

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 642**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/74** (2015.01)

**A61K 31/702** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**C12N 1/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08862982 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2234627**

54 Título: **Prevención de infecciones oportunistas en sujetos inmunológicamente comprometidos**

30 Prioridad:

**17.12.2007 EP 07123390**

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

**08.07.2016**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**SPRENGER, NORBERT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 576 642 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

Prevención de infecciones oportunistas en sujetos inmunológicamente comprometidos

5 Ámbito de la invención

Esta invención se refiere a la prevención de infecciones oportunistas en sujetos inmunológicamente comprometidos, en particular los bebés prematuros y los recién nacidos.

10 Antecedentes de la invención

El sistema inmune de un bebé recién nacido sano no es tan eficaz como el de otro niño sano de mayor edad o el de un adulto sano. En mayor medida, esto se debe a que el bebé recién nacido todavía no ha adquirido los antígenos potenciales y las células B y las células T todavía no han madurado como para poder armar respuestas inmunes apropiadas. El bebé recién nacido no está completamente protegido contra los patógenos, porque los anticuerpos maternos del grupo IgG atraviesan la placenta durante el embarazo y permanecen en el bebé durante varios meses. Además, el colostro producido en los primeros días después del parto y la leche que lo sigue son ricos en anticuerpos maternos del grupo IgA. Esta inmunidad pasiva natural en realidad permite a los bebés "ganar tiempo" cuando entran en contacto con los patógenos habituales en las primeras semanas posteriores al nacimiento, ya que los anticuerpos maternos confieren un grado de inmunidad al bebé en espera de que se active su propio sistema inmune.

No obstante, el sistema inmune de algunos neonatos, por lo demás sanos, puede que no esté completamente maduro en el momento del nacimiento, de ello resulta que el bebé empezará precisamente a armar más tarde sus propias respuestas inmunes que un bebé que haya nacido con el sistema inmune completamente maduro. Este problema se considera como el más severo en bebés prematuros. Estos bebés se consideran inmunológicamente comprometidos en alguna medida. Los sujetos inmunológicamente comprometidos corren por lo general el riesgo de infección causada por patógenos oportunistas, por ejemplo la *Pseudomonas aeruginosa*, que puede provocar infecciones por ejemplo en los tractos urinario y respiratorio.

Además, aunque la leche materna se recomiende a todos los bebés, en algunos casos la alimentación del pecho materno puede ser inadecuada o ineficaz por razones de tipo médico o porque la madre ha tomado la decisión de no dar el pecho. Para estas situaciones se han desarrollado fórmulas infantiles.

En un pasado reciente, ciertas cepas de bacterias han atraído una atención considerable porque se ha constatado que despliegan propiedades valiosas para el hombre en caso de ingestión. En particular, hay cepas específicas de los géneros lactobacilos y bifidobacterias que se ha demostrado que son capaces de colonizar la mucosa intestinal, de reducir la capacidad de las bacterias patógenas de adherirse al epitelio intestinal, de tener efectos inmunomoduladores y de asistir el mantenimiento del bienestar. Tales bacterias se han llamado algunas veces probióticas. Pueden incorporarse a los productos nutritivos, por ejemplo a las fórmulas infantiles.

Se han realizado amplios estudios para identificar las nuevas cepas probióticas. Por ejemplo, en los documentos EP 0 199 535, EP 0 768 375, WO 97/00078, EP 0 577 903 y WO 00/53200 se describen cepas específicas de lactobacilos y bifidobacterias y sus efectos beneficiosos.

En fechas recientes, Matsumoto y col. han publicado que ciertas bacterias probióticas, en particular las bifidobacterias, son eficaces para proteger los ratones contra la sepsis de origen intestinal provocada por la *Pseudomonas aeruginosa* (J. Appl. Microbiol., 2007). Los autores comentan que este descubrimiento puede brindar la posibilidad de desarrollar una terapia alternativa a los antibióticos, en especial teniendo en cuenta que las bacterias, p. ej. la *P. aeruginosa*, se están convirtiendo cada vez más en resistentes a los antibióticos.

De lo que antecede se desprende que hay demanda de un método eficaz para prevenir las infecciones oportunistas en sujetos inmunológicamente comprometidos, en particular en bebés prematuros y recién nacidos, dicho método no debe basarse en el uso de antibióticos y debe poder administrarse de modo conveniente y seguro.

55 Resumen de la invención

Los inventores presentes han encontrado de modo sorprendente que la co-administración de ciertas bifidobacterias probióticas y un oligosacárido fucosilado es especialmente eficaz para la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos, como son los bebés prematuros y los recién nacidos.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición idónea para el uso en la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos, que contiene una bifidobacteria probiótica de tipo *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* y un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, 3'-

fucosil-lactosa, difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosil-lacto-N-hexaosa y fucosil-lacto-N-neohexaosa.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de una bifidobacteria probiótica de tipo *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* y un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, 3'-fucosil-lactosa, difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosil-lacto-N-hexaosa y fucosil-lacto-N-neohexaosa para la fabricación de una composición destinada a la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos.

La invención se refiere además a un método para la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos, que consiste en administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéutica de un *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* probióticos y un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, 3'-fucosil-lactosa, difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosil-lacto-N-hexaosa y fucosil-lacto-N-neohexaosa.

Sin desear asumir ninguna teoría, los inventores creen que la eficacia de la combinación de un probiótico y un oligosacárido fucosilado aquí descrita para la prevención de infecciones oportunistas en sujetos inmunológicamente comprometidos puede ser el resultado de los sinergismos entre el probiótico específico y el oligosacárido. Ya es sabido que la leche materna contiene una serie compleja de oligosacáridos que incluyen compuestos fucosilados y sialilados. Las funciones de todos estos oligosacáridos no se ha esclarecido por completo pero se ha lanzado la hipótesis de que una de sus funciones consiste en actuar como combustible metabólico para los microbióticos intestinales. Una microbiótico intestinal óptimo para bebés humanos está dominado por varias especies de bifidobacterias y se ha pensado que una de las funciones de los oligosacáridos de la leche materna consiste en servir de sustrato de fermentación y/o de estímulo metabólico de modo específico para las bifidobacterias, con lo cual se favorece el crecimiento y/o la actividad metabólica de estas especies en detrimento de anaerobios menos deseables, como son los clostridios y los bacteroides. Sin embargo, ahora parece que solamente ciertas bifidobacterias, de modo específico el *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* se estimulan por acción de los oligosacáridos fucosilados, por ejemplo la 2'-fucosil-lactosa, que es un componente abundante en la leche materna humana. Al mismo tiempo, las adhesinas de la *Pseudomonas aeruginosa* por ejemplo reconocen a los epítopes de fucosa de tal manera que los epítopes de fucosa del lumen intestinal pueden actuar como "señuelo" para atraer a estas adhesinas e impedir que se peguen a sus ligandos naturales, con lo cual se reduce el riesgo de infección. Aportando una combinación de un *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* probióticos y un oligosacárido fucosilado, que puede estimular al probiótico, se refuerza la capacidad inherente del probiótico para suprimir la adhesión del patógeno y al mismo tiempo los epítopes de fucosa y los metabolitos de las bifidobacterias proporcionan una línea separada de defensa contra la adhesión de los patógenos.

#### Descripción detallada de la invención

En esta descripción, los términos siguientes tienen los significados siguientes.

Una "fórmula de continuación (follow-on)" indica un material alimentario destinado al uso nutritivo particular de los bebés de más de cuatro meses de edad y que constituye el principal elemento líquido de una dieta diversificada de modo progresivo para esta categoría de personas.

La "leche de crecimiento" indica una bebida láctea adaptada a las necesidades nutritivas específicas de los niños pequeños.

Un "individuo inmunológicamente comprometido" significa un individuo provisto de un sistema inmune inmaduro o que de alguna manera no es completamente eficaz, por ejemplo el individuo que es vulnerable a una infección causada por patógenos oportunistas.

Un "bebé" es un niño con una edad inferior a los 12 meses.

Una "fórmula infantil" indica un material alimentario destinado al uso nutritivo particular de los bebés durante el período de tiempo comprendido entre los primeros cuatro y seis meses de vida y que por sí misma satisface los requisitos nutritivos de esta categoría de personas.

Un "bebé neonatal" significa un bebé propiamente dicho, que tiene una edad no superior a un mes.

Un "patógeno oportunista" indica un patógeno que no actúa en los individuos sanos, pero que puede provocar una gran variedad de infecciones en un individuo inmunológicamente comprometido.

La "prevención de infecciones oportunistas" incluye la reducción del riesgo y/o de la severidad de dichas infecciones.

Se entiende por "probiótico" aquellas preparaciones o componentes de células microbianas que tienen un efecto beneficioso en la salud o el bienestar del hospedante (Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y. y col. "Probióticos: cómo deberían definirse", en: Trends Food Sci. Technol. 10, 107-10, 1999).

5 Todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique otra cosa.

10 El individuo inmunológicamente comprometido puede ser un bebé prematuro o un recién nacido. Como alternativa, el individuo inmunológicamente comprometido puede ser un niño de más edad o un adulto que tenga un sistema inmune no totalmente eficaz como resultado de una enfermedad o estado patológico existente, por ejemplo de una infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o como resultado de la terapia de un estado patológico existente, por ejemplo con fármacos inmunosupresores aplicados para el tratamiento de estados patológicos autoinmunes, p. ej. la enfermedad de Crohn, o la artritis reumatoide o la quimioterapia aplicada para el tratamiento del cáncer.

15 Las bifidobacterias probióticas idóneas incluyen al *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446, suministrado entre otras por la empresa Christian Hansen de Dinamarca con el nombre comercial de Bbl2, el *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 suministrado por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con el nombre comercial de BB536, la cepa del *Bifidobacterium breve* suministrada por Danisco con el nombre comercial de Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* suministrada por Morinaga con el nombre comercial de M-16V, la cepa de *Bifidobacterium breve* suministrada por el Instituto Rosell (Lallemand) con el nombre comercial de R0070 y la cepa de *Bifidobacterium infantis* suministrada por Procter & Gamble Co. con el nombre comercial de Bifantis.

20 Una dosis diaria apropiada de las bacterias probióticas se sitúa entre  $10^3$  y  $10^{12}$  unidades formadoras de colonias (cfu), con mayor preferencia entre  $10^7$  y  $10^{11}$  cfu.

25 Tal como se ha indicado antes, el oligosacárido fucosilado puede elegirse entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, 3'-fucosil-lactosa, difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosil-lacto-N-hexaosa y fucosil-lacto-N-neohexaosa. Un oligosacárido fucosilado especialmente preferido es la 2'-fucosil-lactosa (2FL).

30 El oligosacárido fucosilado puede aislarse por una técnica cromatográfica o de filtración a partir de una fuente natural, por ejemplo las leches de origen animal. Como alternativa, puede producirse por biotecnología empleando fucosiltransferasas y/o fucosidasas específicas, ya sea por una tecnología de fermentación enzimática (enzimas recombinantes o naturales), ya sea por una tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas naturales y sustratos o pueden diseñarse para que produzcan sus sustratos y enzimas respectivos. Pueden emplearse cultivos microbianos individuales y/o los cultivos mixtos. La formación de oligosacáridos fucosilados puede iniciarse con sustratos aceptores que empiezan en cualquier grado de polimerización (DP), de DP = 1 en adelante. Como alternativa, los oligosacáridos fucosilados pueden producirse por síntesis química partiendo de la lactosa y de la fucosa libre. Los oligosacáridos fucosilados son también productos comerciales, suministrados por ejemplo por Kyowa Hakko Kogyo de Japón.

35 El oligosacárido fucosilado y las bifidobacterias probióticas pueden administrarse en la misma composición o pueden administrarse de forma sucesiva.

40 Las infecciones oportunistas, que pueden prevenirse según la invención, incluyen a las infecciones de los tractos respiratorio, urinario o gastrointestinal, causadas por ejemplo por el *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Candida albicans*. La invención es indicada en particular para la prevención de infecciones oportunistas que incluyen la enterocolitis necrotizante de bebés prematuros o recién nacidos. La invención es también idónea para la prevención de infecciones nosocomiales de sujetos inmunológicamente comprometidos.

45 Si va dirigida a los bebés, la composición será con preferencia una fórmula infantil.

50 Una fórmula infantil según la invención contiene con preferencia de 0,1 a 3 g de oligosacárido fucosilado/100 g de fórmula infantil, cantidades referidas a pesos secos y de  $10^3$  a  $10^{12}$  cfu/g de fórmula infantil, con mayor preferencia de  $10^6$  a  $10^9$  cfu/g de los *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* probióticos.

55 Una fórmula infantil de la invención contiene además con preferencia por lo menos un prebiótico en una cantidad del 0,3 al 10 %. Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que afecta de modo beneficioso al hospedante, ya que estimula selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o de un número limitado de bacterias del colon y, de este modo, mejora la salud del hospedante. Tales ingredientes no son digeribles en el sentido de que no se descomponen ni absorben en el estómago ni en el intestino delgado y, por lo tanto, pasan intactos hasta el colon, donde fermentan de modo selectivo por acción de bacterias beneficiosas. Los ejemplos de prebióticos incluyen a ciertos oligosacáridos, por ejemplo los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Puede emplearse una combinación de prebióticos, por ejemplo un 90 % de GOS con un 10 % de fructo-oligosacáridos de

cadena corta, por ejemplo el producto suministrado con el nombre comercial de Raftilose<sup>®</sup> o con un 10 % de inulina, por ejemplo el producto suministrado con el nombre comercial de Raftiline<sup>®</sup>. Una combinación de prebióticos especialmente preferida está formada por un 70 % de fructo-oligosacáridos de cadena corta y un 30 % de inulina.

5 La composición general de una fórmula infantil según la invención se describirá a continuación a título ilustrativo. La fórmula contiene una fuente de proteínas. Se cree que el tipo de proteínas no es crítico para la presente invención, con la condición de que se cumplan los requisitos mínimos en cuanto a contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por consiguiente pueden emplearse las fuentes de proteínas basadas en el suero, la caseína o las mezclas de los mismos así como las fuentes de proteínas basadas en la soja. En el supuesto  
10 de que se trata de las proteínas del suero, la fuente de proteínas podrá basarse en el suero ácido, en el suero dulce o en mezclas de ambos y podrá incluir a la alfa-lactoalbúmina y la beta-lactoglobulina en cualquier proporción que se desee.

15 Las proteínas pueden ser intactas, hidrolizadas o mezclas de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede ser deseable aportar proteínas parcialmente hidrolizadas (con un grado de hidrólisis comprendido entre el 2 y el 20 %), por ejemplo para los bebés de los que se cree que corren el riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si se requieren proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede llevarse a cabo del modo deseado y del modo conocido en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un hidrolizado de proteína de suero por hidrólisis enzimática de la fracción de suero en uno o en varios pasos. Si la fracción de suero que se emplea como material de partida  
20 está sustancialmente libre de lactosa, entonces se ha encontrado que la proteína sufre mucho menos bloqueo de lisina durante el proceso de hidrólisis. Esto permite reducir el grado de bloqueo de lisina aproximadamente del 15 % en peso de lisina total hasta menos del 10 % en peso de lisina; por ejemplo aprox. un 7% en peso de lisina, lo cual mejora en gran manera la calidad nutritiva de la fuente de proteínas.

25 Una fórmula infantil de la presente invención contiene una fuente de hidratos de carbono. Puede emplearse cualquier fuente de hidratos de carbono que se halle convencionalmente en fórmulas infantiles, como son la lactosa, la sacarosa, la maltodextrina, el almidón y las mezclas de los mismos, aunque la lactosa es la fuente preferida de hidratos de carbono. Las fuentes de hidratos de carbono aportan con preferencia entre un 35 y un 65 % a la energía total de la fórmula.

30 Una fórmula infantil según la presente invención contiene una fuente de lípidos. La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa que sea idóneo para el uso en fórmulas infantiles. Las fuentes de grasas preferidas incluyen al aceite de palma, aceite de girasol de alto contenido en ácido oleico y aceite de cártamo de alto contenido en ácido oleico. Pueden añadirse también ácidos grasos esenciales, los ácidos linoleicos y  $\alpha$ -linoléico, así como pequeñas  
35 cantidades de aceites que contengan cantidades elevadas de ácido araquidónico y de ácido docosahexaenoico preformados, por ejemplo aceites de pescado y aceites microbianos. En total, el contenido de grasas será con preferencia tal que aporte entre el 30 y el 55 % de la energía total de la fórmula. La fuente de grasas tiene con preferencia una proporción entre los ácidos grasos n-6 y los n-3 situada aprox. entre 5:1 y 15:1; por ejemplo entre 8:1 y 10:1.

40 La fórmula infantil contendrá además todas las vitaminas y minerales que se cree que son esenciales para la dieta diaria en cantidades nutritivamente significativas. Se han establecido los requisitos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Los ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en la fórmula infantil incluyen a la vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C,  
45 vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, cinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina y L-carnitina. Los minerales se añaden habitualmente en forma de sal. La presencia y las cantidades de las sales minerales específicas y de otras vitaminas podrán variar en función de la población infantil a la que se dirigen.

50 Si fuera necesario, la fórmula infantil puede contener emulsionantes y estabilizantes, por ejemplo lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos y similares.

La fórmula infantil puede contener opcionalmente otras sustancias, que pueden tener un efecto beneficioso, por ejemplo la lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares.

55 Finalmente, la fórmula contendrá la 2FL en una cantidad total entre 0,1 y 3 g de 2FL/100 g de fórmula y el *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 en una cantidad de  $2 \times 10^7$  cfu/g de fórmula.

60 La fórmula puede fabricarse de cualquier modo que sea conveniente. Por ejemplo, puede prepararse mezclando la proteína, la fuente de hidratos de carbono y la fuente de grasa en proporciones apropiadas. Si se emplean, los emulsionantes pueden incorporarse en este momento. Las vitaminas y minerales pueden añadirse en este momento, pero por lo general se añaden después, para evitar la degradación térmica. Todas las vitaminas lipófilas, los emulsionantes y similares pueden disolverse en la fuente de grasas antes incorporarse a la mezcla. El agua, con preferencia agua que se ha sometido a ósmosis inversa, puede incorporarse entonces a la mezcla para formar una  
65 mezcla líquida. La temperatura del agua se sitúa de modo conveniente aprox. entre 50°C y 80°C para facilitar la

dispersión de los ingredientes. Pueden emplearse los licuadores disponibles en el mercado para formar la mezcla líquida. La 2FL puede añadirse en este paso. Después se homogeneiza la mezcla líquida; por ejemplo en dos pasos.

5 A continuación, la mezcla líquida puede tratarse térmicamente para reducir las cargas bacterianas, para ello se calienta rápidamente la mezcla líquida a una temperatura situada aprox. entre 80°C y 150°C durante un período de tiempo comprendido aprox. entre 5 segundos y 5 minutos, por ejemplo. Esto puede llevarse a cabo por inyección de vapor, en un autoclave o en un intercambiador de calor; por ejemplo un intercambiador de calor de placas.

10 Después puede enfriarse la mezcla líquida aprox. entre 60°C y 85°C; por ejemplo mediante un enfriamiento rápido. A continuación puede homogeneizarse la mezcla líquida; por ejemplo en dos pasos para que adopte una viscosidad comprendida aprox. entre 10 MPa y 30 MPa en el primer paso y entre 2 MPa y 10 MPa en el segundo paso. La mezcla homogeneizada puede enfriarse seguidamente para añadir todos los componentes sensibles al calor; por ejemplo las vitaminas y los minerales. En este momento se ajustan de modo conveniente el pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada.

20 Se transfiere la mezcla homogeneizada a un aparato adecuado de secado, por ejemplo un secador de atomización o un liofilizador y se convierte en polvo. El polvo debería tener un contenido de humedad aproximado inferior al 5% en peso. En este paso puede añadirse la 2FL por mezclado seco junto con el probiótico.

25 En otra forma de ejecución, la composición puede ser un suplemento que contenga el oligosacárido fucosilado y el probiótico en una cantidad suficiente para lograr efecto deseado en el individuo. Esta forma de administración es más apropiada para niños mayores y para adultos. La dosis diaria de oligosacárido fucosilado se sitúa con preferencia entre 0,1 y 3 g y la dosis diaria de probiótico se sitúa entre 10e5 y 10e12 cfu. Las cantidades de oligosacárido fucosilado y de probiótico que se van a incluir en el suplemento deberán elegirse en consonancia en función de la administración pretendida para dicho suplemento. Por ejemplo, si el suplemento tiene que administrarse dos veces al día, cada suplemento podrá contener de 0,05 a 1,5 g de oligosacárido fucosilado y de 10e3 a 10e6 cfu de probiótico. El suplemento puede adoptar por ejemplo la forma de tabletas, cápsulas, pastillas o un líquido. El suplemento puede contener además hidrocoloides protectores (por ejemplo gomas, proteínas, almidones modificados), ligantes, agentes filmógenos, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared o de cobertura, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, vehículos, cargas de relleno, compuestos adicionales, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de proceso (disolventes), agentes reológicos, agentes enmascarantes del sabor, agentes ponderantes, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento puede contener además los aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluidos pero sin limitarse a ellos: el agua, la gelatina de cualquier origen, las gomas vegetales, el lignosulfonato, el talco, los azúcares, el almidón, la goma arábiga, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles, los agentes saborizantes, los conservantes, los estabilizantes, los agentes emulsionantes, los tampones, los lubricantes, los colorantes, los agentes humectantes, las cargas de relleno y similares.

40 El suplemento puede contener además un material vehículo orgánico o inorgánico, adecuado para la administración oral o enteral así como vitaminas, minerales, oligoelementos y otros micronutrientes con arreglo a las recomendaciones de los organismos gubernamentales, por ejemplo la USRDA.

45 Ejemplo 1

A continuación se presenta un ejemplo de composición de fórmula infantil según la presente invención. Esta composición se facilita a título meramente ilustrativo.

nutriente	por 100 kcal	por litro
energía (kcal)	100	670
proteína (g)	1,83	12,3
grasa (g)	5,3	35,7
ácido linoleico (g)	0,79	5,3
ácido $\alpha$ -linolénico (mg)	101	675
lactosa (g)	11,2	74,7
probiótico (70 % de FOS, 30 % de inulina) (g)	0,64	4,3
minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn ( $\mu$ g)	8	50

ES 2 576 642 T3

nutriente	por 100 kcal	por litro
Se (µg)	2	13
vitamina A (µg de RE)	105	700
vitamina D (µg)	1,5	10
vitamina E (mg de TE)	0,8	5,4
vitamina K1 (µg)	8	54
vitamina C (mg)	10	67
vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
niacina (mg)	1	6,7
vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
ácido fólico (µg)	9	60
ácido pantoténico (mg)	0,45	3
vitamina B12 (µg)	0,3	2
biotina (µg)	2,2	15
colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
2FL (mg)	0,3	2,0
<i>B. lactis</i> CNCM I-3446	2 x10 <sup>7</sup> cfu/g de polvo, bacterias vivas	

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición idónea para el uso en la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos que contiene un probiótico del tipo *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* o *Bifidobacterium longum* y un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, 3'-fucosil-lactosa, difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosil-lacto-N-hexaosa y fucosil-lacto-N-neohexaosa.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el oligosacárido fucosilado es la 2'-fucosil-lactosa.
3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el probiótico es el *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 o el *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999.
- 15 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una fórmula infantil.
5. Una composición según la reivindicación 4, que contiene de 0,1 a 3 g de oligosacárido fucosilado por 100 g de composición.
- 20 6. Una composición según la reivindicación 4 ó 5, que contiene de 10e3 a 10e12 cfu de probiótico por g de fórmula infantil.
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 4 a 6, que contiene de 10e6 a 10e9 cfu de probiótico por g de fórmula infantil.
- 25 8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 4 a 7, que contiene además por lo menos un prebiótico en una cantidad del 0,3 al 10 % en peso de la composición.
9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, que es un suplemento y que contiene de 0,1 a 3 g de oligosacárido fucosilado y de 10e5 a 10e12 cfu de probiótico por dosis unitaria.
- 30 10. Uso de una composición reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para la fabricación de un medicamento o de una composición nutritiva terapéutica destinada a la prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunológicamente comprometidos.
- 35 11. El uso de la reivindicación 10, en el que la infección oportunista es una infección causada por la *Pseudomonas aeruginosa*.
- 40 12. El uso de la reivindicación 11, en el que la infección causada por la *Pseudomonas aeruginosa* es una infección del tracto respiratorio, urinario o gastrointestinal.