

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 291**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2006 E 11178047 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2407036**

54 Título: **Método para estimular la integridad de la barrera intestinal después de un nacimiento no natural**

30 Prioridad:

21.10.2005 EP 05023029

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

18.02.2016

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Postbus 1
2700 MA Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**SCHMITT, JOACHIM;
BOEHM, GÜNTHER y
BEERMANN, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 560 291 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

Método para estimular la integridad de la barrera intestinal después de un nacimiento no natural

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a métodos de alimentación y terapias para bebés nacidos por corte cesáreo.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los bebés tienen un intestino inmaduro al nacer. Después del nacimiento, el tracto gastrointestinal neonatal está expuesto a un crecimiento y una maduración rápidos, incluyendo la formación y la maduración de la mucosa y el cierre de las estructuras celulares impermeables intestinales a alérgenos, toxinas y microorganismos patógenos. En la leche humana, varios factores están presentes para mejorar la maduración del intestino.

15 [0003] Una barrera intestinal permeable, inmadura tiene un papel en la adquisición de una inflamación intestinal, infecciones, diarrea, y enfermedades atópicas incluyendo alergias alimentarias. Un intestino con una maduración adecuada, especialmente en combinación con una flora intestinal sana, produce una incidencia reducida de infecciones, un sistema inmunitario reforzado, una incidencia reducida de alergias alimentarias y/o otras enfermedades atópicas, y/o
20 una incidencia reducida de diarrea, estreñimiento y/o inflamación intestinal.

[0004] La permeabilidad intestinal se reduce más rápidamente en bebés alimentados al pecho que en bebés alimentados con fórmulas para bebés. Sin embargo, no siempre se puede realizar la lactancia.

25 [0005] WO2004112509 describe una composición para inducir un modelo de maduración de barrera intestinal similar al modelo observado con la lactancia y capaz de mejorar la maduración de la barrera intestinal, por ejemplo durante el estrés neonatal.

30 [0006] WO2005122790 describe un método para estimular la integridad de la barrera en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una composición que comprende: ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA), y al menos dos oligosacáridos diferentes.

[0007] EP1549158 describe composiciones de fórmula para lactantes que comprenden 3.2 mg/l a 15.4 mg/l de CMP; 1.8 mg/l a 11.0 mg/l de UMP; 1.8 mg/l a 8.0 mg/l de GMP; 0.1 mg/l a 2.2 mg/l de IMP; y 2.5 mg/l a 13.2 mg/l de AMP.

35 [0008] WO03043445 describe alimentos para bebés procesados que son formulados con a) aceites, b) nucleótidos, c) aceites y nucleótidos.

[0009] Natren® produce el producto probiótico Life Start® que está diseñado específicamente para bebés y es adecuado para bebés nacidos por corte cesáreo. Life Start® está hecho con *Bifidobacterium infants*. Como el producto Life Start® contiene sólo una sola especie de *Bifidobacteria*, los beneficios para el bebé serán muy limitados.

40 [0010] WO 2004/032651 describe composiciones de fórmula infantil que comprenden nucleótidos. Más específicamente, se refiere a una fórmula para bebés prematuros o bebés con bajo peso al nacer que contiene nucleótidos a niveles adecuados para la alimentación de bebés prematuros.

[0011] EP1634599 describe una composición nutricional o farmacéutica con una relación en peso de caseína a suero de leche de 1: 1 a 1: 2,4 para la reducción de, entre otros, los riesgos inherentes a la alimentación con fórmula infantil dominada por suero de leche.

50 [0012] Lanberau et al Arch. Dis. Child. 2004; 89: 993-997 investiga el efecto del corte cesáreo en síntomas gastrointestinales, dermatitis atópica y sensibilización a alérgenos nutricionales en bebés.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] Los presentes inventores han descubierto que los bebés nacidos por corte cesáreo tienen una flora intestinal diferente a la flora intestinal de bebés nacidos por vía vaginal. Particularmente, los bebés nacidos por corte cesáreo tienen un nivel reducido de colonización intestinal por *Bifidobacteria* y tienen una flora intestinal de *Bifidobacterium* menos diversa, con respecto a las especies, que los bebés nacidos por vía vaginal, particularmente sin *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infants* y *Bifidobacterium bifidum*. Se descubrió además que la flora intestinal de bebés nacidos por corte cesáreo tienen un contenido inferior de *Bifidobacteria* en comparación con la flora

intestinal de bebés nacidos vaginalmente. Se descubrió también que la flora intestinal de bebés nacidos por corte cesáreo tiene un alto contenido de *Escherichia coli* (indeseable) 6 semanas después del nacimiento.

5 [0014] Una flora gastrointestinal sana y totalmente desarrollada tiene efectos fisiológicos importantes. Un aspecto importante es que reduce la incidencia de infecciones (gastrointestinales). Como los bebés nacidos por corte cesáreo carecen de una flora sana, la prevención de la infección es particularmente importante para estos bebés. Estos bebés han nacido normalmente en un entorno hospitalario, que representa un riesgo de infección patógena debido a la incidencia de bacterias nosocomiales. Además, el mal desarrollo de una flora intestinal sana produce una colonización más rápida de bacterias patógenas en comparación con una situación donde el tracto intestinal de los bebés es inoculado por bacterias maternas originadas desde la vagina de la madre y la flora fecal. Para prevenir la translocación bacteriana o translocación de toxinas bacterianas (eno- o exo) a través de la barrera intestinal de estos patógenos (nosocomiales), es de máxima importancia mejorar y/o acelerar la maduración intestinal de bebés nacidos por corte cesáreo. Una mejora de la maduración de la barrera intestinal y/o integridad de la barrera en bebés nacidos por corte cesáreo reduce también la incidencia de inflamación intestinal, alergia alimentaria y/u otras enfermedades atópicas.

15 [0015] Los inventores han reconocido que la función de la barrera en bebés nacidos por corte cesáreo está dañada y han descubierto que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) y los nucleótidos mejoran la maduración y la integridad de la barrera intestinal, y/o tienen un efecto antiinflamatorio en bebés nacidos por corte cesáreo. Los LC-PUFA promueven también la adhesión de ácido láctico para la producción de bacterias en superficies mucosales. En consecuencia, la presente invención concierne el uso de composiciones que comprenden LC-PUFA y nucleótidos destinados particularmente a a) reducir la incidencia de infecciones mediante el aumento de la integridad y/o maduración de la barrera intestinal, b) reducir la incidencia de alergias (alimentarias) y/o de enfermedades atópicas mediante el aumento de integridad y/o maduración de la barrera intestinal, c) reducir o disminuir los procesos inflamatorios intestinales que en caso contrario, aumentarían más la permeabilidad de la barrera intestinal, y/o d) mejorar la flora mediante el aumento de la colonización de ácido láctico para la producción de bacterias en superficies mucosales en bebés nacidos por corte cesáreo.

20 [0016] En otro aspecto, la presente invención puede ser aplicada de manera adecuada mediante la incorporación de los presentes ingredientes activos en una composición nutritiva. Tal composición puede ser administrada al bebé sin que suponga una carga pesada para el bebé nacido por corte cesáreo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

35 [0017] La presente invención proporciona el uso de una composición que comprende (i) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) seleccionado del grupo consistente en ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico; y (ii) al menos uno seleccionado del grupo que consiste en (a) nucleótidos y (b) nucleótido precursor seleccionado del grupo consistente en nucleósidos, bases de purina, bases de piridina, ribosa y desoxirribosa, dicha composición comprende al menos un *Bifidobacterium* seleccionado del grupo consistente en *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. catenulatum* y *B. longum*, y que comprende además galacto-oligosacáridos y / o fructooligosacáridos, para su uso en un método para estimular el desarrollo de una flora intestinal saludable en un bebé nacido por corte cesáreo.

Corte cesáreo

45 [0018] Un corte cesáreo (corte c) es un procedimiento quirúrgico en el que un bebé nace pasando a través de una incisión hecha en la pared abdominal de la madre, y luego a través de la pared del útero. Normalmente se realiza un corte cesáreo cuando es más seguro para la madre o el bebé que un parto vaginal. Otras veces, una mujer elige una operación por corte cesáreo en vez de dar a luz a su bebé de forma vaginal.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

50 [0019] A lo largo de esta descripción, se menciona la composición como se usa en el método según la presente invención como la "presente composición". La presente composición comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Los LC-PUFA son ácidos grasos en los que la cadena acílica tiene una longitud de 20 a 24 átomos de carbono (preferiblemente de 20 o 22 átomos de carbono) y donde la cadena acílica comprende al menos dos enlaces insaturados entre dichos átomos de carbono en la cadena acílica. La presente composición comprende al menos un LC-PUFA seleccionado del grupo consistente en ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n3), ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n3), ácido araquidónico (ARA, 20:4 n6). Se descubrió que el EPA, DHA y ARA reducen eficazmente la permeabilidad de las estructuras celulares impermeables intestinales (ver ejemplo 2). La permeabilidad de las estructuras celulares impermeables intestinales reduce la incidencia de infección y/o reduce el paso de alérgenos y/o reduce el paso de (endo o exo) toxinas bacterianas. Por ello, la incorporación de EPA, DHA y/o ARA en la presente composición, mejora la integridad de la barrera intestinal, lo cual es extremadamente importante para bebés nacidos por

corte cesáreo ya que estos bebés tienen una flora intestinal menos desarrollada y por lo tanto una barrera intestinal de maduración más lenta. Los LC-PUFA tienen también efectos antiinflamatorios y promueven la adhesión de ácido láctico para la producción de bacterias en superficies mucosales, estimulando así el desarrollo de una flora sana, los cuales resultan más apropiados para un uso en bebés nacidos por corte cesáreo.

5

[0020] Como una concentración baja de ARA, DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz para la reducción de la permeabilidad de las estructuras celulares impermeables intestinales, el contenido de LC-PUFA en la presente composición, es decir preferiblemente una composición nutritiva, no excede preferiblemente el 15 % en peso del contenido de grasa total, preferiblemente no excede el 10% en peso, incluso más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0.1 % en peso, preferiblemente al menos 0.25 % en peso, más preferiblemente al menos 0.5 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.75 % en peso de LC-PUFA del contenido de grasa total. Por la misma razón, el contenido de EPA preferiblemente no excede el 5 % en peso de grasa total, más preferiblemente no excede el 1 % en peso, pero es preferiblemente de al menos 0.025 % en peso, más preferiblemente al menos 0.05 % en peso de grasa total. El Contenido de DHA no excede preferiblemente el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 1 % en peso, pero tiene al menos 0.1 % en peso de grasa total. Como el ARA resultó ser particularmente eficaz para reducir la permeabilidad de las estructuras celulares impermeables intestinales, la presente composición comprende cantidades relativamente altas, preferiblemente de al menos 0.1 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.25 % en peso, más preferiblemente al menos de 0.35 % en peso de ARA de la grasa total. El Contenido de ARA preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede 1 % en peso de grasa total. Cuando la presente composición enteral comprende ARA, el EPA y DHA son añadidos de forma apropiada para equilibrar la acción de ARA, por ejemplo reducir la potencial acción proinflamatoria de metabolitos del ARA. Un exceso de metabolitos del ARA pueden producir una inflamación. Por este motivo, la presente composición comprende preferiblemente ARA, EPA y DHA, donde la proporción en peso de ARA/DHA es preferiblemente superior a 0.25, preferiblemente superior a 0.5, incluso más preferiblemente superior a 1. La proporción ARA/DHA es preferiblemente inferior a 25, más preferiblemente inferior a 15. La proporción en peso de ARA/EPA se sitúa preferiblemente entre 1 y 100, más preferiblemente entre 5 y 20.

[0021] Para imitar al máximo la leche materna y reducir los efectos secundarios de altas dosificaciones de LC- PUFA, en la presente composición el contenido de LC-PUFA, no excede preferiblemente el 3 % en peso del contenido de grasa total. El contenido de LC-PUFA (omega 3) n3 es preferiblemente inferior al 1 % en peso del contenido de grasa total. Preferiblemente el contenido de LC-PUFA (omega 6) n6 es preferiblemente inferior al 2 % en peso del contenido de grasa total. El contenido de ARA es preferiblemente inferior al 1 % en peso del contenido de grasa total. La proporción en peso de EPA/DHA es de preferiblemente 1 o inferior.

[0022] Los LC-PUFA pueden estar provistos en forma de ácidos grasos libres, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, fosfolípidos, o como una mezcla de uno de más de los mencionados anteriormente, preferiblemente en forma de triglicéridos. La presente composición comprende preferiblemente al menos un elemento de ARA y DHA en forma de fosfolípidos.

40 Nucleótidos

[0023] La presente composición comprende nucleótidos y/o precursores de nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en nucleósido, base de purina, base de piridina, ribosa y deoxiribosa. Más preferiblemente la composición comprende un nucleótido. El nucleótido está preferiblemente en forma de monofosfato, difosfato o trifosfato, más preferiblemente un nucleótido monofosfato. El nucleótido preferiblemente es un ribonucleótido o un desoxirribonucleótido, más preferiblemente un ribonucleótido. Los nucleótidos pueden ser monoméricos, diméricos o poliméricos (incluyendo ARN y ADN). Los nucleótidos están presentes preferiblemente en forma de ácido libre o en forma de sal, más preferiblemente sal monosódica. La incorporación de nucleótidos en la presente composición mejora la integridad y/o maduración de la barrera intestinal, que es de gran importancia para bebés nacidos por cesárea ya que estos bebés tienen una flora intestinal menos desarrollada y en consecuencia una barrera intestinal de maduración más lenta. Preferiblemente, la composición comprende una o más formas seleccionadas del grupo consistente en citidina 5'-monofosfato (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanosina 5'-monofosfato (GMP), e inosina 5'-monofosfato (IMP) y/o sales de estos, en particular sales monosódicas de estos, más preferiblemente al menos 3 formas seleccionadas del grupo consistente en CMP, UMP, AMP, GMP e IMP y/o sales de estos, en particular sales monosódicas de estos. Una gran diversidad de nucleótidos puede mejorar también la integridad de la barrera.

[0024] Preferiblemente la composición comprende de 5 a 100 mg, más preferiblemente de 5 a 50 mg, más preferiblemente de 10 a 25 mg de nucleótidos por 100 gramos de peso en seco de la presente composición. Los nucleótidos estimulan también el sistema inmunitario aumentando así la protección contra una carga elevada de patógenos intestinales tales como *E. coli*.

60

5 [0025] Preferiblemente la presente composición comprende de 1 a 20 mg, más preferiblemente de 3 a 12.5 mg de CMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la composición comprende 1 a 20 mg, más preferiblemente 2 a 9 mg de UMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la presente composición comprende de 0.5 a 15 mg, más preferiblemente de 1.5 a 8 mg de AMP por 100 g de peso en seco de la presente composición. Preferiblemente la composición comprende de 0.2 a 10 mg, más preferiblemente de 0.6 a 3 mg de GMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la presente composición comprende de 0.5 a 10 mg, más preferiblemente de 1.3 a 5 mg de IMP por 100 g de peso seco de la composición.

10 [0026] La presente composición comprende ambos (i) LC-PUFA seleccionados del grupo consistente en ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico; y (ii) nucleótido y/o precursor del nucleótido seleccionados del grupo consistente en nucleósidos, bases de purina, bases de piridina, ribosa y deoxiribosa, ya que una combinación de estos componentes mejora de forma imprevista la función de barrera del intestino, el sistema inmunitario y/o la flora intestinal, por ejemplo se concibe un efecto sinérgico.

15 Oligosacáridos no digeribles

20 [0027] La presente composición comprende oligosacáridos no digeribles fermentados en ácidos orgánicos (preferiblemente ácido láctico, butirato, propionato y/o acetato) que estimulan el crecimiento del ácido láctico intestinal para la producción de bacterias (referidas a continuación como "sacáridos no digeribles"). Preferiblemente se estimula el crecimiento de *Bifidobacteria* y/o *Lactobacilli*. Un aumento de *Bifidobacteria* y/o *Lactobacilli* estimula la formación de una flora intestinal sana. Además, los ácidos orgánicos formados estimulan la producción de mucosa y por lo tanto reducen también la permeabilidad de la barrera intestinal en bebés nacidos por cesárea (ver ejemplo 3, más abajo). Los oligosacáridos no digeribles mejoran también la eficacia de los LC-PUFA y nucleótidos en la presente composición, en la medida en que una coadministración de los oligosacáridos no digeribles con los LC-PUFA y nucleótidos produce un retraso en la absorción de los LC-PUFA y nucleótidos en el intestino delgado, prolongando y/o aumentando así los efectos de los LC-PUFA y nucleótidos en el colon. De manera ventajosa, la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles preferiblemente con un grado de polimerización (DP) de 2 a 250, más preferiblemente de 2 a 100, más preferiblemente de 2 a 10.

30 [0028] La presente composición contiene preferiblemente un oligosacárido no digerible con un grado de polimerización (DP) inferior a 60, más preferiblemente inferior a 40, incluso más preferiblemente inferior a 20, más preferiblemente inferior a 10. Los oligosacáridos no digeribles de cadena corta proveen una producción mejorada de lactato y/o acetato, para la estimulación de la integridad de la barrera en el bebé nacido por corte cesáreo. Los oligosacáridos no digeribles preferiblemente no son digeridos o sólo parcialmente digeridos en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) y son fermentados por la flora intestinal humana. Por ejemplo, la sacarosa, lactosa, maltosa y las maltodextrinas son consideradas digeribles.

40 [0029] La presente composición comprende al menos galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalacto-oligosacáridos) y/o fructo-oligosacáridos, incluso más preferiblemente galacto-oligosacáridos y/o inulina, más preferiblemente transgalacto-oligosacáridos.

45 [0030] El oligosacárido no digerible presente es seleccionado del grupo consistente en galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos (por ejemplo inulina). Preferiblemente al menos el 50 % en peso de los oligosacáridos no digeribles presentes tienen un grado de polimerización de 2 a 60. En una forma de realización particular preferida la presente composición comprende al menos galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Los galacto-oligosacáridos comprenden preferiblemente sacáridos con un DP de 2 a 10. Los fructo-oligosacáridos comprenden preferiblemente sacáridos con un DP de 2 a 60. Preferiblemente, el galacto-oligosacárido comprende enlaces beta, como es el caso de los oligosacáridos de la leche humana.

50 [0031] En una forma de realización preferida la presente composición comprende además oligosacáridos de ácido galacturónico. Los oligosacáridos de ácido galacturónico de la invención reducen de manera ventajosa la adhesión de microorganismos patógenos en las células intestinales epiteliales, reduciendo así la colonización de bacterias patógenas (nosocomiales) en el colon del bebé nacido por cesárea. Además, los oligosacáridos de ácido galacturónico de la presente invención estimulan la formación de una flora intestinal saludable y son fermentados, dando como resultado una producción de ácidos orgánicos intestinales y una reducción del pH intestinal, que inhibe el crecimiento de bacterias patógenas (nosocomiales). La coadministración de oligosacáridos de ácido galacturónico mejora también así la protección del bebé nacido por cesárea frente a infecciones debidas a la función de barrera poco desarrollada y/o a la flora bacteriana intestinal poco desarrollada.

60 [0032] El término oligosacárido de ácido galacturónico tal como se utiliza en la presente invención se refiere preferiblemente a un oligosacárido donde al menos el 50% de las unidades monosacáridas presentes en el oligosacárido

- son ácido galacturónico. La presente composición comprende preferiblemente un oligosacárido de ácido galacturónico con un DP entre 2 y 250, preferiblemente entre 2 y 50, más preferiblemente entre 2 y 20. Los oligosacáridos de ácido galacturónico usados en la invención son obtenidos preferiblemente a partir de pectina, pectato, y/o ácido poligalacturónico. El oligosacárido de ácido galacturónico es preferiblemente derivado de la pectina. Preferiblemente el oligosacárido de pectina es preparado por hidrólisis y/o beta-eliminación de pectina de fruta y/o pectina vegetal, más preferiblemente de pectina de manzana, de cítricos y/o de remolacha azucarera, más preferiblemente la pectina de manzana, de cítricos y/o de remolacha azucarera ha sido tratada por al menos una liasa. Preferiblemente el lisado de pectina y/o el oligosacárido de ácido galacturónico son preparados mediante producción bacteriana.
- 5
- 10 [0033] En una forma de realización preferida, al menos una de las unidades de ácido hexurónico terminal del oligosacárido de ácido galacturónico tiene un doble enlace, es decir preferiblemente situado entre la posición C₄ y C₅ de la unidad de ácido hexurónico final. El doble enlace protege eficazmente contra la fijación de bacterias patógenas en células epiteliales intestinales. Esto es adecuado para bebés nacidos por corte cesáreo. Preferiblemente al menos el 5%, más preferiblemente al menos el 10%, incluso más preferiblemente al menos el 25% de las unidades de ácido hexurónico finales del oligosacárido de ácido galacturónico es una unidad de ácido hexurónico insaturada. Como cada oligosacárido de ácido individual comprende preferiblemente sólo una unidad de ácido hexurónico final insaturada, preferiblemente menos del 50% de las unidades de ácido hexurónico finales es una unidad de ácido hexurónico insaturado (es decir que comprende un doble enlace).
- 15
- 20 [0034] La presente composición comprende preferiblemente entre 0.01 y 10 gramos de oligosacáridos de ácido galacturónico con un DP de 2 a 250 por 100 gramos de peso en seco de la composición, más preferiblemente entre 0.05 y 6 gramos, incluso más preferiblemente de 0.2 a 2 gramos. Preferiblemente la presente composición comprende entre 0.01 y 10 gramos de oligosacáridos de ácido galacturónico con un DP de 2 a 25 por 100 gramos de peso en seco de la composición nutritiva, más preferiblemente entre 0.05 y 6 gramos, incluso más preferiblemente de 0.2 a 2 gramos. Los oligosacáridos de ácido galacturónico de cadena corta son más efectivos y/o más adecuados para su inclusión en la presente composición.
- 25
- [0035] Preferiblemente, la composición comprende (i) galacto-oligosacáridos, (ii) fructo-oligosacáridos y (iii) oligosacáridos de ácido galacturónico. Esta combinación es particularmente adecuada para proteger a los bebés nacidos por cesárea ya que provee una estimulación óptima de los *Bifidobacteria* y/o *Lactobacilli* y reduce la adherencia de organismos patógenos y la colonización por y/o la adherencia de bacterias patógenas potenciales tales como *E. coli*.
- 30
- Bacterias de producción de ácido láctico
- 35 [0036] La presente composición comprende bacterias de producción de ácido láctico, ya sean vivas o muertas. Las bacterias muertas por ejemplo pueden ser preparadas mediante la inactivación de bacterias vivas por tratamiento térmico y/o sonicación. Las bacterias de ácido láctico vivas son incorporadas de manera ventajosa para estimular la colonización rápida del tracto intestinal del bebé. Las bacterias de producción de ácido láctico están provistas preferiblemente como un monocultivo o como un cultivo mixto de microorganismos vivos. La presente composición comprende preferiblemente 10² a 10¹³ unidades de formación de colonias (ufc) de bacterias de producción de ácido láctico por gramo de peso en seco de la presente composición, preferiblemente 10² a 10¹² ufc, más preferiblemente de 10⁵ a 10¹⁰ ufc, más preferiblemente de 10⁴ a 5x10⁹ ufc.
- 40
- 45 [0037] La presente composición comprend al menos una *Bifidobacterium* seleccionada del grupo consistente en *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum*, incluso más preferiblemente al menos un *Bifidobacterium* seleccionado del grupo consistente en *B. breve* y *B. longum*, más preferiblemente *B. breve*. Preferiblemente la composición comprende al menos dos especies, subespecies o cepas de *Bifidobacterium* diferentes. La presente composición comprende preferiblemente al menos uno, más preferiblemente al menos dos, incluso más preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cuatro especies de *Bifidobacterium* diferentes. La presente composición comprende preferiblemente al menos uno, más preferiblemente al menos dos, incluso más preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cuatro cepas diferentes de *Bifidobacterium*. Las combinaciones mencionadas anteriormente suelen tener como objetivo aumentar la diversidad y/o la cantidad de microorganismos en el intestino del bebé nacido por corte cesáreo. Esto afecta de manera beneficiosa al bebé, aportando varios beneficios para la salud.
- 50
- 55 [0038] Preferiblemente la presente composición contiene además un *Lactobacillus* seleccionado del grupo consistente en *L. casei*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. zeae*, *L. fermentum* y *L. plantarum*, más preferiblemente *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. fermentum* y más preferiblemente *L. paracasei*. Incluso más preferiblemente la presente composición comprende *Bifidobacterium breve* y/o *Lactobacillus paracasei*, debido a la reducción del crecimiento de estas bacterias en el intestino de bebés nacidos por corte cesáreo. La biodiversidad incrementada adicional tendrá un efecto estimulador sobre la salud del recién nacido por corte cesáreo.
- 60

Fórmula

5 [0039] La presente composición preferiblemente es administrada enteralmente, más preferiblemente oralmente. La presente composición es preferiblemente una fórmula para bebés. La presente composición preferiblemente es una fórmula sintética, preparada mediante la adición de ingredientes diferentes. La presente composición no es una leche de mamíferos producida naturalmente (no tratada), por ejemplo no es leche materna. La presente composición puede ser usada de manera ventajosa como una alimentación completa para bebés. La presente composición comprende preferiblemente lípidos, proteínas y carbohidratos y es administrada preferiblemente en forma de alimento líquido. El término "alimento líquido" como se usa en la presente invención incluye alimentos secos (por ejemplo polvos) que son acompañados por instrucciones para mezclar dicha mezcla de alimentos secos con un líquido adecuado (por ejemplo agua).

15 [0040] La presente composición provee preferiblemente una alimentación al lactante, y comprende un componente lipídico, un componente proteico y un componente de carbohidratos. El componente lipídico provee preferiblemente 5 a 50% de las calorías totales, el componente proteico provee preferiblemente 5 a 50% de las calorías totales, y el componente carbohidrato provee preferiblemente 15 a 90% de las calorías totales. La presente composición es utilizada preferiblemente como una fórmula para bebés, donde el componente lipídico provee 35 a 50% de las calorías totales, el componente proteico provee 7.5 a 12.5% de las calorías totales, y el componente de carbohidratos provee 40 a 55% de las calorías totales. Para calcular el % de calorías totales para el componente proteico, se debe considerar la cantidad total de energía provista por las proteínas, péptidos y aminoácidos.

25 [0041] Preferiblemente el componente lipídico comprende una combinación de al menos un lípido seleccionado del grupo consistente en lípidos vegetales y lípidos animales y al menos un aceite seleccionado del grupo consistente en aceite de pescado, animal, vegetal, de algas, fúngico y bacteriano. Preferiblemente, el lípido comprende al menos 12 mg/100 kcal de ácido α -linolénico (ALA). Preferiblemente la composición lipídica tiene una proporción p/p de ácido linoléico (LA) y ALA entre 5 y 15, más preferiblemente de 5 a 10. Preferiblemente la cantidad de ácidos grasos trans es inferior al 4 % en peso en base a los lípidos totales. Un contenido elevado de ácidos grasos trans supone un riesgo para la barrera intestinal.

30 [0042] El componente proteico usado en la presente composición comprende preferiblemente al menos un componente seleccionado del grupo consistente en proteínas animales no humanas (tales como proteínas de leche, proteínas de carne y proteínas de huevo), proteínas vegetales (tales como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz, proteína de patata y proteínas de guisante), aminoácidos libres y mezclas de estos. Particularmente se prefiere la fuente de nitrógeno proveniente de la leche de vaca, particularmente proteínas de la proteína de leche de vaca como la caseína y proteínas de lactosuero. Preferiblemente el componente proteico comprende proteínas intactas, más preferiblemente proteínas de lactosuero bovino intactas y/o proteínas de caseína bovina intactas. Como la presente composición es usada de manera adecuada para reducir la reacción alérgica en un bebé, la proteína de la fórmula para bebés es seleccionada preferiblemente del grupo consistente en proteínas de leche hidrolizadas (por ejemplo caseína hidrolizada y/o proteína de lactosuero hidrolizado), proteína vegetal y/o aminoácidos. El uso de estas proteínas hidrolizadas también reduce las reacciones alérgicas del bebé. El uso de estas proteínas hidrolizadas mejora de manera ventajosa la absorción del componente proteico dietético por el intestino inmaduro de los bebés nacidos por cesárea.

45 [0043] Preferiblemente la composición comprende carbohidratos digeribles. Los carbohidratos digeribles usados en la presente composición son seleccionados preferiblemente del grupo consistente en sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, almidón y maltodextrinas, y mezclas de estos, más preferiblemente lactosa.

50 [0044] Las irregularidades intestinales (por ejemplo heces duras, volumen de heces insuficiente, diarrea) son un problema importante en muchos bebés, incluyendo especialmente los bebés nacidos por cesárea. Se descubrió que los problemas de heces podían ser reducidos por administración de los LC-PUFA presentes en un alimento líquido. La presente composición tiene preferiblemente una osmolalidad entre 50 y 500 mOsm/kg, más preferiblemente entre 100 y 400 mOsm/kg. Según lo anterior, también es importante que los alimentos líquidos no presenten una densidad calórica excesiva, aunque sigan aportando las calorías suficientes para alimentar al sujeto. Así, la alimentación líquida tiene preferiblemente una densidad calórica entre 0.1 y 2.5 kcal/ml, incluso más preferiblemente una densidad calórica entre 0.5 y 1.5 kcal/ml, más preferiblemente entre 0.6 y 0.8 kcal/ml.

Aplicación

60 [0045] La presente invención proporciona una composición para su uso como se define en la reivindicación 1.

[0046] La presente composición se administra preferiblemente al bebé nacido por corte cesáreo en el primer año de vida, preferiblemente durante los 3 meses después del nacimiento, incluso más preferiblemente dos semanas después del nacimiento, incluso más preferiblemente en un periodo de 100 horas, más preferiblemente de 72 horas, más preferiblemente de 48 horas después del nacimiento

[0047] La presente composición para su uso como se define en la reivindicación 1 preferiblemente comprende los pasos de a) mezclar (i) un líquido nutricional o farmacéuticamente aceptable; y (ii) una composición seca, en la que la composición seca (ii) comprende LC-PUFA y nucleótidos; y la etapa b) administrar la composición obtenida en la etapa a) a un bebé nacido por corte cesáreo.

[0048] La administración de una composición que incluye LC-PUFA y nucleótidos produce una translocación reducida de microorganismos patógenos (nosocomiales), tales como *Escherichia coli*, otras especies Gram negativas pertenecientes al género de *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Acinetobacter* y especies Gram positivas como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, y *Clostridium*, virus y/u hongos, preferiblemente *Escherichia coli* (*E. coli*). Por lo tanto, la presente composición es usada preferiblemente en un método para tratar y/o prevenir una infección y/o diarrea en bebés nacidos por corte cesáreo, dicho método comprende la administración de la presente composición a un bebé nacido por corte cesáreo. En una forma de realización preferida la presente composición es usada para el tratamiento y/o prevención de una infección causada por *Escherichia coli*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y/o *Pseudomonas*, más preferiblemente *E. coli*.

[0049] La administración de la presente composición que incluye LC-PUFA y nucleótidos y/o precursores de nucleótido produce una translocación reducida de alérgenos a través de la barrera intestinal. Por lo tanto, la presente composición es usada preferiblemente en un método para tratar o prevenir alergias, preferiblemente la alergia alimentaria, eczema atópico (por ejemplo la dermatitis atópica), asma, rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica en bebés nacidos por corte cesáreo, dicho método comprendiendo la administración de dicha composición a un bebé nacido por corte cesáreo. Preferiblemente la presente composición es usada para el tratamiento y/o prevención de una dermatitis atópica.

[0050] Además, la administración de la presente composición fortalece el sistema inmunitario. Por lo tanto, la presente composición que incluye LC-PUFA y nucleótidos y/o precursores de nucleótido es usada ventajosamente en un método de tratamiento y/o prevención de infecciones sistémicas y/o de inflamación en bebés nacidos por corte cesáreo. En un método preferido, la presente composición es usada para el tratamiento y/o la prevención de enterocolitis necrotizante.

[0051] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo “comprender” y sus conjugaciones son usados en su sentido no limitativo para indicar que los elementos después de la palabra están incluidos, pero los elementos no mencionados específicamente no son excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido “un” no excluye la posibilidad de que esté presente más de un elemento, a menos que el contexto claramente requiera que haya uno y sólo uno de los elementos. Así el artículo indefinido “un” significa normalmente “al menos uno”.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Caracterización molecular de la microbiota intestinal en bebés nacidos por parto vaginal vs. cesárea

[0052] En el presente estudio, la influencia de la forma de parto (parto por cesárea versus parto vaginal) sobre la composición microbiana intestinal el tercer día de vida fue estudiada usando una amplificación por PCR con cebadores específicos de especies para diez especies de *Bifidobacterium*, tres especies *Ruminococcus* y una especie *Bacteroides*.

[0053] El ADN microbiano fue extraído y analizado según Favier et al, Environ Microbiol 2002; 68:219- 226 y Satokari et al, Appl Environ Microbiol 2001; 67:504-513; Satokari et al System Appl Microbiol 2003; 26:572-584.

[0054] Los resultados de las *Bifidobacterium* y otras especies detectadas en muestras fecales de 21 recién nacidos después de un parto por cesárea obtenidos el tercer día de vida aparecen en la tabla 1. La tabla 2 muestra las *Bifidobacterium* y otras especies detectadas en muestras fecales de 21 recién nacidos después de un parto vaginal obtenidas el tercer día de vida. No se observó ninguna señal específica para las especies *B. dentium*, *B. angulatum*, *B. lactis*, *Ruminococcus bromii*, *Ruminococcus callidus* y *Ruminococcus obeum* en las heces de bebés nacidos por cesárea así como en las heces de bebés nacidos por parto vaginal.

Tabla 1: Bebés nacidos por cesárea

RECIÉN NACIDO	<i>B. breve</i>	<i>B. infantis</i>	<i>B. bifidum</i>	grupo <i>B. catenulatum</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. gallicum</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	++	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	++	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) = sin amplificación; (+/-) = amplificación débil; (+) = amplificación positiva;
 (++) = amplificación fuerte

5 [0055] Podemos concluir que la flora microbiana de un bebé nacido por cesárea es diferente a la de un bebé nacido por la vía vaginal. No sólo la cantidad de bifidobacterias y otras especies es cuantitativamente muy inferior, también a un nivel de especies la flora de bebés nacidos por cesárea es menos diversa. Debido a que el *Bifidobacterium* es el género dominante en la flora del bebé, estos resultados son generalizados en menos bacterias intestinales y menos flora intestinal diversa en bebés nacidos por cesárea, dejando el intestino más expuesto a una colonización por patógenos (nocosomiales).

10 [0056] Estos resultados son indicativos del uso apropiado de la composición y del método según la presente invención, por ejemplo un método de alimentación de bebés nacidos por cesárea para reducir los efectos de los patógenos intestinales y estimular una flora intestinal sana y consecuentemente prevenir la infección, estimular un sistema inmunitario sano y la maduración intestinal, en particular en bebés nacidos por corte cesáreo.

Tabla 2: Bebés nacidos por vía vaginal

RECIÉN NACIDO	<i>B. breve</i>	<i>B. infantis</i>	<i>B. bifidum</i>	grupo <i>B. catenulatum</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. gallicum</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
1a	-	+	-	-	-	++	-	-
2a	+/-	-	++	++	-	++	-	-
3a	-	-	-	+	-	-	-	-
4a	+/-	-	-	++	+	+	-	-
5a	+/-	-	++	++	-	++	++	-
6a	-	-	+/-	++	-	++	-	-
7a		-	+/-	++	++	-	-	-
8a	++	++	-	+	++	-	-	-
9a	-	-	-	+	++	+	-	-
10a	++	-	-	+	+	-	-	-
11a	++	-	++	++	-	++	-	+
12a	+	+	+	+	-	++	-	+
13a	+/-	-	-	+	-	+	-	-
16a	-	-	-	++	-	+	-	-
17a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
18a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
19a	+	-	-	+	-	+	-	-
20a	-	-	-	+	-	+	-	-
21a	-	-	-	+	++	+	-	-
22a	-	+	-	++	-	+	-	-
23a	+	-	++	++	-	+	-	-

(-) = sin amplificación; (+/-)= amplificación débil; (+) = amplificación positiva; (++) = amplificación fuerte.

15 **Ejemplo 2: Efecto de LC-PUFA sobre la integridad de la barrera**

20 [0057] 5 Monocapas (MC) de líneas celulares epiteliales intestinales T84 fueron incubadas en el compartimiento luminal con 100 µM de ácidos grasos ARA poliinsaturados diferentes (ácido araquidónico; ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), DHA (ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), EPA (ácido eicosapentanoico) o ácido palmítico (Palm) de control (C 16:0) (Sigma, St. Luis, EEUU) durante 0, 24, 48 y 72 horas. La función de la barrera epitelial fue determinada midiendo la resistencia transepitelial (TER, Ω.cm²) por un medidor de voltios-ohmios epitelial (EVOM; World Precision Instruments, Alemania) y permeabilidad al dextrano 4kD FITC (marcador de permeabilidad paracelular, Sigma, EEUU).

[0058] Los resultados del efecto de los ácidos grasos (100 μ M) sobre la integridad de la barrera espontánea después de 72 horas de incubación aparecen en la tabla 3. La tabla 3 muestra que los LC-PUFA ARA, EPA y DHA reducen el flujo molecular y mejoran la resistencia epitelial. Por el contrario, el ácido palmítico de control tiene los efectos opuestos, es decir que compromete la integridad de la barrera. Estos resultados son indicativos del uso apropiado de EPA, DHA y ARA, y particularmente ARA en la composición según la presente invención y para el uso en un método según la presente invención, por ejemplo en un método para mejorar la integridad de la barrera de bebés nacidos por corte cesáreo. El ácido gamma-linolénico (GLA) muestra también un efecto positivo sobre la resistencia de la integridad de la barrera basal y el flujo.

Tabla 3

Ingrediente (LC-PUFA)	Flujo	Resistencia (TER)
Control	79	1090
Acido palmítico	161	831
DHA	72	1574
ARA	28	1816
EPA	65	1493

Ejemplo 3: Efecto de LC-PUFA sobre la ruptura de la barrera mediada por IL-4

[0059] Las monocapas (MC) de líneas celulares epiteliales intestinales T84 fueron incubadas en presencia de IL-4 (2 ng/ml, compartimiento serosal, Sigma, EEUU) con o sin ácidos grasos poliinsaturados ARA, DHA, GLA, EPA o ácido palmítico de control (10 μ M o 100 μ M, compartimiento mucosal, Sigma, St. Louis, EEUU). Las células fueron preincubadas con ARA, DHA, EPA, o ácido palmítico durante 48 horas antes de la incubación con IL-4. La coincubación de PUFA y ácido palmítico con IL-4 siguió durante 48 horas más, mientras que el medio de cultivo y aditivos fueron cambiados cada 24 horas. La función de la barrera epitelial fue determinada midiendo la resistencia transepitelial (TER) y la permeabilidad tal como se ha descrito en el ejemplo 2.

[0060] Los resultados del efecto de ARA, DHA, EPA y ácido palmítico (100 μ M) sobre la ruptura de la barrera mediada por IL-4 están indicados en la tabla 4. La tabla 4 muestra que los LC-PUFA ARA, DHA y EPA inhiben el flujo incrementado causado por IL-4. Por el contrario, el ácido palmítico posee un efecto perjudicial y de ruptura de la barrera reducida en comparación con el control. Estos resultados son indicativos del uso apropiado de ARA, DHA, y EPA en formulaciones de nutrición para bebés y clínicas para prevenir o reducir la ruptura de la barrera mediada por IL-4, por ejemplo como ocurre con una alergia alimentaria o a la leche de vaca. Estos resultados son indicativos del uso apropiado de EPA, DHA y ARA, y en particular ARA en la composición según la presente invención y del uso en un método según la presente invención, particularmente en un método para el tratamiento y/o la prevención de alergias, eczema atópico, asma, rinitis alérgica, y/o conjuntivitis alérgica en bebés nacidos por corte cesáreo.

Tabla 4

Ingrediente (LC-PUFA)	Flujo IL-4	TER IL-4
Control	582	374
Acido palmítico	777	321
DHA	271	547
ARA	218	636
EPA	228	539

Ejemplo 4: Flora de bebés nacidos por cesárea.

[0061] El contenido bifidobacteriano en las heces de bebés nacidos por cesárea fue determinado. El porcentaje del género *Bifidobacterium* como un total de bacterias totales era de 4.3% la primera semana en bebés nacidos por cesárea (n=44) versus 19.8% en bebés nacidos por vía vaginal (n=28). El porcentaje de *E. coli* era todavía de 11.8% después de 6 semanas cuando los bebés eran alimentados con una dieta normal. (ver tabla 5).

Tabla 5:

<u>Bebés</u>	<u>Primera semana con Bifidobacteria (%)</u>	<u>semana 6 con E. coli (%)</u>
<u>Parto vaginal</u>	<u>19.8</u>	
<u>Corte Cesáreo</u>	<u>4.3</u>	<u>11.8</u>

5 [0062] Estos resultados indican la conveniencia de administrar los presentes LC-PUFA y nucleótidos y precursores de nucleótido a bebés nacidos por corte cesáreo.

Ejemplo 6: Método para alimentar bebés nacidos por corte cesáreo

10 [0063] Durante los dos días después de nacer, se administra al bebé nacido por cesárea una composición nutritiva que contiene (por litro):

energía 672 kcal; proteínas 14 g; proporción de lactosuero:caseína 60:40; grasas 36 g; carbohidratos 73 g; vitamina A 500 µg RE; carotenoides naturales mezclados 35 µg RE; vitamina D3 12 µg; vitamina E 12 mg; vitamina K1 45.0 µg; vitamina B.sub.1 (tiamina) 400 µg; vitamina B.sub.2 (riboflavina) 1000 µg; vitamina B.sub.6 (piridoxina) 400 µg; vitamina B.sub.12 (cianacobalmina) 2.0 µg; niacina 4.1 mg; Ácido fólico 120 µg; Ácido pantoténico 2800 mcg; biotina 18 µg; vitamina C (ácido ascórbico) 86 mg; colina 100 mg; inositol 33 mg; taurina 67 mg, calcio 510 mg; fósforo 290 mg; magnesio 50 mg; hierro 7.0 mg; zinc 4.9 mg; manganeso 84 µg; cobre 330 µg; yodo 100 µg; sodio 170 mg; potasio 740 mg; cloruro 460 mg y selenio 14 µg; donde el contenido de grasa incluye 0.65 % LC-PUFA basado en el total de ácidos grasos, incluyendo 0.35 % en peso de ARA, 0.05 % en peso de EPA, y 0.2 % en peso de DHA comprendiendo además 3.6 g de transgalacto-oligosacáridos obtenidos de Elix'or™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos) y 0.4 g de fructo-oligosacáridos obtenidos por RaftilineHP™ (Orafti Active Food Ingredients, Bélgica) y aproximadamente 20 mg de nucleótidos (aproximadamente 6.4 mg de CMP, aproximadamente 4 mg de UMP, aproximadamente 6 mg de AMP, aproximadamente 1.4 mg GMP y aproximadamente 2.4 mg de IMP).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en un método para estimular el desarrollo de una flora intestinal saludable en un bebé nacido por corte cesáreo, donde dicha composición comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en (a) nucleótidos y (b) precursor de nucleótido seleccionado del grupo que consiste en nucleósidos, bases de purina, bases de piridina, ribosa y desoxirribosa, comprendiendo además dicha composición un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico, y en donde la composición comprende al menos un Bifidobacterium seleccionado del grupo que consiste en B. breve, B. infantis, B. bifidum, B. catenulatum y B. longum, y además comprende oligosacáridos y / o fructooligosacáridos.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, donde el método comprende: (i) mezclar I) un líquido nutricional o farmacéuticamente aceptable; y (II) una composición como se define en la reivindicación 1; (ii) administrar la composición obtenida en la etapa (i) al bebé.
- 15 3. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende del 0.1 al 15 % en peso de LC-PUFA en base al peso de la grasa total en la composición.
- 20 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende menos del 3 % en peso de LC-PUFA en base al peso de la grasa total presente en la composición;
 - a. la cantidad de LC-PUFA omega-3 es inferior al 1 % en peso del contenido de grasa total;
 - b. la cantidad de LC-PUFA omega-6 es inferior al 2 % en peso del contenido de grasa total; y
 - c. el contenido de ácido araquidónico es inferior al 1 % en peso del contenido de grasa total.
- 25 5. Composición para su uso su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un nucleótido seleccionado del grupo consistente en citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato, inosina 5'-monofosfato, y sales sódicas de uno de los nucleótidos mencionados anteriormente.
- 30 6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende de 5 a 100 mg de nucleótidos por 100 gramos de peso en seco de la composición.
- 35 7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además al menos un oligosacárido no digerible seleccionado del grupo consistente en fructanos (incluyendo inulina), fructo-oligosacáridos, dextrinas no digeribles, galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalacto-oligosacáridos), xilo-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, arabino-galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos (incluyendo ciclodextrinas y gentio-oligosacáridos), quito-oligosacáridos, gluco-manno-oligosacáridos, galacto-manno-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, oligosacáridos galacturónicos, oligosacáridos de ácido gulurónico, oligosacáridos de ácido manurónico, oligosacáridos de ácido idurónico, oligosacáridos de ácido riburónico, oligosacáridos de ácido glucurónico y mezclas de estos.
- 40 8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende al menos galacto-oligosacáridos.
- 45 9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende al menos dos especies diferentes de Bifidobacterium.
- 50 10. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además un lípido, proteína o carbohidrato, donde el componente lipídico provee del 5 al 50% de las calorías totales, el componente proteico provee del 5 al 50% de las calorías totales, y el componente de carbohidratos provee del 15 al 90% de las calorías totales.