferably said composition is a starter infant formula.

The subject-matter of claims 1-5,12 is therefore not new.

3 - Dependent claims 18-22 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of inventive step, the reasons being as follows:

- In claim 18 a slight constructional change in the method of claim 17 is defined which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art, especially as the advantages thus achieved can readily be foreseen.

The person skilled in the art knows that rs601338 is one of the genetic polymorphism of the FUT 2 gen (see D12).

- In claim 19 and 20 a slight constructional change in the method of claim 14 is defined which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art, especially as the advantages thus achieved can readily be foreseen.

- In claim 21 a slight constructional change in the method of claim 17 is defined which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art, especially as the advantages thus achieved can readily be foreseen.

- In claim 22 a slight constructional change in the method of claim 21 is defined which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art (see D5 and D8, or even D4 and D6), especially as the advantages thus achieved can readily be foreseen.

Consequently, the subject-matter of claims 6, 18-22 lacks an inventive step.

4 - If claim 1 is a therapeutical composition (composition for use in supporting and/or improving the gastrointestinal health of sport people) and if the applicant could show that the present application is novel compared to D1 and D2, the present application still does not meet the criteria of patentability, because the subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step, if we consider D3-D10.

5 - The relevant background art disclosed in D1, D2, D4-D11 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the application

1 - If the applicant considers that claim 1 is not directed to a medical use (see page 2, lines 14-16 of the application), the claim has to indicate that it is non-therapeutical. In this case the composition is "suitable for" supporting and/or improving the gastrointestinal health of sport people and this feature does not limit the scope of claim 1. Claim 1 would therefore be really broad, and human milk or any composition comprising HMO (e.g. any infant formula) could be considered for assessing its novelty.

However, when we consider the rest of the description, claim 1 would seem to be directed to a medical use (at least "verbeteren van de darmgezondheid bij sporters") and should therefore be formulated correctly as a composition "for use in" supporting and/or improving the gastrointestinal health of sport people.

The description indicates:

- on page 5, paragraph 3: "(...) Daar bij het leveren van intensieve sportprestaties een grote hoeveelheid aan catecholamines worden vrijgegeven, kan dit een aanzienlijke bijdrage leveren aan een verstoorde darmgezondheid. (...) De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding ondersteunt en/of verbetert de darmgezondheid waardoor de negatieve invloed van catecholamines wordt verminderd."

- on page 7, paragraph 2: "Binnen deze range is de onderhavige samenstelling werkzaam als curatief en/of preventief middel bij verlaagde darmmotiliteit en pijnlijke darmen."

- on page 7, paragraph 3: "De onderhavige samenstelling verlaagt de pathogeniciteit daar de binding van pathogenen aan receptoren op de epitheelcellen in het intestinaal stelsel wordt verlaagd. Pathogenen of toxines binden aan de HMO's en worden uiteindelijk uit het maagdarmkanaal verwijderd. Hierdoor wordt het risico op (pathogene) infecties aanzienlijk verlaagd.

- on page 8, paragraph 1: "Dusdanig draagt de samenstelling volgens de onderhavige uitvinding bij to het algemeen welzijn van de sporter, daar het risico op bacteriële infecties wordt verkleind, LPS-deïnduceerde ontstekingen worden geremd en de darmmotiliteit wordt gestimuleerd."

2 - The examining division considers that "begeleiden van een subject" or "verbeteren van de sportprestaties" is not therapeutical. Concerning "verbeteren van de recuperatie van een subject", the examining division considers that it is not clear if:

- it is therapeutical - in this case claim 14 is a method of treatment of the human body by therapy and is therefore not patentable; or
- it is non-therapeutical - in this case it has to be specified in claim 14 and in the description.

3 - The term "een effectieve dosis" used in claim 1 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear.

Claim 4 indicates: "de effectieve dosis van het humane melk oligosaccharide (HMO) begrepen is tussen 0,5 en 5,0 g/dag."

The subject-matter of claim 4 should therefore be introduced in claim 1.

Betreffende Item V

Beargumenteerde verklaring met betrekking tot nieuwheid, inventiviteit of industriële toepasbaarheid; citaties en toelichting ter ondersteuning van deze verklaring

Er wordt verwezen naar de volgende documenten D1-D12):

D1	WO 2014/100696 A1
D2	WO 2018/020473 A1
D3	WO 2018/187792 A1
D4	WO 2017/046711 A1
D5	WO 2013/154725 A1
D6	WO 2018/024870 A1
D7	WO 2017/103019 A1
D8	WO 2017/190754 A1
D9	WO 2017/144062 A1
D10	EP 2 896 628 A1
D11	EP 2 465 507 A1
D12	XP021215967

1 - Opmerking voor het beoordelen van de nieuwheid van conclusie 1

Conclusie 1 is een samenstelling die "geschikt is voor" het ondersteunen en/of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters.

Derhalve worden D3-D10 geciteerd voor het beoordelen van de nieuwheid van conclusie 1, omdat hierin samenstellingen voor het ondersteunen en/of verbeteren van de darmgezondheid bij subjecten worden geopenbaard, omvattende ten minste één humane melk oligosaccharide (HMO) gekozen uit de lijst volgens conclusie 1.

Eveneens is D11 geciteerd voor het beoordelen van de nieuwheid van conclusie 1, omdat hierin een samenstelling wordt geopenbaard, omvattende ten minste één humane

melk oligosaccharide (HMO) gekozen uit de lijst volgens conclusie 1.

2 - De onderhavige aanvraag voldoet niet aan de criteria van octrooieerbaarheid, omdat de materie volgens de conclusies 1-17 niet nieuw is.

- In D1 wordt een nutritionele synthetische samenstelling geopenbaard voor gebruik bij het moduleren of remmen van ontstekingen bij een volwassene of oudere die dat nodig heeft, omvattende ten minste één neutrale humane melk oligosaccharide in een concentratie van circa 0,001 mg/ml tot circa 25 mg/ml, waarbij de ten minste één neutrale humane melk oligosaccharide wordt gekozen uit de groep bestaande uit 2'-fucosyllactose en lacto-N-neotetraose (LNnT) en combinaties daarvan.

Degenen die daar baat bij hebben zijn volwassenen en ouderen met een risico van chronische ontsteking. Dit kunnen atleten, ouderen, personen met astma of allergieën zijn en personen met inflammatoire darmziekten (IBD) kunnen eveneens baat hebben bij de verminderde PNC-vorming en de daaruit resulterende ontsteking.

De neutrale HMO's kunnen verwerkt zijn in EAS vloeibare voedingsproducten voor sporters. De neutrale HMO's kunnen eveneens verwerkt zijn in maaltijdvervangers of snackrepen, zoals Glucerna® repen, ZonePerfect® repen en EAS® Sports Nutrition repen.

De materie volgens de conclusies 1-3, 10-13 is derhalve niet nieuw.

- D2 omvat een sialyloligosaccharide-verrijkte samenstelling, omvattende op basis van een droge vast stof van ten minste 5% per gewicht van de totale sialyloligosaccharides, omvattende:

- i) ten minste circa 5% 3'-sialyllactose per gewicht van de totale sialyloligosaccharides,
- ii) ten minste circa 2% 6'-sialyllactose per gewicht van de totale sialyloligosaccharides,
- iii) ten minste circa 0,01% disialyllactose per gewicht van de totale sialyloligosaccharides,
- iv) ten minste circa 0,01% sialyllactosamine per gewicht van de totale sialyloligosaccharides, en ten minste circa 0,5% per gewicht vrij siaalzuur, ten minste circa 0,2% per gewicht neutrale oligosaccharides, minder dan circa 25% per gewicht proteïne en niet-proteïne stikstof, minder dan circa 80% per gewicht suikers niet bevattende sialyllactose, en minder dan circa 5% per gewicht as.

In D2 wordt eveneens een voedingsformulering geopenbaard, omvattende de sialyloligosaccharide-verrijkte samenstelling, waarbij de voedingsformulering een zuigelingenformulering, een opvolgformulering, een opgroeiformulering, een kinderformulering, een humane melk versterker, een voedingsmiddel of drank voor kinderen, een supplement voor moeders, een voedingsformulering voor moeders, een

gefermenteerd voedingsmiddel, een UHT-melk, een UHT-drinkyoghurt, een aangezuurde melkdrank, een UHT-poeder, een medisch voedingsmiddel, een voedingsformulering voor sporters of een formulering voor ouderen is.

Personen die baat kunnen hebben bij toediening van de formuleringen of samenstellingen omvatten pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen, zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven, volwassenen, atleten, andere sporters of ouderen.

In D2 wordt eveneens een niet-therapeutisch werkwijze van het handhaven of verhogen van de activiteit van de verbinding tussen darmen en hersenen geopenbaard, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van een effectieve [hoeveelheid] van de voedingsformulering omvattende de sialyloligosaccharide-verrijkte samenstelling aan een overigens gezond subject.

De materie volgens de conclusies 1, 3, 10-13 is derhalve niet nieuw.

- In D3 wordt een werkwijze voor het verlichten of verminderen van het risico van terugval bij inflammatoire darmziekte (IBD) geopenbaard, waarbij de werkwijze omvat het toedienen aan een subject die dat nodig heeft van een effectieve hoeveelheid van een 2'-fucosyllactosesamenstelling, waarbij het subject een humane IBD-patiënt is die een ontstekingsremmende therapie ondergaat of heeft ondergaan.

De vaste (poeder om op te lossen bijvoorbeeld), halfvaste of vloeibare samenstelling omvattende 2'-fucosyllactose voor orale toediening kan een of meer eetbare dragers of hulpstoffen bevatten, daaronder begrepen doch niet beperkt tot bindmiddelen, vulmiddelen, verdunners, desintegratiemiddelen, bevochtigingsmiddelen, smeermiddelen, glijmiddelen, kleurstoffen, kleurstofmigratieremmers, zoetstoffen en smaakstoffen.

Het subject is een FUT2 secretor of een FUT2 non-secretor. Aangezien een polymorfisme in het FUT2 gen (inactiverende mutatie of non-secretor status) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op de ziekte van Crohn, wordt de optimale dosis 2'-FL in relatie tot FUT2 secretor of status eveneens bepaald voor het informeren van gepersonaliseerde proeven, die de bron van patiëntvariabiliteit in de respons kunnen verklaren.

De dagelijkse doses geteste 2'-fucosyllactosesamenstelling zijn 1, 5, 10 of 20 g/dag.

De materie volgens de conclusies 1-4, 7-12, 14-17 is derhalve niet nieuw.

- In D4 wordt een synthetische samenstelling geopenbaard, omvattende een humane melk oligosaccharide, bij voorkeur 2'-FL en LNnT, voor gebruik in het vergroten van de overvloedigheid, in het bijzonder de relatieve overvloedigheid, van een Bifidobacterium van de B. adolescentis fylogenetische groep in de microbiota in het maagdarmkanaal

van een mens, bij voorkeur geen zuigeling.

In conclusie 8 van D4, dient de synthetische samenstelling voor het behandelen of voorkomen bij de genoemde mens, bij voorkeur geen zuigeling: type 2 diabetes en/of obesitas, een enteropathogene infectie, verstoorde darmbarrière functie en/of een ontsteking die gerelateerd is aan de conditie van het maag-darmstelsel, bij voorkeur IBD of IBS.

Een geschikte dosis HMO kan worden bepaald op basis van verschillende factoren, waaronder bijvoorbeeld, lichaamsgewicht en/of -conditie, de ernst van het type 2 diabetes, de inflammatoire gastro-intestinale conditie of de enteropathogene infectie die wordt behandeld of voorkomen, andere kwalen en/of ziekten, de incidentie en/of ernst van de bijwerkingen en de wijze van toediening. De juiste dosis kan worden bepaald door standaardwerkwijzen die bekend zijn voor deskundigen in het vakgebied. Tijdens een eerste behandelingsfase kan de dosering hoger zijn (bijvoorbeeld 200 mg tot 20 g per dag, bij voorkeur 500 mg tot 15 g per dag, meer bij voorkeur 1 g tot 10 g per dag, in bepaalde uitvoeringsvormen 2,5 g tot 7,5 g per dag). Tijdens een handhavingsfase kan de dosering verlaagd worden (bijvoorbeeld 10 mg tot 10 g per dag, bij voorkeur 100 mg tot 7,5 g per dag, meer bij voorkeur 500 mg tot 5 g per dag, in bepaalde uitvoeringsvormen 1 g tot 2,5 g per dag).

Farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt voor het behandelen van een bepaalde ziekte in combinatie met andere medicatie die voor de genoemde ziekte wordt voorgeschreven, bijvoorbeeld in combinatie met een anti-diabetesmedicijn of een behandeling met antibiotica.

De materie volgens de conclusies 1-5, 10-12 is derhalve niet nieuw.

- In D5 wordt een prebiotische samenstelling geopenbaard, in essentie bestaande uit een sialyllactose en een gefucosyleerde oligosaccharide, waarbij de sialyllactose een mengsel is van 3'-SL en 6'-SL en de gefucosyleerde oligosaccharide 2'-fucosyllactose (2-FL), 3-fucosyllactose (3-FL), lactodifucotetraose (LDFT) of een mengsel daarvan is.

In D5 wordt eveneens het gebruik van deze prebiotische samenstelling voor het vervaardigen van een geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van een maag-darmstelselaandoening geopenbaard.

De prebiotische samenstelling kan worden toegediend aan een subject die een andere behandeling ondergaat of heeft ondergaan, bijvoorbeeld een behandeling met antibiotica. In sommige uitvoeringsvormen wordt onmiddellijk nadat het programma van de behandeling met antibiotica is beëindigd, begonnen met de toediening van de prebiotische samenstelling. In andere uitvoeringsvormen wordt met de toediening van de prebiotische samenstelling begonnen circa één dag, circa twee dagen, circa drie dagen,

circa vier dagen, circa 5 dagen, circa 6 dagen, circa 1 week, circa 2 weken, circa 3 weken of circa een maand nadat de behandeling met antibiotica is beëindigd. In sommige uitvoeringsvormen wordt een prebiotische samenstelling tegelijk met een behandeling met antibiotica toegediend aan een subject. In sommige van deze uitvoeringsvormen, wordt de toediening voortgezet na het eindpunt van de behandeling met antibiotica. In sommige uitvoeringsvormen is voorzien in een werkwijze waarbij een prebiotische samenstelling hierin wordt toegediend aan een subject die in een fase van intestinale kolonisatie met microbiota is of deze nodig heeft. Prebiotische samenstellingen omvattende een probioticum, bijvoorbeeld een levende bifidobacteriële bevolking, zijn bijzonder geschikt voor toediening aan deze subjecten, omvattende pasgeborenen, en subjecten die een behandeling hebben ondergaan die een verstoring van het evenwicht van of vrijwel alle microbiota van het subject heeft vernietigd, zoals een orale behandeling met antibiotica.

De materie volgens de conclusies 1-3, 6, 10-12 is derhalve niet nieuw.

- In D6 wordt een voedingssamenstelling geopenbaard, omvattende ten minste één gefucosyleerde oligosaccharide en ten minste één N-geacetylerde oligosaccharide voor gebruik bij het voorkomen en/of behandelen van diarree niet als gevolg van het rotavirus bij zuigelingen of jonge kinderen door inwerking op de dysbiose van de globale darm-microbiota voorafgaand, tijdens en/of na de diarree niet als gevolg van het rotavirus bij de genoemde zuigelingen of jonge kinderen.

De gefucosyleerde oligosaccharide wordt gekozen uit de lijst bestaande uit 2'-fucosyllactose, 3-fucosyllactose, difucosyllactose, lacto-N-fucopentaose I, lacto-N-fucopentaose II, lacto-N-fucopentaose III, lacto-N-fucopentaose V, lacto-N-fucohexaose, lacto-N-difucohexaose I, fucosyllacto-N-hexaose, fucosyllacto-N-neohexaose I, fucosyllacto-N-neohexaose II, difucosyllacto-N-hexaose I, difucosyllacto-N-neohexaose I, difucosyllacto-N-neohexaose II, fucosyl-para-Lacto-N-hexaose en iedere combinatie daarvan.

In voorbeeld 4 volgens D6 ontvangt groep (i) HMO in aangezuurd drinkwater bij een dosering van 1,5 g per dag gedurende 14 dagen.

Het supplement kan voorts beschermende hydrocolloïden bevatten (zoals gommen, proteïnen, gemodificeerde zetmelen), bindmiddelen, filmvormende middelen, inkapselingsmiddelen/-materialen, wand-/omhulselmaterialen, matrixsamenstellingen, coatings, emulgatoren, oppervlakte-actieve stoffen, solubilisatiemiddelen (oliën, vetten, wassen, lecithines enz.), absorptiemiddelen, dragers, vulmiddelen, cosamenstellingen, disperseermiddelen, bevochtigingsmiddelen, verwerkingshulpmiddelen (oplosmiddelen), stroommiddelen, smaakmarkeringsmiddelen, weegmiddelen, opstijfmiddelen en geleivormende middelen.

De materie volgens de conclusies 1-4,10-12 is derhalve niet nieuw.

- In D7 wordt een werkwijze geopenbaard van het voorkomen of behandelen van virale en/of bacteriële infecties bij een zuigeling of jong kind, in het bijzonder darminfecties en luchtweginfecties, waarbij de werkwijze omvat het toedienen, aan de zuigeling of het jonge kind, van een mengsel van HMO's in essentie bestaande uit LNnT, LNT, 2'-FL, 3'-SL, 6'-SL en hetzij DFL of 3-FL, bij voorkeur DFL.

In D7 wordt eveneens het gebruik van een synthetisch mengsel van HMO's geopenbaard, in essentie bestaande uit LNnT, LNT, 2'-FL, 3'-SL, 6'-SL en hetzij DFL of 3-FL, bij voorkeur DFL, en optioneel lactose, voor het bereiden van een voedingssamenstelling voor zuigelingen of jonge kinderen, zoals een zuigelingenformulering, een starter zuigelingenformulering, een vervolg- of opvolgformulering, een babyvoedsel, een granensamenstelling voor zuigelingen, een versterker zoals een humane melk versterker of een supplement.

Het HMO-mengsel kan in iedere geschikte vorm aan een mens worden toegediend, zoals in de vorm van een eenheidsdosis (bijvoorbeeld een tablet, een capsule, een zakje poeder enz.) of een voedingssamenstelling.

De vorm van de eenheidsdosering kan een aanvaardbare drager bevatten, bijvoorbeeld een fosfaatgebufferde zoutoplossing, mengsels van ethanol in water, water en emulsies zoals een olie/water of water/olie-emulsie, alsmede verschillende bevochtigingsmiddelen of excipiënten. De vorm van de eenheidsdosering kan eveneens andere materialen bevatten die geen nadelige, allergische of anderszins ongewenste reactie opleveren wanneer deze aan een patiënt worden toegediend. De dragers en andere materialen kunnen oplosmiddelen, dispergeermiddelen, coatings, absorptiebevorderingsmiddelen, gecontroleerde vrijgavemiddelen en een of meer inerte excipiënten, zoals zetmelen, polyolen, granulatiemiddelen, microkristallijne cellulose, verdunningsmiddelen, smeermiddelen, bindmiddelen en desintegratiemiddelen bevatten. Indien gewenst kunnen tablet doseringen van de samenstelling wordt bekleed door standaard waterige of niet-waterige technieken.

De materie volgens de conclusies 1-3, 10-12 is derhalve niet nieuw.

- In D8 wordt een synthetische samenstelling voor gebruik in de profylaxe of behandeling van niet-infectueuze diarree bij een mens geopenbaard, waarbij de samenstelling een effectieve hoeveelheid van een humane melk oligosaccharide (HMO), bevat, waarbij de mens een patiënt is die een behandeling met antibiotica heeft ondergaan.

De HMO is 2'-FL, 3-FL, DFL, LNnT, LNT, 3'-SL, 6'-SL of LNFP-I of een mengsel daarvan.

De hoeveelheid HMO('s) die aan de patiënt moet worden toegediend zal afhangen van factoren zoals het risico en de ernst van de ziekte, de leeftijd van de patiënt, de vorm van de samenstelling en andere medicatie die aan de patiënt wordt toegediend. De vereiste hoeveelheid kan echter dadelijk worden ingesteld door een arts en zou gewoonlijk tussen circa 200 mg tot circa 20 g per dag bedragen, in bepaalde uitvoeringsvormen circa 1 g tot circa 15 g per dag, circa 3 g tot circa 10 g per dag, in bepaalde uitvoeringsvormen circa 3 g tot circa 7,5 g per dag.

De materie volgens de conclusies 1-6, 10-12 is derhalve niet nieuw.

- In D9 wordt een gefucosyleerde humane melk oligosaccharide geopenbaard voor gebruik in het vergroten van de overvloedigheid, in het bijzonder de relatieve overvloedigheid, van bifidobacteriën van de *B. adolescentis* fylogenetische groep in de microbiota in het maagdarmkanaal van een mens die drager is van een FUT2 genetische mutatie.

De gefucosyleerde humane melk oligosaccharide is in de vorm van een mengsel met een niet-gefucosyleerde neutrale humane melk oligosaccharide. De gefucosyleerde humane melk oligosaccharide wordt gekozen uit de groep bestaande uit 2'-FL, 3-FL en DFL, en de niet-gefucosyleerde neutrale humane melk oligosaccharide wordt gekozen uit de groep bestaande uit LNT en LNnT, bij voorkeur bestaat het mengsel uit 2'-FL en LNnT.

De materie volgens de conclusies 1-3, 7-12 is derhalve niet nieuw.

- In D10 wordt een proces geopenbaard voor de batchgewijze zuivering van neutrale humane melk oligosaccharides (HMO's) of op een doorlopende wijze vanuit een fermentatiebouillon verkregen door microbiële fermentatie. De geproduceerde HMO wordt gebruikt in de geneeskunde, bij voorkeur voor gebruik bij profylaxe of behandeling van een maagdarfstoornis.

De materie volgens de conclusies 1-3 is derhalve niet nieuw.

- In D11 wordt een samenstelling geopenbaard, omvattende ten minste één N-acetyl-lactosamine, ten minste één gesialyleerde oligosaccharide en ten minste één gefucosyleerde oligosaccharide, voor gebruik bij de preventie en/of behandeling van huidcondities en huidziekten, bij voorkeur atopische dermatitis. De gefucosyleerde oligosaccharide wordt gekozen uit de groep omvattende 2'-fucosyllactose, 3-fucosyllactose, difucosyllactose, lacto-N-fucopentaoses (dat wil zeggen, lacto-N-fucopentaose I, lacto-N-fucopentaose II, lacto-N-fucopentaose III en lacto-N-fucopentaose V), lacto-N-difucohexaose I, fucosyllacto-N-hexaose, Difucosyllacto-N-hexaose I en Difucosyllacto-N-neohexaose II, en de gefucosyleerde oligosaccharide is bij voorkeur 2'-fucosyllactose (2-FL). De dagelijkse dosis van de gefucosyleerde

oligosaccharide(s) varieert van 0,1 tot 3g.

Het supplement kan de vorm hebben van tabletten, capsules, pastilles of bijvoorbeeld een vloeistof. Het supplement kan voorts beschermende hydrocolloïden bevatten (zoals gommen, proteïnen, gemodificeerde zetmelen), bindmiddelen, filmvormende middelen, inkapselingsmiddelen/-materialen, wand-/omhulselmaterialen, matrixsamenstellingen, coatings, emulgatoren, oppervlakte-actieve stoffen, solubilisatiemiddelen (oliën, vetten, wassen, lecithines enz.), absorptiemiddelen, dragers, vulmiddelen, cosamenstellingen, disperseermiddelen, bevochtigingsmiddelen, verwerkingshulpmiddelen (oplosmiddelen), stroommiddelen, smaakmarkeringsmiddelen, weegmiddelen, opstijfmiddelen en geleivormende middelen.

De samenstelling is een starter zuigelingenformulering, een zuigelingenformulering, een vervolformulering, een babyvoedselformulering, een granensamenstelling voor zuigelingen of een opvolgmelk en bij voorkeur is de genoemde samenstelling een starter zuigelingenformulering.

De materie volgens de conclusies 1-5, 12 is derhalve niet nieuw.

3 - De afhankelijke conclusies 18-22 lijken geen aanvullende maatregelen te bevatten die, in combinatie met de maatregelen volgens een der conclusies waarnaar zij verwijzen, voldoen aan de eisen van inventiviteit, vanwege de volgende redenen:

- In conclusie 18 wordt een geringe constructiewijziging in de werkwijze volgens conclusie 17 gedefinieerd die tot de gangbare praktijk van een deskundige in het vakgebied behoort, te meer daar de aldus bereikte voordelen dadelijk te voorzien zijn.

Een deskundige in het vakgebied weet dat rs601338 een van de genetische polymorfismen van het FUT 2 gen is (zie D12).

- In de conclusies 19 en 20 wordt een geringe constructiewijziging in de werkwijze volgens conclusie 14 gedefinieerd die tot de gangbare praktijk van een deskundige in het vakgebied behoort, te meer daar de aldus bereikte voordelen dadelijk te voorzien zijn.

- In conclusie 21 wordt een geringe constructiewijziging in de werkwijze volgens conclusie 17 gedefinieerd die tot de gangbare praktijk van een deskundige in het vakgebied behoort, te meer daar de aldus bereikte voordelen dadelijk te voorzien zijn.

- In conclusie 22 wordt een geringe constructiewijziging in de werkwijze volgens conclusie 21 gedefinieerd die tot de gangbare praktijk van een deskundige in het vakgebied behoort (zie D5 en D8, of zelfs D4 en D6), te meer daar de aldus bereikte voordelen dadelijk te voorzien zijn.

Derhalve vertoont de materie volgens de conclusies 6, 18-22 een gebrek aan inventiviteit.

4 - Wanneer conclusie 1 een therapeutische samenstelling betreft (samenstelling voor gebruik bij het ondersteunen en/of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters) en indien de aanvrager kan aantonen dat de onderhavige aanvraag nieuw is vergeleken met D1 en D2, dan voldoet de onderhavige aanvraag nog steeds niet aan de criteria van octrooieerbaarheid, omdat, D3-D10 in aanmerking nemende, de materie volgens conclusie 1 geen inventiviteit omvat.

5 - De bekende stand van de techniek als geopenbaard in D1, D2, D4-D11 wordt niet genoemd in de beschrijving, noch worden deze documenten daarin bij naam genoemd.

Betreffende Item VIII

Bepaalde opmerkingen aangaande de aanvraag

1 - Indien de aanvrager meent dat conclusie 1 geen medisch gebruik betreft (zie bladzijde 2, regels 14-16 van de aanvraag), dan moet in de conclusie worden aangegeven dat deze niet-therapeutisch is. In dit geval is de samenstelling "geschikt voor" het ondersteunen en/of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters en is deze maatregel niet beperkend voor het bereik volgens conclusie 1. Conclusie 1 zou derhalve zeer ruim zijn en humane melk of iedere samenstelling omvattende HMO (bijvoorbeeld een zuigelingenformulering) zou in aanmerking genomen kunnen worden voor het beoordelen van de nieuwheid ervan.

Echter, wanneer de rest van de beschrijving in aanmerking wordt genomen, dan lijkt conclusie 1 een medisch gebruik te betreffen (ten minste "verbeteren van de darmgezondheid bij sporters") en zou derhalve op correcte wijze geformuleerd moeten worden als een samenstelling "voor gebruik in" het ondersteunen en/of verbeteren van de darmgezondheid bij sporters.

In de beschrijving wordt vermeld:

- op bladzijde 5, alinea 3: "(...) Daar bij het leveren van intensieve sportprestaties een grote hoeveelheid aan catecholamines worden vrijgegeven, kan dit een aanzienlijke bijdrage leveren aan een verstoorde darmgezondheid. (...) De samenstelling volgens de onderhavige uitvinding ondersteunt en/of verbetert de darmgezondheid waardoor de negatieve invloed van catecholamines wordt verminderd."

- op bladzijde 7, alinea 2: "Binnen deze range is de onderhavige samenstelling werkzaam als curatief en/of preventief middel bij verlaagde darmmotiliteit en pijnlijke darmen."
- op bladzijde 7, alinea 3: "De onderhavige samenstelling verlaagt de pathogeniciteit daar de binding van pathogenen aan receptoren op de epitheelcellen in het intestinaal stelsel wordt verlaagd. Pathogenen of toxines binden aan de HMO's en worden uiteindelijk uit het maagdarmkanaal verwijderd. Hierdoor wordt het risico op (pathogene) infecties aanzienlijk verlaagd."
- op bladzijde 8, alinea 1: "Dusdanig draagt de samenstelling volgens de onderhavige uitvinding bij tot het algemeen welzijn van de sporter, daar het risico op bacteriële infecties wordt verkleind, LPS-deïnduceerde ontstekingen worden geremd en de darmmotiliteit wordt gestimuleerd."

2 - De onderzoekende divisie meent dat "begeleiden van een subject" of "verbeteren van de sportprestaties" niet therapeutisch is. Met betrekking tot het "verbeteren van de recuperatie van een subject" meent de onderzoekende divisie dat het niet duidelijk is of:

- het therapeutisch is - in dit geval is conclusie 14 een werkwijze van het therapeutisch behandelen van het menselijk of dierlijk lichaam en is derhalve niet octrooieerbaar; of
- het is niet-therapeutisch - in dit geval moet dit worden gespecificeerd in conclusie 14 en in de beschrijving.

3 - De term "een effectieve dosis" die in conclusie 1 wordt gebruikt, is vaag en onduidelijk en doet de lezer twifelen omtrent de betekenis van de technische maatregel waarnaar deze verwijst, hetgeen de definitie van de materie volgens de genoemde conclusie onduidelijk maakt.

In conclusie 4 wordt aangegeven: "de effectieve dosis van het humane melk oligosaccharide (HMO) begrepen is tussen 0,5 en 5,0 g/dag."

De materie volgens conclusie 4 zou derhalve geïntroduceerd moeten worden in conclusie 1.