



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 558**

51 Int. Cl.:

A61K 39/42 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04077394 .7**

86 Fecha de presentación : **24.08.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1629850**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

54

Título: **Composición nutritiva que comprende oligosacáridos indigestibles.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73

Titular/es: **Nutricia N.V.**
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL

72

Inventor/es: **Boehm, Günther;**
M'Rabet, Laura;
Stahl, Bernd y
Garssen, Johan

74

Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 286 558 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición nutritiva que comprende oligosacáridos indigestibles.

5 **Campo de la invención**

La presente invención prevé un método para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio, dicho método comprendiendo la administración de oligosacáridos indigeribles.

10 **Antecedentes de la invención**

15 El tracto respiratorio es un sitio donde se encuentra de forma común la infección causada por agentes patógenos. Se infecta frecuentemente ya que está en contacto directo con el entorno físico y está expuesto a los microorganismos en el aire. Existen varios microorganismos que producen enfermedades en los infantes.

20 El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa principal de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior en los infantes y niños. La infección primaria de VRS ocurre más frecuentemente en los niños que tienen de 6 semanas a 2 años de edad. Se estima que el VRS causa hasta el 75% de todas las incidencias de bronquiolitis infantil y hasta el 40% de todas las incidencias de pulmonías pediátricas. Los niños que sufren un mayor riesgo de infección de VRS son los bebés prematuros y los niños con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia congénita o adquirida y fibrosis quística. La tasa de mortalidad de los bebés que padecen una enfermedad cardíaca o pulmonar que están hospitalizados a causa de una infección de VRS es de un 3%-4%. Las opciones para el tratamiento de la enfermedad de VRS establecida son limitadas. La enfermedad de VRS grave del tracto respiratorio inferior a menudo requiere un cuidado paliativo considerable, incluyendo la administración de oxígeno humidificado y la asistencia respiratoria.

30 La infección de la parainfluenza vírica produce enfermedades graves del tracto respiratorio en los bebés y los niños. La parainfluenza infecciosa es la causa de aproximadamente el 20% de todas las hospitalizaciones de pacientes pediátricos que sufren de infecciones del tracto respiratorio en el mundo.

35 Los bebés alimentados con leche materna tienen menos posibilidades de contraer una infección del tracto respiratorio. En la técnica, actualmente se cree que esta incidencia reducida se debe al hecho de que la leche materna contiene la inmunoglobulina la cual cuenta con una actividad que neutraliza el virus u otros microorganismos.

40 El tratamiento de la infección respiratoria a menudo resulta difícil. Sólo están disponibles unos pocos fármacos eficaces y frecuentemente el tratamiento requiere la administración pulmonar del fármaco. Esto produce un estrés notable en los bebés. En consecuencia, hay una necesidad de obtener más agentes eficaces los cuales preferiblemente se puedan administrar sin provocar estrés o provocando menos estrés a los bebés y niños.

Últimamente se ha descrito cómo la administración de un preparado infantil enriquecido con prebióticos (galactooligosacáridos), probióticos, nucleótidos y LC-PUFA y con un nivel bajo de lactosa resulta útil para los bebés que sufren de infecciones respiratorias (Rivero *et Al* (2004), *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:suppl.1, P1121).

45 US 5,922,344 expone el uso de anticuerpos con actividad neutralizante del virus respiratorio sincitial como aditivo en el preparado nutritivo infantil el cual sirve para el tratamiento de enfermedades respiratorias infecciosas.

50 EP 1 254 664 expone productos enterales que contienen oligosacáridos indigeribles que sirven para reducir la incidencia de la otitis media en los bebés.

US 2004/131659, DE 198 36 339 y US 6,146,670 exponen composiciones adecuadas para el uso médico que incluyen galactooligosacáridos y lactosa.

55 **Resumen de la invención**

En un ensayo clínico multicéntrico, los inventores actuales ahora han descubierto sorprendentemente que la administración enteral de una combinación de:

60 a) un oligosacárido indigerible que contiene galactosa el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa; y

b) un sacárido de galactosa digerible

65 da como resultado una incidencia reducida de infecciones del tracto respiratorio, véase el ejemplo 6.

El presente método tiene la ventaja de que el principio activo es seguro y puede ser añadido de manera adecuada a la alimentación. Esto da como resultado un nivel de estrés notablemente reducido, particularmente en los bebés. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención comprende la administración oral de una composición nutritiva que reduce la incidencia de la infección del tracto respiratorio.

La presente invención es particularmente sorprendente ya que hasta ahora, se creía que un contenido bajo de lactosa era imprescindible en la prevención del trastorno respiratorio en los bebés. Los presentes inventores descubrieron que la administración de una composición nutritiva que contiene un transgalactooligosacárido y que es rica en lactosa resulta particularmente eficaz en la prevención o el tratamiento de una infección respiratoria.

Los presentes inventores han descubierto que tanto el oligosacárido indigerible que contiene galactosa como el sacárido de galactosa digerible son esenciales para el tratamiento óptimo y/o prevención de la infección respiratoria y/o la enfermedad de la infección respiratoria. Además, la lactosa en particular contribuye a una incidencia reducida de la infección del tracto respiratorio.

Además, la presente invención también tiene una importancia comercial notable. La fabricación del preparado bajo en lactosa requiere por ejemplo el uso de una fuente de proteína no proveniente de la leche (p. ej. proteína de soja) o un tratamiento adicional de la leche en el que se elimina la lactosa (p. ej. ultrafiltración). Ambas opciones a menudo resultan indeseables dado que aumentan los costes y pueden proporcionar una nutrición no óptima.

En otro aspecto la presente invención prevé un método para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la infección del tracto respiratorio y la enfermedad de la infección del tracto respiratorio, dicho método comprendiendo la administración de una composición nutritiva. La administración del presente principio activo en forma de una composición nutritiva tiene el objetivo de reducir el estrés y de manera más óptima reducir la incidencia de las infecciones respiratorias ya que dicho oligosacárido funciona sinérgicamente con los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, la combinación de colina y zinc, probióticos y/o prebióticos que no sean el oligosacárido indigerible que contiene galactosa. En una forma de realización preferida, la presente invención prevé un método para la preparación de un medicamento dirigido al tratamiento y/o prevención de la infección de virus respiratorio sincitial, dicho método comprendiendo la administración a un bebé con una edad entre 0 y 2, de una composición nutritiva que comprende una cantidad eficaz de transgalactooligosacáridos. Preferiblemente la inmunoglobulina se obtiene de una vaca hiperinmunizada contra el virus respiratorio.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La presente invención prevé el uso de los oligosacáridos indigeribles y el sacárido de galactosa digerible para la fabricación de una composición que se utiliza en un método para el tratamiento y/o prevención de la infección del tracto respiratorio y/o la enfermedad de la infección del tracto respiratorio, dicho método comprendiendo la administración oral de una composición a un mamífero, dicha composición comprendiendo un oligosacárido indigerible que contiene galactosa el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa, y al menos el 5% en peso de sacárido digerible basado en el peso en seco total de la composición, dicho sacárido siendo seleccionado del grupo que consiste en galactosa y sacárido que contiene galactosa digerible el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa.

Oligosacáridos

La composición empleada en el uso de la invención comprende un oligosacárido indigerible que contiene galactosa (GAL-oligo) el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa. Es preferible que los sacáridos del GAL-oligo estén enlazados en β .

El término "sacárido terminal" se refiere a un sacárido que está ligado a otra unidad de sacárido (p. ej. galactosa, glucosa, fructosa o fucosa). Preferiblemente el presente GAL-oligo no contiene más de 4 sacáridos terminales, preferiblemente no más de 2. El término "oligosacárido indigerible" como se emplea en la presente invención se refiere a los sacáridos que no son digeridos o sólo son parcialmente digeridos en el intestino mediante la acción de los ácidos o enzimas digestivos presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) pero que son fermentados por la flora intestinal humana. En una forma de realización preferida, el GAL-oligo contiene al menos una galactosa terminal y una seleccionada de al menos la glucosa terminal y una fucosa terminal. Incluso más preferiblemente, el presente oligosacárido indigerible que contiene galactosa comprende al menos una galactosa terminal y al menos una glucosa terminal. Preferiblemente el oligosacárido consiste en 2 unidades de sacárido terminales y de 2 a 60 unidades de sacárido en total.

Preferiblemente el GAL-oligo es seleccionado del grupo que consiste en transgalactooligosacáridos, galactooligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilado y neo-LNT fucosilado. En una forma de realización particularmente preferida el método actual comprende la administración de los transgalactooligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; donde n es un número entero entre 1 y 60; p.ej. 2, 3, 4, 5, 6, 59,

ES 2 286 558 T3

60; preferiblemente se selecciona n de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10). Los transgalactooligosacáridos (TOS) por ejemplo se venden bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). Es preferible que los sacáridos de los transgalactooligosacáridos estén enlazados en β .

5 La presente composición preferiblemente comprende de 0,1 a 12 gramos del GAL-oligo por 100 gramos de peso en seco de la composición, preferiblemente entre 0,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1,0 y 7,5 gramos. Después de la reconstitución del polvo en líquido y la administración de preparado líquido al bebé, estas cantidades de GAL-oligo proporcionan los efectos deseados sin provocar ninguna molestia intestinal.

10 *Sacárido de galactosa digerible*

La composición usada en el presente método comprende sacárido de galactosa digerible conteniendo hidrato de carbono digerible. La composición contiene al menos un 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso en seco total de la composición, dicho sacárido siendo seleccionado del grupo que consiste en galactosa y sacárido que contiene galactosa digerible el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa. La composición usada en el presente método contiene al menos un 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso en seco total de la presente composición, preferiblemente al menos un 10% en peso, incluso más preferiblemente al menos un 25% en peso.

20 El término "sacárido de galactosa digerible" como se emplea en la presente invención se refiere a mono-, di-, tri- o polisacáridos que son digeridos en el intestino de un humano normal y sano mediante la acción de los ácidos o enzimas digestivos presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago). Preferiblemente se usa la lactosa en el presente método.

25 Preferiblemente, el sacárido de galactosa digerible es lactosa. Se prefiere que al menos el 50% en peso del hidrato de carbono de la composición usado en el presente método sea lactosa, preferiblemente al menos el 75% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 90% en peso. El término hidrato de carbono como se utiliza en este caso se refiere a los hidratos de carbono digeribles, como es de práctica común. La composición empleada en el presente método preferiblemente contiene al menos el 10% en peso de sacárido de lactosa basado en el peso en seco total de la presente composición, preferiblemente al menos el 25% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 40% en peso, más preferiblemente al menos el 50% en peso. Con el fin de proporcionar una nutrición óptima al bebé, es decir una composición sumamente similar a la leche materna, el presente método preferiblemente comprende la administración de una composición que comprende entre el 40 y 60% en peso de lactosa basado en el peso en seco total de la composición.

40 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a la administración de aproximadamente 2 a 50 gramos de lactosa por porción, preferiblemente aproximadamente de 10 a 25 gramos de lactosa por porción. Es preferible que una porción esté entre 5 y 500 ml, más preferiblemente entre 100 y 300 ml.

La relación de peso del sacárido digerible de galactosa: oligosacárido indigerible conteniendo galactosa es preferiblemente superior a 1, más preferiblemente superior a 5, incluso más preferiblemente superior a 10. La relación es preferiblemente inferior a 1000, más preferiblemente inferior a 100.

45 *Combinaciones de oligosacáridos*

En una forma de realización particularmente preferida el presente método comprende la administración del GAL-oligo y un segundo oligosacárido indigerible seleccionado del grupo que consiste en dextrinas indigeribles, xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mannoooligosacáridos, fructanos de fucooligosacáridos - tipo Levano (β -D-(2 \rightarrow 6)-fructofuranosil)_n α -D-glucopiranosido) y fructanos - tipo Inulina (β -D-((2 \rightarrow 1)-fructofuranosil)_n α -D-glucopiranosido). Preferiblemente se selecciona el segundo oligosacárido del grupo que consiste en inulina, inulina hidrolizada y fructooligosacáridos.

55 La presente composición preferiblemente comprende entre 0,5 y 12 gramos del segundo oligosacárido indigerible, más preferiblemente entre 1 y 8 gramos del segundo oligosacárido indigerible por 100 gramos de peso en seco de la presente composición. El GP (grado de polimerización) del segundo oligosacárido es preferiblemente inferior al 40, incluso más preferiblemente entre 10 y 30.

60 De forma óptima, la presente composición comprende entre 1 y 12 gramos de oligosacáridos indigeribles hidrosolubles en total (es decir con o sin un segundo, tercero, etc oligosacárido hidrosoluble indigerible) por 100 gramos de peso en seco de la presente composición, más preferiblemente entre 2 y 9 gramos en total.

Preferiblemente las proporciones del peso:

- 65 a. (oligosacáridos con GP de 2 a 5): (oligosacáridos con GP de 6 a 9); y
- b. (oligosacáridos con GP de 10 a 60): (oligosacáridos con GP de 6 a 9) son ambas superiores a 1.

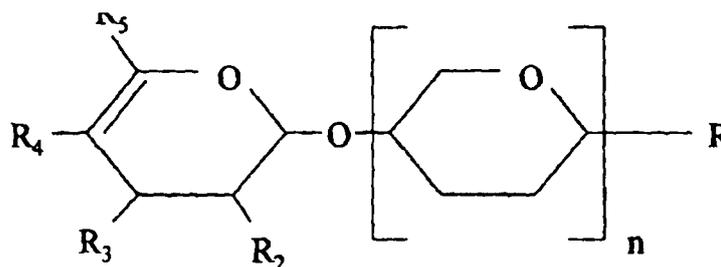
Preferiblemente las dos relaciones de peso son superiores a 2, incluso más preferiblemente superiores a 5.

El presente método comprende preferiblemente la administración de 0,5 a 10 gramos de transgalactooligosacáridos con GP entre 1 y 10 por 100 gramos de peso en seco de la composición, más preferiblemente entre 2 y 5 gramos. La presente invención preferiblemente comprende de 0,5 a 10 gramos de fructopolisacáridos con GP entre 15 y 40 por 100 gramos de peso en seco de la composición, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos. El término "fructopolisacárido" se refiere a un hidrato de carbono de polisacárido indigerible que comprende una cadena de al menos 10 unidades de fructosa enlazadas en β .

En una forma de realización preferida adicional el segundo oligosacárido indigerible es un oligosacárido ácido. El término oligosacárido ácido se refiere a los oligosacáridos que comprenden al menos un grupo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicololneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, el grupo de ácidos sulfúricos y el grupo de ácidos fosfóricos. Preferiblemente el oligosacárido ácido es una polihexosa. Preferiblemente, al menos uno de los grupos ácidos se sitúa en la unidad de hexosa terminal del ácido oligosacárido. Preferiblemente el oligosacárido ácido contiene un ácido carboxílico en la unidad de hexosa terminal, donde dicho grupo de ácido carboxílico puede ser libre o esterificado. Los métodos para la fabricación de los hidrolizados de pectina esterificados que pueden ser usados de manera adecuada en el presente método y composición están provistos en WO 01/60378 y/o WO02/42484, los cuales se incorporan en la presente como referencia.

Preferiblemente, el oligosacárido ácido tiene una, preferiblemente dos, unidades de ácido urónico terminales, las cuales pueden ser libres o esterificadas. Preferiblemente la unidad de ácido urónico terminal es seleccionada del grupo que consiste en ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido gulurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, ácido ríburónico y ácido alturónico. Estas unidades pueden ser libres o esterificadas. En una forma de realización aún más preferida, la unidad de hexosa terminal tiene un doble enlace, el cual se sitúa preferiblemente entre la posición C₄ y C₅ de la unidad de hexosa terminal. Preferiblemente una de las unidades de hexosa terminal comprende el doble enlace. La hexosa terminal (p. ej. ácido urónico) preferiblemente tiene una estructura según la Fig 1.

Fig. 1: Grupo ácido de hexosa terminal preferido



donde;

R es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo o el grupo ácido, preferiblemente hidroxilo (véase arriba); y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicololneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, un grupo de ácido sulfúrico y un grupo de ácido fosfórico, y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representa hidroxilo y/o hidrógeno. Preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicololneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, un grupo de ácido sulfúrico y un grupo de ácido fosfórico, y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representa hidroxilo y/o hidrógeno. Aún más preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido carboxílico libre o esterificado y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representa hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de Polimerización, abajo), que puede ser cualquier unidad de hexosa. De manera adecuada n es un número entero entre 1-5000 que representa el número de unidades de hexosa, dichas unidades de hexosa preferiblemente siendo unidades de ácido urónico, incluso más preferiblemente siendo unidades de ácido galacturónico. Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades pueden ser libres o esterificados (parcialmente), y preferiblemente son al menos parcialmente metilados.

Más preferiblemente, R₂ y R₃ representan el hidroxilo, R₄ representa el hidrógeno y R₅ representa el ácido carboxílico libre o esterificado.

El oligosacárido ácido como se usa en el presente método, tiene un grado de polimerización (GP) entre 1 y 5000, preferiblemente entre 1 y 1000, más preferiblemente entre 2 y 250, incluso más preferiblemente entre 2 y 50, más preferiblemente entre 2 y 10. Si se utiliza una mezcla de oligosacáridos ácidos con grados de polimerización diversos, el GP medio de la mezcla de oligosacárido ácido está preferiblemente entre 2 y 1000, más preferiblemente entre 3 y 250, incluso más preferiblemente entre 3 y 50.

Los oligosacáridos ácidos preferiblemente están caracterizados por un grado de metoxilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50% incluso más preferiblemente superior al 70%. Preferiblemente los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50% incluso más preferiblemente superior al 70%.

Preferiblemente se administra el oligosacárido ácido en una cantidad entre 10 mg y 100 gramos por día, preferiblemente entre 100 mg y 50 gramos por día, incluso más preferiblemente entre 0,5 y 20 gramos por día.

Infección del tracto respiratorio

La presente invención prevé un método para la preparación de un medicamento dirigido al tratamiento y/o prevención de la infección del tracto respiratorio, la cual normalmente es provocada por una infección bacteriana, vírica o fúngica. En una forma de realización preferida el presente método prevé un método para el tratamiento y/o prevención de la infección del tracto respiratorio provocada por *Neumococo*, *Legionella*, *Streptococo*, *Pseudomonas*, *Estafilococo*, *Heamofilis*, *Micoplasma*, *Micobacteria*, *Chlamidia*, *Moraxella*, *Coxiella*, *Nocardia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Ortomixovirida*, *Mixovirus*, *Ortomixokvirus*, *Rinovirus*, *Echoviruses*, *Coxsackieviruses*, *Adenovirus*, *Parainfluenzavirus*, *Virus Respiratorio Sincitial (VRS)*, *Coronavirus*, *virus del Sarampión*, *Citomegalovirus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Criptococo Aspergillus*, *Mucorales*. El presente método es adecuado en particular para el tratamiento y/o prevención de la infección del virus respiratorio sincitial.

En una forma de realización preferida, el presente método se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de la infección del tracto respiratorio, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en tuberculosis, bronquitis, bronquiolitis, traqueitis, pulmonía, sinusitis, rinitis, síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), crup, epiglotitis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, criptococcosis, aspergillosis, mucormicosis y absceso pulmonar. En una forma de realización particularmente preferida la invención prevé un método para el tratamiento y/o prevención de la pulmonía vírica y/o bronquitis.

El presente método también es adecuado para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de síntomas de la infección del tracto respiratorio seleccionadas del grupo que consiste en irritación pulmonar, congestión pulmonar, producción excesiva de moco, disnea (p.ej dificultad para respirar), particularmente disnea.

Grupo de tratamiento

El presente método resulta particularmente adecuado para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de infecciones respiratorias en los niños de edad comprendida entre 0 y 10 años, preferiblemente en infantes con edad comprendida entre 0 y 4 años. Se puede utilizar el presente método ventajosamente para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad, infección y síntomas mencionados anteriormente en los bebés prematuros (un bebé nacido antes de las 37 semanas de gestación).

El presente método en particular es adecuado para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de las infecciones respiratorias en sujetos mamíferos que sufren deficiencias inmunitarias, preferiblemente personas mayores (humano que tiene más de aproximadamente 60 años), sujetos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sujetos que padecen una o más de las siguientes enfermedades: síndrome nefrótico, mieloma múltiple, linfoma, enfermedad de Hodgkin, sujetos que se han sometido a un trasplante de órgano, sujetos que tienen enfermedades crónicas cardíacas, del riñón o pulmonares (especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, sarcoidosis, fibrosis quística, bronquiectasis, cáncer pulmonar, atelectasis, insuficiencia respiratoria, enfermedades pulmonares laborales, asma), diabetes y alcoholismo. El presente método se usa ventajosamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de pacientes con EPOC, infección VIH y/o diabetes, ya que frecuentemente estos pacientes están debilitados por la enfermedad.

En otra forma de realización preferida, el medicamento resulta adecuado para la administración a humanos, principalmente pacientes hospitalizados, que están con respiración asistida o conectados a una máquina de respiración artificial, o en la unidad de cuidados intensivos, dado que estos pacientes son particularmente vulnerables a las infecciones víricas.

Fórmula nutricional

El tratamiento con medicamentos de la infección del tracto respiratorio en infantes con edad entre 0 y 4 a menudo resulta incómodo ya que se debe administrar un gran número de medicamentos por vía pulmonar. La presente invención prevé un método para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de infecciones respiratorias que consiste en la administración oral de una composición nutritiva. Por lo tanto, el presente método también supera el problema de la administración pulmonar.

La composición nutritiva adecuada para ser empleada en el presente método preferiblemente contiene entre 10 y 60% del valor energético en lípidos, entre 5 y 50% del valor energético en proteínas, entre 15 y 90% del valor energético en hidratos de carbono. De forma más preferible la composición nutritiva contiene entre 7,5 a 12,5% del valor energético en proteínas; 40 a 55% del valor energético en hidratos de carbono; y 35 a 50% del valor energético

ES 2 286 558 T3

en grasas. (en% es la forma abreviada del porcentaje del valor energético y representa la cantidad relativa que cada componente aporta al valor calórico total de la preparación).

La composición nutritiva también contiene preferiblemente al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA, n-3), ácido docosahexaenoico (DHA, n-3) y ácido araquidónico (AA, n-6), ya que estos reducen aún más las infecciones del tracto respiratorio y/o sus síntomas. Es preferible que la presente composición contenga AA y DHA, AA incluso más preferiblemente, DHA y EPA. La presente combinación de oligosacárido(s) indigerible(s) y LC-PUFA actúa de forma sinérgica.

Preferiblemente la presente composición comprende al menos el 0,1% en peso, preferiblemente al menos el 0,25% en peso, más preferiblemente al menos el 0,5% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,75% en peso de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono del contenido de grasa total. El contenido de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono en la presente composición, preferiblemente no supera el 15% en peso del contenido total de grasa, preferiblemente no supera el 10% en peso, incluso más preferiblemente no supera el 5% en peso del contenido total de grasa.

El contenido de EPA preferiblemente no supera el 15% en peso de la grasa total, más preferiblemente no supera el 5% en peso, más preferiblemente no excede el 1% en peso, pero se sitúa preferiblemente al menos en el 0,05% en peso, más preferiblemente al menos el 0,1% en peso de la grasa total. El contenido de DHA preferiblemente no supera el 10% en peso, más preferiblemente no supera el 5% en peso, más preferiblemente no supera el 1% en peso, no obstante es al menos el 0,1% en peso de la grasa total. La presente composición preferiblemente comprende al menos el 0,1% en peso de AA, incluso más preferiblemente al menos el 0,25% en peso de AA, más preferiblemente al menos el 0,5% en peso de AA basado en la grasa total. El contenido de AA preferiblemente no supera el 5% en peso, más preferiblemente no supera el 1% en peso de la grasa total.

Una composición adecuada para la administración a los adultos puede comprender mayores cantidades de LC-PUFA. El contenido de EPA en este caso preferiblemente no supera el 15% en peso de la grasa total, más preferiblemente no supera el 10% en peso, sin embargo es preferiblemente al menos el 0,05% en peso, más preferiblemente al menos el 0,1% en peso de la grasa total. El contenido del DHA preferiblemente no supera el 15% en peso, más preferiblemente no supera el 10% en peso, pero es al menos el 0,1% en peso de la grasa total. Es preferible que la presente composición comprenda al menos el 0,1% en peso de AA, incluso más preferiblemente al menos el 0,25% en peso de AA, más preferiblemente al menos el 0,5% en peso de AA basado en la grasa total. El contenido de AA preferiblemente no supera el 15% en peso, más preferiblemente no supera el 10% en peso de la grasa total.

El presente método no incluye un método que comprenda la administración de una composición consistente en leche materna. Por lo tanto, el presente método preferiblemente incluye la administración de una composición que comprende una sustancia de origen no humano que preferiblemente es una sustancia nutritiva adecuada para la administración oral a un humano, más preferiblemente un hidrato de carbono de fibra, grasa y/o proteína de origen no humano, preferiblemente de origen vegetal, animal, bacteriano o sintético.

Inmunoglobulina

La presente invención también prevé una composición que es adecuada en particular para ser utilizada en un método para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la infección del tracto respiratorio, dicha composición comprendiendo el(los) oligosacárido(s) indigerible(s) descrito(s) anteriormente y una inmunoglobulina que cuenta con un efecto que neutraliza el virus, preferiblemente una inmunoglobulina capaz de neutralizar un virus seleccionado del grupo que consiste en *Mixovirus*, *Ortomixokvirus*, *Rinovirus*, *Echoviruses*, *Coxsackieviruses*, *Adenovirus*, *Virus Respiratorio Sincitial (VRS)*, *Coronavirus*, *virus del Sarampión* y *Citomegalovirus*. Es preferible que la inmunoglobulina sea IgA y/o IgG, y preferiblemente se obtiene de un mamífero hiperinmunizado, preferiblemente una vaca. Los métodos para obtener estas inmunoglobulinas de un mamífero hiperinmunizado son conocidos por los expertos y están descritos, por ejemplo, en GB 1573995.

Es preferible que el mamífero hiperinmunizado esté inmunizado con un antígeno capaz de estimular la producción de las inmunoglobulinas con actividad neutralizante del virus, dicho virus siendo seleccionado del grupo de *Mixovirus*, *Ortomixokvirus*, *Rinovirus*, *Echoviruses*, *Coxsackieviruses*, *Adenovirus*, *Virus Respiratorio Sincitial (VRS)*, *Coronavirus*, *virus del Sarampión* y *Citomegalovirus*. En una forma de realización particularmente preferida la presente composición comprende una inmunoglobulina con actividad neutralizante del VRS.

La presente composición no incluye una composición consistente en leche materna.

De forma ventajosa la presente composición también es combinada con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en LC-PUFA (como se ha descrito anteriormente), sacárido de galactosa digerible (véase arriba), probióticos (como se describe a continuación), colina (véase abajo) y zinc (véase abajo).

ES 2 286 558 T3

Probióticos

En una forma de realización preferida adicional, el presente método comprende la administración del oligosacárido(s) indigerible(s) descrito(s) anteriormente y un probiótico. Preferiblemente el probiótico es seleccionado del grupo *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Pediococcus*, *Bacillus* y *Streptococcus* y más preferiblemente del grupo que consiste en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Es preferible que el probiótico sea una bacteria no patógena que produzca ácido láctico. La combinación del (de los) presente(s) oligosacárido(s) indigerible(s) y las bacterias probióticas actúa de manera sinérgica.

Colina y zinc

En otra forma de realización preferida, la presente composición incluye zinc y/o colina. Tanto el zinc como la colina estimulan la formación de las membranas del tejido pulmonar sanas, y de ese modo se produce una mejor resistencia a la infección. Las composiciones que incluyen zinc y/o colina pueden ser empleadas ventajosamente en el presente método.

Es preferible que la presente composición contenga entre 5 y 500 mg de colina por 100 gramos de peso en seco de la composición, más preferiblemente entre 20 y 100 mg de colina, incluso más preferiblemente entre 40 y 60 mg de colina. La presente composición preferiblemente contiene entre 1 y 100 mg de zinc por 100 gramos de peso en seco de la composición, más preferiblemente entre 2 y 50 mg de zinc, incluso más preferiblemente entre 10 y 25 mg de zinc.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fórmula para lactantes envasada provista de una etiqueta que indica que se puede utilizar la fórmula de manera adecuada para prevenir la infección del tracto respiratorio por el virus respiratorio sincitial, la fórmula conteniendo por 100 ml de producto final (y por 13,1 g en polvo):

8% del valor energético en proteínas	1,4 g (mezcla de lactosuero y caseína)
45% del valor energético en hidratos de carbono digeribles	7,5 g
47% del valor energético en grasa	3,5 g
transgalactooligosacáridos (TOS)	0,3 g

Ejemplo 2

Fórmula para lactantes envasada según el ejemplo 1, donde el envase está provisto de una etiqueta que indica que se puede utilizar el preparado de manera adecuada para reducir las dificultades de respiración.

Ejemplo 3

Fórmula para lactantes envasada según el ejemplo 1, la cual además contiene por 100 ml de producto final (y por 13,1 g en polvo);

Raftilin HP, (Orafti BE)	0,1 g
<i>Bifidobacterium breve</i> :	1,3 x 10 ⁸ ufc
aceite de atún	0,3 gramos
40% aceite de ácido araquidónico (DSM Food Specialties, Delft, Holanda)	0,3 gramos

Ejemplo 4

Fórmula para lactantes envasada según el ejemplo 3, la cual además contiene por 100 ml de producto final (y por 13,1 g en polvo);

colina	6,5 mg
zinc	2 mg

Ejemplo 5

Fórmula para lactantes envasada según el Ejemplo 1, la cual además contiene la inmunoglobulina con actividad neutralizante del virus respiratorio sincitial como se describe en EP0808173.

Ejemplo 6

Eficacia de los transgalactooligosacáridos en la fórmula para lactantes estándar para la prevención de infecciones del tracto respiratorio en infantes que tienen hasta 1 año de edad

5

Método: Se realizó un ensayo clínico multicéntrico en Italia, incluyendo 7 centros y 56 pediatras. En el momento en que se detuvo la lactancia, se dividieron los infantes en dos grupos. A los infantes en el Grupo A (n=69) se les administró Nutrilon™ 1 o 2 complementado con oligosacáridos a una concentración final de 0,36 g de transgalactooligosacáridos/100 ml (Vivinal-GOS™; Borculo Domo Ingredients, Holanda) y 0,04 g de fructopolisacáridos/100 ml (Raftiline HP™ Orafti, Tienen, Bélgica). Los infantes del grupo de control B (n=82) recibieron el Nutrilon™ 1 o 2 estándar.

10

Nutrilon 1™ contiene el 45% del valor energético en hidratos de carbono; el 8 del valor energético en proteínas y el 47 del valor energético en grasas; aproximadamente el 97% en peso de lactosa basado en el total de hidrato de carbono; 7,3 gramos de lactosa por 100 ml; aproximadamente 54 gramos de lactosa por 100 gramos de peso en seco de la composición completa. Nutrilon 2™ contiene el 47% del valor energético en hidratos de carbono; el 10% del valor energético en proteínas y el 43% del valor energético en grasas; aproximadamente el 96% en peso de lactosa basado en el total de hidrato de carbono; 7,9 gramos de lactosa por 100 ml; aproximadamente 54 gramos de lactosa por 100 gramos de peso en seco de la composición completa.

15

Resultados: La edad de los infantes osciló entre 2 y 9 meses y se siguió el desarrollo de los infantes durante 6 meses. Ningún grupo demostró cualquier diferencia en la ingesta nutricional.

20

En el grupo A un se observó un número total de 32 episodios de infección del tracto respiratorio. En el grupo de control B se observó un número total de 60 episodios de infección del tracto respiratorio. En consecuencia la incidencia de episodios de infección del tracto respiratorio superior resultó ser notablemente inferior ($p < 0,01$) en el grupo A en comparación con el grupo B.

25

Ejemplo 7

30

Sobre

Sobre conteniendo 1 gramo de lactosa y 0,5 gramos de transgalactooligosacáridos, para ser añadido a un líquido nutritivo conteniendo grasa, proteína e hidrato de carbono y diseñado para ser ingerido por pacientes que padecen EPOC o diabetes, dicho sobre estando provisto de una etiqueta que indica que la aportación del contenido del sobre a la nutrición reduce la incidencia del desarrollo de la infección del tracto respiratorio.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende

5 a) un oligosacárido indigerible que contiene galactosa el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa; y

10 b) al menos el 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso en seco total de la composición, dicho sacárido siendo seleccionado del grupo que consiste en galactosa y sacárido digerible de galactosa el cual contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y se selecciona al menos un sacárido terminal del grupo que consiste en galactosa y fucosa.

15 para la fabricación de una composición para prevenir la infección del tracto respiratorio y/o la enfermedad de la infección del tracto respiratorio.

2. Uso según la reivindicación 1, donde la composición comprende

20 a. entre 10 y 60 del valor calórico total en la composición (en %) en lípidos; entre 5 y 50% del valor calórico total en proteínas; y entre 15 y 90% del valor calórico total en hidratos de carbono;

b. entre 40 y 60% en peso de lactosa basado en el peso en seco total de la composición;

25 c. 0,1 a 12 gramos de transgalactooligosacáridos con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 10 por 100 gramos de peso en seco de la composición;

30 d. al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenóico (EPA, n-3), ácido docosahexaenóico (DHA, n-3) y ácido araquidónico (AA, n-6);

y el mamífero es un niño que tiene entre 0 y 10 años.

35 3. Uso según la reivindicación 1, donde el oligosacárido indigerible que contiene galactosa comprende al menos una galactosa terminal y al menos una glucosa terminal.

4. Uso según la reivindicación 3, donde el oligosacárido indigerible que contiene la galactosa es transgalactooligosacárido con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 10.

40 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-4, donde la composición comprende 0,1 a 12 gramos de oligosacárido indigerible conteniendo galactosa por 100 gramos de peso en seco de la composición.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la infección del tracto respiratorio es la infección del virus respiratorio sincitial.

45 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición sirve para la prevención de disnea.

50 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la enfermedad de la infección del tracto respiratorio es bronquiolitis infantil y/o pulmonía pediátrica.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición también comprende un segundo oligosacárido indigerible seleccionado del grupo que consiste en fructooligosacáridos, inulina hidrolizada e inulina.

55 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-9, donde la composición contiene al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenóico (EPA, n-3), ácido docosahexaenóico (DHA, n-3) y ácido araquidónico (AA, n-6).

60 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición adicional comprende bacterias probióticas seleccionadas del grupo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Streptococo*.

65 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-11, donde la composición comprende entre 10 y 60% del valor calórico total en lípidos, entre 5 y 50% del valor calórico total en proteínas y entre 15 y 90% del valor calórico total en hidratos de carbono.

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición también comprende oligosacáridos ácidos.

ES 2 286 558 T3

14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es para un infante con edad entre 0 y 4 años.

5 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición comprende una inmunoglobulina con actividad neutralizante del virus respiratorio sincitial.

16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición es para un paciente que padece síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o diabetes.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65