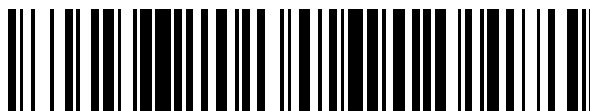


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 261**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/745** (2015.01)

**A61K 35/747** (2015.01)

**A23L 33/10** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2007 E 07108492 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 1992351**

54 Título: **Lactobacillus johnsonii para prevenir infecciones postoperatorias**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2016**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
IP DEPARTEMENT, AV. NESTLÉ 55  
1800 VEVEY, CH**

72 Inventor/es:

**SCHIFFRIN, EDUARDO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

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

**ES 2 578 261 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**

Lactobacillus johnsonii para prevenir infecciones postoperatorias

5 La presente invención se refiere en general al campo de la nutrición y más concretamente al uso de probióticos en la nutrición y en particular al uso de probióticos para la nutrición en un contexto pre- y/o postquirúrgico.

10 Ya en 1907 el científico ruso E. Metchnikoff (1845-1919), que trabajaba en el instituto Pasteur de Paris, publicó un artículo en el cual demostraba los efectos beneficiosos de las bacterias de ácido láctico contenidas en el yogurt. Metchnikoff supuso que una concentración elevada de lactobacilos en la flora intestinal podía ser importante para la salud y la longevidad de las personas (Metchnikoff EM, y otros, *The prolongation of life: optimistic studies [La prolongación de la vida: estudios optimistas]*. Londres: Heinemann 1907; 161-183).

15 Desde entonces no se ha señalado ningún otro grupo de bacterias como responsables de efectos beneficiosos tan diversos como los que aportan las bacterias de ácido láctico, sobre todo lactobacilos y bifidobacterias, incluyendo la estimulación de la fagocitosis macrófaga de salmonella viable (Hatcher G y otros, *J.Dairy. Sci.* 1993; 76:2485-2492); el aumento de la producción de IgA en las secreciones intestinales (Perdigon G, y otros, *J. Food. Proct.* 1990; 53:404-410), la producción de sustancias antimicrobianas (Shahani KM, y otros, *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33:2448-2457; Silvia M, y otros, *Antimicrob. Agen. Chemother.* 1987; 31:1231-1233); la inhibición de la adhesión de bacterias enterovirulentas a las células y su invasión por dichas bacterias (Bernet MF, y otros, *Gut* 1994; 35:483-489) y la reducción de la permeabilidad intestinal a las macromoléculas durante la diarrea inducida por rotavirus (Isolauri E, y otros, *Pediatr Res* 1993; 33:548-553). Las bacterias de ácido láctico se han empleado asimismo con éxito en el tratamiento de la colitis recurrente causada por *Clostridium difficile* (Gorbach SL, y otros, *Lancet* 1987; 2:1519).

25 Estos efectos beneficiosos no son compartidos por todas las cepas de *Lactobacillus* y bifidobacterias. Las bacterias de ácido láctico que muestran una actividad biológica beneficiosa se consideran probióticas. Sin embargo no todos los probióticos comparten el mismo tipo de actividades biológicas beneficiosas. Un ejemplo de cepa de *Lactobacillus* perteneciente al grupo de los probióticos es el organismo *Lactobacillus johnsonii* (La1) (Nestlé. *Lactobacillus johnsonii* (La1) Scientific Overview; 1999). Esta cepa se aisló hace varios años de la flora intestinal humana en el Centro de investigación Nestlé en Lausanne.

30 Las bacterias La1 se puede considerar probiótica porque la cepa no es patógena, sigue siendo viable al llegar al intestino delgado o al colon, muestra una buena adhesión a la membrana de la mucosa intestinal, es un componente natural de la flora intestinal humana.

Además la investigación ha demostrado que la cepa bacteriana La1 posee algunas otras propiedades beneficiosas, incluyendo:

- 40
- inhibición de la adherencia in vitro de varias bacterias enteropatógenas (*E Coli* ssp y *Salmonella* spp) a células intestinales humanas
  - efectos antidiarreicos e inhibición de especies de *E Coli* invasivas
  - efecto preventivo de enfermedades relacionadas con el *H. pylori*

45

  - estimulación de las defensas inmunológicas
  - estimulación de la fagocitosis
  - estimulación de la producción de IgA
  - antagonismo de la colonización por *Clostridium perfringens*

50 La cepa bacteriana La1 se usa actualmente en especialidades lácteas fermentadas (la gama de productos LC1 de Nestlé) que se comercializan de manera general en Europa como nuevo concepto de alimentación saludable. No se ha documentado que su consumo por la población general haya tenido algún efecto adverso y por lo tanto se puede considerar que la cepa probiótica La1 es segura.

55 Se ha supuesto que la administración en general de bacterias probióticas afecta a la composición de la microflora intestinal, reduciendo las especies patógenas en favor de las especies no patógenas. Estos efectos podrían modular las respuestas inmunológicas e inflamatorias y la función intestinal (Llopis, M, y otros, *Gut* 2005 54: 955-959).

60 Los datos experimentales demostraron que la modulación de la función mucosal y de la microflora entérica por el *Lactobacillus plantarum* reduce la morbilidad y mortalidad séptica en animales. Se ha visto que la administración de una mezcla de probióticos es más efectiva que los antibióticos para curar la bolsitis en humanos (Gionchetti, Paolo y otros, *Gastroenterology* 2003, 124:1202-9.)

65 Aunque hoy en día los efectos positivos de los probióticos son generalmente aceptados como un aspecto de la nutrición moderna en circunstancias de vida normales, no lo es el uso de probióticos como parte de la nutrición en

un contexto pre- y/o postclínico.

Una razón de ello sería que, como es generalmente sabido, la cirugía debe realizarse en condiciones estériles. El consumo de bacterias como preparación para la cirugía, o poco después de ella, parece contravenir la esterilidad recomendada.

5 Habitualmente, y en fuerte contraste con la gente sana en condiciones de vida normales, las personas que se hallan en un ambiente pre- o postclínico suelen padecer mucho estrés, están bajo un fuerte tratamiento con antibióticos, pueden tener afectado su sistema inmunitario y/o un riesgo importante de ser colonizados por bacterias patógenas y resistentes a los antibióticos, que cada vez aparecen con más frecuencia en ambientes continuamente esterilizados como los hospitales.

Por lo tanto un ambiente pre- y/o postclínico no puede compararse con las circunstancias de vida normales.

15 La patente WO 2006/046871 describe la administración de una cepa de *Lactobacillus rhamnosus* antes de una intervención quirúrgica, con el fin de evitar infecciones sistémicas originadas en la flora intestinal endógena.

La patente EP 0861905 describe cepas de *Lactobacillus Paracasei* y *Lactobacillus Salivarius* como útiles para el tratamiento de trastornos del sistema gastrointestinal.

20 La patente WO 99/07393 describe un producto medicinal que comprende una mezcla de 4 cepas específicas de *Lactobacillus acidophylus* - LAR, *Lactobacillus casei* - LC, *Lactobacillus plantarum* - LPI y *Streptococcus lactis* - SLR para el tratamiento postoperatorio del cáncer de colon.

25 La patente US 2005/123527 describe una composición bioterapéutica secada que comprende una cepa bacteriana no patógena revelada como *E.coli* cepa M-17 y está indicada en la terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y del síndrome del intestino irritable (SII).

30 En el Journal of Surgical Research, Academic Press inc. San Diego, US, vol. 117, nº 2, abril 2004 (2004-04), páginas 262-271, Seehofer Daniel y otros describen un estudio del impacto en la translocación bacteriana de composiciones simbióticas escogidas que llevan una combinación concreta de cepas probióticas específicas y fibras específicas. Besselink Marc G H y otros, Digestive Surgery, S. Karger AG, vol. 22, nº 4, 2005, páginas 234-244, discuten de manera general el posible uso de algunos probióticos para prevenir las infecciones causadas por translocación bacteriana. Rayes Nada y otros, Transplantation (Baltimore), vol. 74, nº 1, 15 de julio de 2002, páginas 123-128, describen un estudio que compara los efectos de las estrategias de tratamiento en la incidencia de infecciones tras un trasplante de hígado, durante el periodo postoperatorio temprano. Se cita el *L. plantarum* 299. Shiffrin E J y otros, American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, MD, vol. 66, nº 2, agosto 1997 (1997-08), páginas 515S-520S, refieren la modulación inmunológica de los leucocitos de la sangre por bacterias de ácido láctico.

40 Como los pacientes sometidos a una cirugía tienen un elevado riesgo de desarrollar infecciones, debidas p.ej. a una contaminación intraoperativa con contenido entérico y a una translocación bacteriana, sería deseable disponer de un método que permitiera prevenir y/o reducir tales complicaciones y la sepsis postoperatoria.

45 Partiendo de este estado técnico, el objeto de la presente invención era proporcionar un método para preparar a un paciente del mejor modo posible en las condiciones especiales de un ambiente pre- y/o postquirúrgico, en particular para la prevención de infecciones abdominopélvicas postquirúrgicas debidas a la acumulación de fluido pélvico resultante de derrames durante la anastomosis o a una translocación bacteriana.

Este objetivo se resuelve mediante el uso conforme a la reivindicación 1.

50 Los presentes inventores han encontrado inesperadamente que el probiótico *Lactobacillus johnsonii* se pueden usar en la elaboración de una composición nutricional o de un medicamento para la prevención de infecciones abdominopélvicas postquirúrgicas debidas a la acumulación de fluido pélvico resultante de derrames durante la anastomosis o a una translocación bacteriana.

55 Para el propósito de la presente invención, un probiótico es un microorganismo vivo o muerto, o una fracción del mismo, que administrado en cantidades adecuadas confiere un beneficio de salud al huésped. Los probióticos son preferiblemente microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio de salud al huésped. Para el propósito de la presente invención, una composición nutricional es una formulación nutricional equilibrada que contiene unas proporciones apropiadas de macro- y micronutrientes. Los especialistas en la materia comprenderán que la composición de la formulación nutricional dependerá de varios factores, tales como la edad, el sexo y el estado del sujeto que debe tratarse. No obstante, los especialistas en la materia podrán determinar la composición de la formulación adecuadamente.

65 En el marco de la presente invención no está especialmente limitado el modo en que los probióticos actúan sobre el colon. En caso de usar probióticos muertos éstos podrían actuar en el intestino delgado distal y en el colon proximal, p.ej. liberando una cantidad importante de patrones moleculares asociados bacterias, los cuales pueden estimular la

respuesta inmunológica y promover un estado de modulación homeostática en la mucosa del intestino distal. Así, los productos bacterianos o las moléculas conservadas interactuarán principalmente con receptores celulares del huésped en las células epiteliales o dendríticas del compartimento mucosal (S. Rakoff-Nahoum, y otros, Cell. 2004 118:229-241).

5 En cambio los probióticos vivos podrían actuar en el colon atravesándolo. Los posibles efectos producidos por los probióticos viables al atravesar el colon se pueden ejercer por su capacidad de expandirse, compitiendo por los hábitats disponibles en el ambiente del intestino distal y desplazando las bacterias patógenas; además o de manera alternativa – ya que siguen siendo metabólicamente activos – pueden prevenir el sobrecrecimiento de patógenos debido a productos metabólicos tales como ácidos grasos de cadena corta y la liberación de moléculas bioactivas que puedan tener actividad bacteriostática o bactericida contra otras bacterias. Asimismo las bacterias vivas y las moléculas liberadas a consecuencia de su actividad metabólica o de la muerte celular natural tienen la capacidad de interactuar con las moléculas del sistema inmunitario del huésped expresadas en la superficie de la mucosa, estimulando una respuesta inmunológica o induciendo una reacción citoprotectora de las células de la mucosa.

15 Sin embargo, preferiblemente, los probióticos llegan vivos al colon y lo colonizan. De esta manera establecen una presencia permanente y pueden producir un efecto mucho más pronunciado. En particular los probióticos que se establecen localmente por colonización son efectivos para cambiar la situación ecológica del colon mediante su acción metabólica.

20 Por lo tanto, en una forma de ejecución preferida de la presente invención los probióticos actúan llegando vivos al colon y en particular colonizándolo.

25 Si los probióticos colonizan el colon, lo hacen en el lumen colónico y en las superficies de las mucosas. De este modo pueden producir el efecto más pronunciado.

Una consecuencia del efecto de los probióticos en el colon es que permiten prevenir y/o controlar la diarrea no infecciosa.

30 Otra consecuencia de este efecto en el colon es que las infecciones abdominopélvicas postquirúrgicas debidas a la acumulación de fluido pélvico resultante de derrames durante la anastomosis o a una translocación bacteriana se pueden evitar con la composición nutricional o el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención.

35 Otra consecuencia de este efecto en el colon es que permite prevenir y/o aliviar los síntomas gastrointestinales resultantes de los cambios globales en la ecología microbiana intestinal y en la actividad metabólica de la microbiota, preferiblemente la diarrea infecciosa o toxigénica. Se cree que la perturbación de la flora gastrointestinal normal, en particular tras el uso de antibióticos y/o cirugía del colon, predispone a los pacientes a la colonización por *C. difficile*. La composición nutricional o el medicamento de la presente invención que contiene *Lactobacillus johnsonii* puede colonizar el colon, en particular el lumen colónico y/o las superficies de las mucosas, y restablecer el equilibrio de la flora gastrointestinal alterada, protegiéndolo así contra el sobrecrecimiento bacteriano y las bacterias potencialmente patógenas.

40 Otra consecuencia de este efecto en el colon es que permite evitar o tratar infecciones gastrointestinales, sobre todo las infecciones gastrointestinales nosocomiales.

45 Estas infecciones gastrointestinales son a menudo responsables de la aparición de diarreas y por tanto se pueden evitar o tratar.

50 Además la composición nutricional o el medicamento revelado aquí se puede usar ventajosamente para prevenir en el ambiente hospitalario la colonización nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y enterococos resistentes a vancomicina u otros microorganismos resistentes a antibióticos.

55 En particular los probióticos se pueden usar en la elaboración de una composición nutricional y/o un medicamento para modular, en concreto para aumentar, la respuesta inflamatoria, sobre todo durante el proceso de curación. Este efecto de los productos se puede lograr mediante el uso de la presente invención, p.ej. estimulando la producción de anticuerpos secretados por la mucosa.

60 La composición nutricional y/o el medicamento revelado aquí se pueden usar para modular el sistema inmunitario y/o para estimular la producción de anticuerpos secretados por la mucosa.

El tipo de probióticos utilizables en la presente invención son los *Lactobacillus johnsonii*. El probiótico elegido es con mayor preferencia el *Lactobacillus johnsonii* La1 (CNM I-1225, CNM I-1292), el *Lactobacillus rhamnosus* GG, el *Streptococcus faecium* SF 68 y mezclas de ellos.

65 Según una forma de ejecución de la presente invención, la composición nutricional y/o el medicamento comprende también bacterias probióticas adicionales no viables y/o material procedente de probióticos. El material procedente

de probióticos puede ser cualquier material derivado de los propios probióticos, como p.ej. una fracción celular o un compuesto o un grupo de compuestos aislados de los probióticos, o puede ser un material producido con la ayuda de probióticos, tal como el medio de cultivo o una parte del mismo en el cual se han cultivado los probióticos, o un producto modificado con la ayuda de probióticos, o una mezcla de ellos.

5 La composición nutricional y/o el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención comprende además, preferiblemente, sustrato de fermentación de probióticos. Se encontró que así se favorece la viabilidad de los probióticos, p.ej. durante los tiempos de almacenamiento.

10 En una forma de ejecución de la presente invención la composición y/o el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención también lleva uno o más prebióticos. Para los fines de la presente invención los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que benefician al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o más bacterias en el colon.

15 Los prebióticos tienen la ventaja de fomentar el crecimiento de las bacterias beneficiosas en el colon del paciente. Asimismo favorecen la viabilidad de los probióticos vivos contenidos en la composición y/o en el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención, tanto durante los tiempos de almacenamiento como después de su consumo por el paciente.

20 Un paciente puede ser un humano o un animal. Los animales preferidos son mascotas y ganado.

25 En una forma de ejecución de la presente invención la composición nutricional y/o el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención comprende probióticos en una proporción aproximada de  $10^5$ - $10^{11}$  ufc/ml, preferiblemente de  $10^6$ - $10^9$  ufc/ml, con mayor preferencia de  $10^7$ - $10^8$  ufc/ml. No obstante hay que entender que la proporción de probióticos debe determinarla personal médico, ya que depende de numerosos factores como p.ej. el tipo, edad, sexo, estado, peso corporal del paciente y de la naturaleza del producto. Los medicamentos contendrán normalmente mayores cantidades de probióticos que las composiciones nutricionales. En general cualquier cantidad de probióticos producirá un efecto beneficioso.

30 En una forma de ejecución la composición de la presente invención comprende además una fuente de hidratos de carbono, una fuente de lípidos y/o una fuente de proteínas.

35 La composición de la presente invención debe entenderse como la composición nutricional y/o el medicamento preparado mediante el uso de la presente invención.

La composición nutricional y/o el medicamento pueden incluir una fuente de lípidos.

40 La fuente de lípidos aporta preferiblemente cerca de un 18% a un 50% de la energía de la composición nutricional, con mayor preferencia de un 25% a un 35% de la energía total de una composición nutricional, sobre todo del 30% aproximadamente de toda la energía de la composición.

45 La fuente de lípidos puede incluir triglicéridos de cadena media (TGCM), por ejemplo hasta un nivel del 20% del peso total de lípidos. Estos triglicéridos de cadena media son fácilmente absorbidos y metabolizados en el paciente catabólico gravemente enfermo. En una forma de ejecución preferida la fuente de triglicéridos de cadena media es aceite de coco fraccionado.

50 El perfil de lípidos también puede incluir una mezcla de triglicéridos de cadena larga. Como fuente de triglicéridos de cadena larga son adecuados los aceites de canola y de maíz, la lecitina de soja y la grasa residual de la leche. La fuente de lípidos también puede contener ácidos grasos poliinsaturados. La fuente de lípidos lleva preferiblemente de un 15% hasta un 30% en peso de ácidos grasos poliinsaturados, por ejemplo un 20% en peso aproximadamente de ácidos grasos poliinsaturados.

55 De los perfiles de lípidos que contienen triglicéridos de cadena larga se dice que tienen una relación aproximada de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (n-6) a omega-3 (n-3) de 1:1 hasta 10:1. La relación de ácidos grasos n-6 a n-3 es con preferencia de 5:1 hasta 9:1 aproximadamente, por ejemplo de 7:1 aproximadamente. La relación n-6:n-3 propuesta está pensada para reducir la supresión inmunológica relacionada con la concentración elevada de ácidos grasos omega-3 y para aportar los ácidos grasos esenciales adecuados. En una forma de ejecución la composición incluye una relación de omega-6 a omega-3 de 7,7:1.

60 La fuente de lípidos es preferiblemente rica en ácidos grasos monoinsaturados. En concreto la fuente de lípidos contiene al menos un 40% en peso aproximadamente de ácidos grasos monoinsaturados. La fuente de lípidos lleva preferiblemente 45% hasta 65% en peso aproximadamente de ácidos grasos monoinsaturados, por ejemplo un 55% en peso aproximadamente.

65 La fuente de lípidos tiene preferiblemente un contenido de ácidos grasos saturados inferior a un 35% en peso aproximadamente, los triglicéridos de cadena media. Con mayor preferencia la fuente de lípidos contiene menos de

un 30% en peso aproximadamente de ácidos grasos saturados.

Las fuentes idóneas de lípidos comprenden aceite de girasol rico en oleico, aceite de cártamo rico en oleico, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de colza, aceite de soja, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, grasa de mantequilla, aceite de avellana y lípidos estructurados. Los aceites de coco fraccionados son una fuente adecuada de triglicéridos de cadena media.

La fuente de lípidos también puede contener vitamina E, preferiblemente al menos 30 mg de vitamina E por 100 g de la fuente de lípidos.

La composición nutricional y/o el medicamento pueden incluir una fuente de hidratos de carbono.

La fuente de hidratos de carbono abarca preferiblemente maltodextrina, jarabe de maíz, almidón de maíz, almidón modificado o sacarosa o fructosa, o sus mezclas. La fuente de hidratos de carbono proporciona preferiblemente al menos un 15%, con preferencia al menos un 20% - 40% aproximadamente del total de calorías de la composición o un 40% hasta un 65% aproximadamente de la energía del suplemento nutricional, sobre todo un 50% hasta un 60% aproximadamente de la energía de la composición nutricional. Por ejemplo, la fuente de hidratos de carbono puede aportar aproximadamente un 54% de la energía del suplemento.

Si se desea, la composición nutricional y/o el medicamento puede estar libre de lactosa.

P.ej., para evitar la aparición de diarrea la composición también puede contener una fibra dietética, preferiblemente en una proporción de al menos 8 g/l, con mayor preferencia de al menos 14 g/l.

Por tanto la composición nutricional y/o el medicamento incluyen además una fuente de una fibra prebiótica soluble. Una fibra prebiótica es una fibra que beneficia al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad bacteriana en el colon y tiene la capacidad de mejorar la salud del huésped. Las fibras prebióticas solubles idóneas incluyen fructooligosacáridos (FOS) e inulina. Se pueden obtener extractos de inulina adecuados de Orafit SA, de Tirlmont 3300, Bélgica, con la marca comercial "Raftiline". Análogamente se pueden obtener fructooligosacáridos adecuados de Orafit SA, de Tirlmont 3300, Bélgica, con la marca comercial "Raftilose".

El aporte de FOS e inulina se hace preferiblemente en una relación aproximada de 60 a 40 hasta 80 a 20, con mayor preferencia de 70 a 30 aproximadamente. Otras fibras posibles incluyen gomas tales como la goma guar, la goma xantana, xilo-oligosacáridos, goma arábica, pectina, goma acacia, almidón resistente, dextranos o mezclas de ellas. Preferiblemente la fibra elegida no debería inducir saciedad.

Se afirma que las fibras prebióticas solubles promueven el crecimiento de bifidobacterias en el tracto gastrointestinal y en ciertas circunstancias evitan o disminuyen el crecimiento de agentes patógenos como los clostridios. Además de promover el crecimiento de bifidobacterias se refiere que tienen otros diversos efectos beneficiosos. Asimismo, durante la fermentación de las fibras en el colon se producen ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos son un alimento para las células intestinales.

Las fibras prebióticas solubles se hallan preferiblemente en cantidad suficiente para proporcionar al paciente 4 hasta 9 g aproximadamente de fibra fermentable por día. Por tanto las fibras prebióticas solubles pueden estar presentes en una cantidad aproximada de 6 g hasta 12 g por 1000 kcal. Hay formas de ejecución alternativas que comprenden mezclas de fibras prebióticas en una cantidad de 9 g o menos, por ejemplo de 4 g de mezcla.

Si se desea, el suplemento nutricional también puede contener una fuente de fibra dietética insoluble. Como fuentes de fibras dietéticas insolubles son adecuadas las fibras de las vainas y cáscaras de las legumbres y los granos, por ejemplo la fibra de las vainas de guisante, de las cáscaras de avena, de las cáscaras de cebada y de las vainas de soja.

Asimismo, la osmolalidad de la composición nutricional se puede ajustar en función del fin pretendido, p.ej. para evitar la diarrea, concretamente de modo que sea menor de 500 mOsm, con mayor preferencia inferior a 300 mOsm, p.ej. a una osmolalidad de 100 hasta 250 mOsm aproximadamente. Los productos saborizados suelen tener una osmolalidad mayor que los no saborizados.

La composición nutricional y/o el medicamento pueden incluir una fuente de proteínas.

La fuente de proteínas puede incluir como mínimo un 50% en peso aproximadamente de proteína de suero de leche al menos parcialmente hidrolizada. La proteína de suero de leche utilizada para obtener el producto hidrolizado puede ser una fuente de proteína de suero de leche comercialmente asequible basada en suero de leche dulce o en suero de leche ácido o en una combinación de ambos. La proteína de suero de leche es preferiblemente una fuente de proteína de suero de leche que contiene más del 80% en peso de proteína de suero de leche. Un concentrado idóneo de proteína de suero de leche es el LACPRODAN 9087 y las fuentes adecuadas de proteína de suero de leche aislada incluyen los productos ALACEN 895 (New Zealand Milk Products Inc), BiPRO (Le Sueur Isolates de Le Sueur, Minn.), PROVON-190 (Avonmore Ingredients Inc de Monroe Wis.) y LACPRODAN 9212 (Royal Proteins, Inc de Rosemont Ill.).

Si se desea, la fuente proteica puede incluir proporciones de otros tipos adecuados de proteína. Por ejemplo, la fuente proteica puede incluir adicionalmente pequeñas cantidades de caseína, proteína de soja, proteína de arroz, proteína de guisante, proteína de algarrobo, proteína de avena, proteína de leche, caseína-glicomacropéptido o mezclas de estas proteínas. Además, si se desea, la fuente proteica también puede incluir pequeñas cantidades de aminoácidos libres. Los otros tipos adecuados de proteína comprenden preferiblemente menos de un 50% en peso aproximadamente de la fuente proteica, con mayor preferencia menos de un 30% en peso aproximadamente.

Dependiendo del estado en que se encuentra el paciente, la fuente proteica se elige de manera que la composición alimenticia resultante sea fácil de digerir.

Para recuperar masa corporal magra de pacientes con grandes pérdidas proteicas se puede usar una concentración elevada que aporte suficiente proteína. Los requerimientos elevados de proteína se han detectado en poblaciones de pacientes que sufren de úlcera de presión, heridas graves, traumas, enfermedad de Crohn con enteropatía por pérdida de proteína, diarrea crónica y malabsorción y diarrea por VIH/SIDA. Inherente a las exigencias metabólicas de estas enfermedades hay una mayor pérdida de nitrógeno, una mayor necesidad de proteínas o ambas.

La composición de la presente invención se puede diseñar de manera que sea una dieta basada en péptidos. Al escoger la fuente proteica, la presente invención maximiza la tolerancia y la absorción con el uso de una proteína hidrolizada. Según una forma de ejecución preferida, la fuente proteica es proteína de suero de leche hidrolizada enzimáticamente. Este tipo de fuente proteica reduce la incidencia de reflujo gástrico, porque el vaciado gástrico es más rápido que con las dietas que llevan caseína o suero de leche entera. La proteína de suero de leche hidrolizada también sirve de fuente rica en el aminoácido cisteína, el cual es un aminoácido que limita la formación of glutatión.

La fuente proteica proporciona con preferencia un 8% hasta un 25% aproximadamente de la energía del suplemento nutricional. Según una forma de ejecución de la presente invención, la fuente proteica proporciona al menos un 8% aproximadamente, con preferencia un 15% - 25% aproximadamente, de las calorías totales de la composición. Por ejemplo, la fuente proteica puede aportar un 15% hasta un 18% aproximadamente de la energía de la composición en una forma de ejecución adecuada para un adulto, o un 8% hasta un 14% aproximadamente de la energía del suplemento en una forma de ejecución adecuada para uso pediátrico.

En una forma de ejecución especialmente preferida de la presente invención, la fuente proteica aporta al menos un 8% aproximadamente, con preferencia un 15% - 25% aproximadamente, de las calorías totales de la composición; la fuente de lípidos aporta al menos un 18% aproximadamente, con preferencia un 30% - 50% aproximadamente, de las calorías totales de la composición y preferiblemente tiene una relación de ácidos grasos omega 6 a omega 3 de 2 : 1 hasta 10 : 1 aproximadamente; y la fuente de hidratos de carbono aporta al menos un 15% aproximadamente, con preferencia un 20% - 40% aproximadamente, de las calorías totales de la composición.

En una forma de ejecución de la presente invención, la composición nutricional y/o el medicamento llevan además micronutrientes, elegidos preferiblemente del grupo formado al menos por vitamina E y vitamina C.

Con aun mayor preferencia, la composición nutricional y/o el medicamento incluyen un perfil completo de vitaminas y minerales. Por ejemplo, se pueden aportar suficientes vitaminas y minerales para proporcionar aproximadamente una cantidad diaria de vitaminas y minerales, correspondiente a un 50% hasta un 500% del margen de tolerancia recomendado, por 1000 calorías del suplemento nutricional. La composición nutricional y/o el medicamento son preferiblemente ricos en vitamina E. Por ejemplo, la composición nutricional y/o el medicamento pueden llevar entre 80 y 120 unidades internacionales de vitamina E por 1000 kcal. Con mayor preferencia el suplemento nutricional contiene 30 unidades internacionales de vitamina E por 250 ml de ración del suplemento.

Además la composición nutricional y/o el medicamento también son ricos en vitamina C, de la cual aportan entre 150 y 250 mg aproximadamente por 1000 kcal o de manera preferente 60 mg aproximadamente por ración. Se cree que la vitamina C acelera la curación y la granulación en pacientes con serias necesidades de curación. La vitamina C favorecerá mayores necesidades/pérdidas tras la cirugía.

La composición nutricional y/o el medicamento también contienen preferiblemente 200 g de ácido fólico y 3 g de vitamina B-12 por forma de dosificación. Las formas de ejecución alternativas de la composición nutricional y/o del medicamento para uso pediátrico tienen un perfil modificado de vitaminas y minerales adaptado específicamente a las necesidades especiales de este grupo de edad.

Prosiguiendo con la presente invención, la composición también puede incluir un alto nivel de cinc. La composición aporta con preferencia al menos un 150% aproximadamente del USRDA de cinc por 1000 calorías. Según una forma de ejecución se aportan 19 hasta 29 mg de cinc por 1000 calorías. En una forma de ejecución preferida se aportan 24 mg de cinc por 1000 calorías. Esta mayor cantidad compensa las pérdidas de cinc y proporciona más cinc para la reparación de tejidos en un paciente con mayores necesidades de curación.

Prosiguiendo con la presente invención, la composición también puede incluir mayores cantidades de selenio. En los pacientes con elevadas necesidades de curación se pueden dar carencias de selenio. Prosiguiendo con la presente

invención, al menos se aportan 40 hasta 60 µg de selenio en 1000 calorías de fórmula. En una forma de ejecución preferida se aportan aproximadamente 50 µg de selenio por 1000 calorías.

La composición de la presente invención también puede incluir una fuente de beta-caroteno. Se puede añadir beta-caroteno a la composición para normalizar los niveles de beta-caroteno en el plasma del suero y evitar la carencia de beta-caroteno en pacientes alimentados a largo plazo por vía entérica. La composición incluye con preferencia 1,6 hasta 2,4 mg por 1000 calorías. Esta cantidad evita las carencias y previene el posible aumento de necesidades en el paciente que se está curando. Además los niveles de beta-caroteno permiten elevar las concentraciones en plasma hasta niveles óptimos casi normales de 500 mcg por litro.

La composición de la presente invención también puede aportar cantidades superiores de L-carnitina y taurina, a fin de satisfacer los mayores requerimientos del paciente catabólico, gravemente enfermo. Tanto la L-carnitina como la taurina están presentes con preferencia en una proporción de 80 a 120 mg por 1000 calorías, aproximadamente. En formas de ejecución preferidas tanto la L-carnitina como la taurina están presentes en una proporción de 100 mg por 1000 calorías, aproximadamente.

Además la composición de la presente invención contiene menores proporciones de magnesio. El magnesio ha sido relacionado con la diarrea. En una forma de ejecución el magnesio está presente en una proporción aproximada de 237 mg hasta 355 mg por 1000 calorías. En una forma de ejecución preferida el magnesio está presente en una proporción aproximada de 300 mg por 1000 calorías.

La composición nutricional de la presente invención tiene preferiblemente un contenido energético de 800 kcal/l hasta 2000 kcal/l aproximadamente; por ejemplo un contenido energético aproximado de 1000 kcal/l o 1500 kcal/l. La densidad calórica de la composición es preferiblemente de 1,0 kcal/ml.

La composición nutricional y/o el medicamento pueden estar en forma de un polvo soluble, un concentrado líquido, un pudín, una barrita/tentempié o una formulación lista al uso para consumo oral o administración entérica. Sobre todo se prefieren las formulaciones bebibles. Asimismo pueden contener varios saborizantes, edulcorantes y otros aditivos. Se pueden usar edulcorantes artificiales tales como el acetosulfamo y edulcorantes basados en L-aspartilo, por ejemplo acesulfamo-K o aspartamo o una mezcla de ellos.

La composición de la presente invención es preferiblemente una formulación entérica lista al uso. La composición se puede usar como suplemento o como soporte de toda la nutrición entérica. La composición se puede administrar al paciente a través de una sonda o haciéndosela beber.

La cantidad de composición nutricional y/o de medicamento necesaria para alimentar a un paciente variará según factores tales como su estado, peso corporal, edad y demás fuentes de nutrición. De todos modos un médico puede fijar fácilmente la cantidad requerida. El suplemento nutricional se puede tomar en múltiples dosis, por ejemplo de 2 a 5 veces, para llegar a la cantidad diaria requerida, o en una sola dosis.

Los especialistas en la materia entenderán que pueden combinar cualquiera de las características descritas en esta exposición, sin apartarse del ámbito de la presente invención.

Otras formas de ejecución y ventajas de la presente invención resultan evidentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras.

La figura 1 muestra el grado de colonización del intestino grueso por el *Lactobacillus johnsonii* La1 expresado en la escala de log<sub>10</sub>. Se representan los valores medios y sus correspondientes desviaciones estándar para el grupo A (placebo), el grupo B (10<sup>7</sup> ufc) y el grupo C (10<sup>9</sup> ufc).

#### Ejemplo 1:

La microbiota intestinal comprende un número extremadamente alto de microbios de distinto linaje celular capaces de comunicarse entre sí y con el huésped. En general la microbiota es un órgano real involucrado en múltiples funciones que contribuyen a la salud del huésped. Recupera energía de los hidratos de carbono complejos que escapan a la digestión de los enzimas del huésped en el intestino delgado, juega un papel importante al prevenir la colonización por bacterias patógenas y contribuye a cuidar la barrera mucosal y a modular la reactividad inflamatoria/inmunológica de la mucosa. Es significativo que tras una colectomía subtotal y total disminuyen las actividades metabólicas y protectoras de la microbiota y por lo tanto pueden aumentar las complicaciones postquirúrgicas debido a la alteración temporal de la función de la microbiota. Es sabido que los pacientes sometidos a cirugía colorrectal tienen un gran riesgo de sufrir una infección postquirúrgica. En este momento crítico puede ser muy beneficiosa la capacidad de restituir cuanto antes una microbiota colónica con predominio de las cepas probióticas protectoras.

Este estudio tiene por objeto demostrar que es posible colonizar el colon de un paciente en el periodo periquirúrgico con cepas probióticas administradas en forma de suplemento dietético antes y después de la operación, a pesar del estado especial en que se halle el paciente tratado. Habitualmente los pacientes están sometidos a un gran estrés, reciben un fuerte tratamiento antibiótico, podrían tener el sistema inmunitario alterado y/o un riesgo importante de



ser colonizados por agentes patógenos y por bacterias resistentes a los antibióticos, que aparecen cada vez con mayor frecuencia en ambientes continuamente esterilizados como los hospitales.

Pacientes y métodos

5 En un estudio doble ciego se inscribieron 30 personas afectadas de adenocarcinoma de colon y se repartieron al azar en tres grupos:

Grupo 1: dosis alta de probióticos (10<sup>9</sup> ufc).

Grupo 2: dosis baja de probióticos (10<sup>7</sup> ufc).

10 Grupo 3: placebo.

Tratamiento

15 Los tratamientos estuvieron compuestos por *Lactobacillus johnsonii* La1 y *Bifidobacterium* BB536 (ambas cepas bacterianas presentes al mismo nivel de ufc en los dos productos) mezclados con maltodextrina. El placebo solo llevaba maltodextrina.

20 Los tratamientos empezaron 3 días antes de la cirugía, se interrumpieron el día de la operación y se reanudaron tras la intervención hasta 12 días después de la cirugía.

Parámetro principal

El resultado principal del estudio fue la colonización luminal o mucosal valorada en el momento de la cirugía.

Resultados

25 Los códigos de los grupos fueron A (placebo), B (probióticos a 10<sup>7</sup>) y C (probióticos a 10<sup>9</sup>). La colonización al D0 (día de la cirugía) en contenido colónico o en la biopsia mucosal con *Lactobacillus johnsonii* La1 se observó en 3 de 11 pacientes en el grupo B y en 4 de 9 pacientes en el grupo C.

30

Tabla 1

		Presencia de bacterias en el contenido colónico o en la biopsia mucosal	
		No	Sí
La 1	A	10	0
	B	8	3
	C	5	4

Conclusiones

35 Estos resultados demuestran que un probiótico típico, el *Lactobacillus johnsonii* La1, es capaz de colonizar el colon distal en pacientes sometidos a una colectomía por adenocarcinoma colorrectal. Los pacientes que sufren estas enfermedades y reciben tratamiento quirúrgico están bajo tensión y experimentan cambios locales ecológicamente graves en el colon. De hecho las modificaciones de la microbiota colónica se producen como resultado de grandes alteraciones en el estatus redox del ambiente colónico, del tratamiento con antibióticos y del lavado intestinal que elimina la mayor parte de la biomasa luminal. La posibilidad de salvaguardar una población estable de bacterias probióticas creará las condiciones básicas para la reconstitución de la microbiota, lo cual a la vez mejora el estado clínico postoperatorio del paciente, previniendo complicaciones infecciosas y restableciendo la fisiología del colon que depende de una microflora metabólicamente activa.

45

Ejemplo 2

A continuación se presenta una típica formulación nutricional preparada por la presente invención:

50 En este caso la formulación nutricional es un preparado alimenticio que consta de una mezcla de proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas y minerales en unas proporciones pensadas para satisfacer el 33% de las necesidades diarias de nutrientes de una persona adulta con el consumo de 500 ml.

El 16% de la energía es aportada por la fracción proteica, el 34% por las grasas y el 50% por los carbohidratos.

55 La fuente proteica consta de un 50% de proteína de suero de leche y un 50% de caseína, y el polvo reconstituido contiene 4 g de proteínas por 100 ml (100 Kcal).

60 La fracción lípida está compuesta por aceite de colza, triglicéridos de cadena media (TGCM) y aceite de maíz. Los TGCM representan el 25% de los lípidos. El perfil de ácidos grasos se compone de 20% de ácidos grasos saturados (AG), 40% de ácidos grasos monoinsaturados y 40% de ácidos grasos poliinsaturados. La relación de ácidos grasos

## ES 2 578 261 T3

n-6/n-3 es de 4:1.

El contenido de hidratos de carbono es de 12,6 g por 100 ml de polvo reconstituido y es aportado por maltodextrinas. El producto está exento de lactosa.

5

La composición contiene fibra proporcionada por oligosacáridos (inulina) en una concentración de 1,5 g por 100 ml.

El polvo contiene *Lactobacillus johnsonii* La1 secado por pulverización en una concentración de  $10^8$  ufc por g de polvo.

10

El producto resultante se reconstituye de manera usual, empleando 22 g de polvo + 84 ml de agua para una toma de 100 ml.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de *Lactobacillus johnsonii* en la elaboración de una composición nutricional o un medicamento para la prevención de infecciones abdominopélvicas postquirúrgicas debidas a la acumulación de fluido pélvico resultante de derrames durante la anastomosis o a una translocación bacteriana.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, de manera que el *Lactobacillus johnsonii* es el *Lactobacillus johnsonii* La1 (CNCM I-1225).
- 15 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que la composición nutricional o el medicamento llevan además bacterias probióticas no viables y/o material procedente de probióticos.
- 15 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que la composición nutricional o el medicamento llevan además el sustrato de fermentación de los probióticos.
- 20 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que la composición nutricional o el medicamento llevan además prebióticos.
- 20 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de modo que el *Lactobacillus johnsonii* se halla en una proporción aproximada de  $10^5$ - $10^{11}$  ufc/ml, preferiblemente de  $10^6$ - $10^9$  ufc/ml, con mayor preferencia de  $10^7$ - $10^8$  ufc/ml.
- 25 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que la composición nutricional incluye además una fuente de hidratos de carbono, una fuente de lípidos y una fuente de proteínas.
- 30 8. Uso según la reivindicación 7, de manera que la fuente proteica aporta al menos un 8% aproximadamente, con preferencia un 15%-25% aproximadamente del total de calorías de la composición, la fuente de lípidos aporta al menos un 18% aproximadamente, con preferencia un 30%-50% aproximadamente del total de calorías de la composición y preferiblemente tiene una relación aproximada de ácidos grasos omega 6 a 3 de 2 : 1 hasta 10 : 1, y la fuente de hidratos de carbono proporciona al menos un 15% aproximadamente, con preferencia un 20%-40% aproximadamente del total de calorías de la composición.
- 35 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que la composición nutricional o el medicamento llevan además micronutrientes, preferiblemente elegidos del grupo formado por al menos la vitamina E y la vitamina C.

FIGURA 1

