

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 203**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/688 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/733 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 13153122 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2589302**

54 Título: **Uso de esfingomielina y carbohidratos no digeribles para mejorar la microbiota intestinal**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07124007

31.03.2008 US 40788 P

31.03.2008 EP 08153775

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

05.05.2017

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**NIEUWENHUIZEN, WILLEM FERDINAND;
BEN AMOR, KAOUTHER;
KNOL, JAN;
VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;
BEERMANN, CHRISTOPHER y
BOEHM, GÜNTHER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 611 203 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

Uso de esfingomielina y carbohidratos no digeribles para mejorar la microbiota intestinal

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se encuentra en el campo de las composiciones nutricionales para restaurar o mantener una microbiota intestinal bien equilibrada. La composición es especialmente adecuada para bebés y niños pequeños.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Al nacer, los bebés están desprovistos de una microbiota intestinal. Después de nacer, el intestino grueso se coloniza rápidamente y su microbiota se desarrolla y aumenta rápidamente. La microbiota intestinal de los bebés amamantados está compuesta, principalmente, por especies del género *Bifidobacterium* y otras bacterias productoras de ácido láctico. La microbiota de los bebés alimentados con preparados es más diversa y contiene, en general, más especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Enterobacteriaceae*. Esta diferencia en la composición de la microbiota se supone que da como resultado muchos efectos beneficiosos con respecto al sistema inmunológico, la función de barrera gastrointestinal y la función antipatogénica, dando como resultado menos infecciones gastrointestinal en cuanto a incidencia y duración, menos enfermedades atópicas tales como alergia alimentaria, dermatitis atópica, asma inducido por alergia, y menos estreñimiento en los bebés amamantados.

[0003] La WO 2006/091103 divulga una composición que comprende probióticos y dos sacáridos no digeribles para su uso contra diferentes trastornos. La WO 00/08948 divulga mezclas de oligosacáridos y polisacáridos no digeribles para mejorar la microbiota intestinal.

[0004] La WO 2006/041316 divulga el uso de productos de degradación de esfingomielina para reducir la cantidad de *Clostridium difficile*.

[0005] La WO 2007/073194 divulga el uso de composiciones que comprenden fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol y, opcionalmente, carbohidratos no digeribles para su uso en la prevención de la obesidad y/o la diabetes.

Resumen de la invención

[0006] La presente invención se basa en un efecto ventajoso inesperado de una composición que comprende tanto esfingofosfolípidos y/o productos de degradación de los mismos, en particular ceramida, base esfingoide, fosfato esfingoide y/o liso esfingofosfolípido, y oligosacáridos no digeribles en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal. Esta combinación sorprendentemente mostró un efecto mejorado favorable en la composición de la microbiota intestinal. En particular, se observó una disminución en la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*, una disminución en la proporción de *Clostridium difficile*/bacterias totales y/o un aumento en el índice prebiótico.

[0007] Los inventores se dieron cuenta de que la composición de la microbiota formada durante la infancia afecta a la composición de la microbiota más tarde en la vida. Las diferencias en el desarrollo de la microbiota durante la infancia se considera que producen diferencias en la composición de la microbiota intestinal en niños de al menos siete años. El desarrollo de una microbiota bien equilibrada durante la infancia, por lo tanto, tiene consecuencias en la salud que van más allá de la infancia, la niñez, la adolescencia y/o la edad adulta.

[0008] Por lo tanto, el uso de composiciones que comprenden esfingofosfolípidos y/o productos de degradación de los mismos, junto con carbohidratos no digeribles, tendrá, si se administran a edad temprana a bebés y/o niños pequeños, con una edad inferior a 36 meses, efectos beneficiosos para la prevención de trastornos asociados a una microbiota intestinal desequilibrada, durante períodos que van más allá del período en el que se administra esta composición, es decir más allá de los 36 meses, tal como la infancia, la adolescencia y/o la edad adulta.

[0009] Así, se considera que una microflora bien equilibrada, especialmente una microflora con una baja proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* o *Clostridium/Bacteroides* afecta al almacenamiento de grasas en los adipocitos y/o tiene un efecto preventivo y/o terapéutico sobre la obesidad. Por lo tanto, la presente composición es especialmente adecuada para tratar y/o prevenir la obesidad. Dado que los adipocitos, especialmente los adipocitos viscerales, se forman y proliferan durante la infancia, la presente composición es especialmente adecuada para la administración a sujetos humanos con una edad inferior a 36 meses para prevenir la obesidad cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.

[0010] Además, debido al ventajoso efecto de la combinación de esfingofosfolípidos y/o producto(s) de degradación de los mismos con carbohidratos no digeribles es particularmente ventajosa para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la composición de la microbiota intestinal, tales como infecciones gastrointestinales, diarrea, inflamación gastrointestinal y/o estreñimiento.

[0011] Dado que una microbiota intestinal bien equilibrada también mejora el sistema inmunológico y/o aumenta la maduración del intestino y/o la función de la barrera gastrointestinal, la presente combinación también se puede usar para tratar y/o prevenir enfermedades atópicas tales como la alergia, más particularmente la alergia alimentaria, la dermatitis atópica, el asma inducida por alergia e infecciones respiratorias y sistémicas.

5

Descripción detallada de la invención

[0012] La presente invención concierne a un método para la normalización de la microbiota intestinal en un sujeto humano con respecto a la microbiota encontrada en sujetos sanos delgados, dicho método comprende la administración de una composición que comprende:

10

A esfingofosfolípido, preferiblemente esfingomielina, y/o al menos un producto de degradación de esfingofosfolípido seleccionado del grupo que consiste en: ceramida, liso esfingofosfolípido, fosfato esfingoide y base esfingoide libre, y

15

B al menos un carbohidrato no digerible seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico

para un sujeto humano.

20

[0013] En otras palabras, la presente invención se refiere al uso de una composición nutricional que comprende:

A esfingofosfolípido, preferiblemente esfingomielina, y/o al menos un producto de degradación de esfingofosfolípido seleccionado del grupo que consiste en: ceramida, liso esfingofosfolípido, fosfato esfingoide y base esfingoide libre, y

25

B al menos un carbohidrato no digerible seleccionado del grupo que consiste en: fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico

para la fabricación de una composición para normalizar la microbiota intestinal en un sujeto humano con respecto a la microbiota encontrada en sujetos saludables delgados y/o en bebés amamantados.

30

[0014] La presente invención también se puede formular como una composición nutricional que comprende:

A esfingofosfolípido, preferiblemente esfingomielina, y/o al menos un producto de degradación de esfingofosfolípido seleccionado del grupo que consiste en: ceramida, liso esfingofosfolípido, fosfato esfingoide y base esfingoide libre, y

35

B al menos un carbohidrato no digerible seleccionado del grupo que consiste en: fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico

para normalizar la microbiota intestinal en un sujeto humano con respecto a la microbiota encontrada en sujetos saludables delgados y/o en bebés amamantados.

40

Carbohidratos no digeribles

[0015] La presente composición comprende carbohidratos no digeribles. Los carbohidratos no digeribles mejoran la microbiota. Los carbohidratos no digeribles estimulan el crecimiento y/o la actividad de las *Bifidobacterium* y las *Bacteroides*. Como se muestra en el ejemplo 1, se descubrió que la administración de carbohidratos no digeribles disminuía de manera ventajosa la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*, es decir *Clostridium/Bacteroides*.

45

[0016] Preferiblemente, la presente composición comprende carbohidratos no digeribles con un DP entre 2 y 250, más preferiblemente de 2 a 60. El carbohidrato no digerible es al menos uno, preferentemente al menos dos, seleccionados del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos (incluyendo inulina), galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (incluyendo gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos y povidona) arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos (incluyendo goma arábiga), glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos (incluyendo goma guar parcialmente hidrolizada), ácido siálico, que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico (incluyendo ácidos galacturónicos y productos de degradación de pectina). Preferiblemente, la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferentemente, los galacto-oligosacáridos preferentemente, beta-galacto-oligosacáridos.

50

55

[0017] Preferiblemente, la composición comprende galacto-oligosacáridos. El galacto-oligosacárido se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: beta-galacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilada. En una forma de realización particularmente preferida, la presente composición comprende beta-galacto-oligosacáridos. Los beta-galacto-oligosacáridos, tal y como se usan en la presente invención, se refieren a oligosacáridos compuestos por más del 50 %, preferentemente más del 65 % de unidades de galactosa basadas en subunidades monoméricas, con un grado de polimerización (DP) de 2 a 20, en el que al menos 50 %, más preferentemente al menos 75 %, incluso más preferentemente al menos 90 % de las unidades

60

65

de galactosa se enlazan entre sí mediante un enlace beta-glicosídico, preferiblemente un enlace beta-1,4 glicosídico. El DP medio es preferiblemente de 3 a 6. Una unidad de glucosa puede estar presente en el extremo reductor de la cadena de unidades de galactosa. Los beta-galacto-oligosacáridos también se denominan a veces transgalacto-oligosacáridos (TOS). Una fuente adecuada de beta-galacto-oligosacáridos es Vivinal®GOS (disponible comercialmente de Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos). Otras fuentes adecuadas son Oligomate (Yakult), Cupoligo (Nissin) y Bi2muno (Classado).

[0018] Preferiblemente, la composición comprende fructo-oligosacáridos. Fructo-oligosacárido, como se usa en la presente invención, se refiere a carbohidratos compuestos por más del 50 %, preferiblemente más del 65 % de unidades de fructosa basadas en subunidades monoméricas, en las que al menos el 50 %, más preferiblemente al menos el 75 %, incluso más preferiblemente al menos el 90 % de las unidades de fructosa están enlazadas entre sí mediante un enlace beta-glicosídico, preferiblemente un enlace beta-2,1 glicosídico. Puede haber una unidad de glucosa en el extremo reductor de la cadena de unidades de galactosa. Preferiblemente, el fructo-oligosacárido tiene un DP o DP medio de 2 a 250, más preferiblemente de 2 a 100, incluso más preferiblemente de 10 a 60. Los fructo-oligosacáridos comprenden levano, levano hidrolizado, inulina, inulina hidrolizada y fructo-oligosacáridos sintetizados. Preferiblemente, la composición comprende fructo-oligosacáridos de cadena corta con un grado de polimerización (DP) medio de 3 a 6, más preferiblemente inulina hidrolizada o fructo-oligosacárido sintético. Preferiblemente, la composición comprende fructano de cadena larga con un DP medio por encima de 20, tal como RaftilineHP. Preferiblemente, la composición comprende fructano de cadena corta y de cadena larga. El fructo-oligosacárido adecuado para su uso en las composiciones también está disponible comercialmente, por ejemplo RaftilineHP (Orafti).

[0019] La presente composición comprende, preferiblemente, oligosacáridos de ácido urónico, más preferiblemente oligosacáridos de ácido galacturónico. El término oligosacárido de ácido galacturónico, como se usa en la presente invención, se refiere a un oligosacárido donde al menos 50 % de las unidades monosacáridas presentes en el oligosacárido es ácido galacturónico. Los oligosacáridos de ácido galacturónico usados en la invención preferiblemente se obtienen a partir de la degradación de pectina, pectato y/o ácido poligalacturónico. Preferiblemente, la pectina degradada se prepara por hidrólisis y/o beta-eliminación de pectinas de fruta y/o vegetales, más preferiblemente pectina de manzana, cítrica y/o de remolacha azucarera, incluso más preferiblemente pectina de manzana, cítrica y/o de remolacha azucarera degradada por al menos una liasa. En una forma de realización preferida, al menos una de las unidades de ácido galacturónico terminal del oligosacárido de ácido galacturónico tiene un enlace doble. El enlace doble protege eficazmente contra la fijación de bacterias patógenas a las células epiteliales intestinales. Preferiblemente, una de las unidades de ácido galacturónico terminal comprende un enlace doble C4 -C5. El oligosacárido de ácido galacturónico puede ser derivatizado. El oligosacárido de ácido galacturónico puede ser metoxilado y/o amidado. En una forma de realización, los oligosacáridos de ácido galacturónico se caracterizan por un grado de metoxilación por encima de 20 %, preferiblemente por encima de 50 %, incluso más preferiblemente por encima de 70 %.

[0020] En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de inulina y fructo-oligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de galacto-oligosacáridos y unos fructo-oligosacáridos seleccionados del grupo que consiste en: inulina y fructo-oligosacáridos de cadena corta, más preferiblemente inulina. Una mezcla de al menos dos carbohidratos diferentes no digeribles estimula ventajosamente las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal en mayor medida que un único carbohidrato no digerible. Preferiblemente, la proporción en peso entre la mezcla de dos carbohidratos diferentes no digeribles, preferiblemente galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacárido, está entre 20 y 0,05, más preferiblemente entre 20 y 1. Los galacto-oligosacáridos recuerdan más a los oligosacáridos de la leche humana. Preferiblemente, la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un DP de 2-10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2-60. Esta combinación se descubrió que aumenta sinérgicamente las *Bifidobacterium* y los *Lactobacillus*. Preferiblemente, la composición comprende beta-galacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un producto de degradación de pectina. La presencia de estos tres oligosacáridos no digeribles estimula incluso más las *Bifidobacterium*, mientras que disminuye las *Bacteroides* y *Clostridium* en comparación con los galacto-oligosacáridos con fructano. La proporción en peso de transgalacto-oligosacárido : fructo-oligosacárido : producto de degradación de pectina es preferiblemente (20 a 2) : 1 : (1 a 20), más preferiblemente (12 a 7) : 1 : (1 a 3).

[0021] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1,50 g, incluso más preferiblemente de 300 mg a 1 g. Basada en el peso en seco, la composición preferiblemente comprende de 0,25 % en peso a 5,5 % en peso, más preferiblemente de 0,5 % en peso a 4 % en peso, incluso más preferiblemente de 1,5 % en peso a 3 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz en la estimulación de las bacterias beneficiosas para la microbiota, mientras que una cantidad demasiado alta provocará efectos secundarios de hinchazón y malestar abdominal.

60 Esfingofosfolípidos y sus productos de degradación

[0022] La presente composición comprende esfingofosfolípidos y/o uno de sus productos de degradación. El término esfingofosfolípido, como se usa en la presente invención, se refiere a un tipo de esfingolípido que consiste en una base esfingóide unida a un ácido graso vía un enlace amida y, vía un oxígeno, a un grupo de cabeza polar que comprende un fosfato (fosfato, fosfocolina, fosfoserina, fosfoetanolamina, fosfoglicerol o fosfoinositol). En otra forma de realización de la presente invención, un producto de degradación derivado de esfingofosfolípido, particularmente ceramida,

5 lisoesfingofosfolípido, fosfato esfingoide y/o base esfingoide libre, está presente en la composición. Las bases esfingoides de la presente invención son preferiblemente 2-amino-1,3-dihidroxi-alcanos o alquenos con (2*S*,3*R*)-*eritro* estereoquímica, con una longitud de cadena de 14 átomos o más. Las bases esfingoides pueden comprender tres, en lugar de dos, grupos hidróxilo. Las cadenas alifáticas puede ser mono- o poli-insaturadas (en la configuración *cis* o *trans*) o saturadas. La cadena alifática puede ser ramificada. Las bases esfingoides incluyen esfingosina, esfinganina, fitoesfingosina y dihidrofitoesfingosina. Preferiblemente, la composición comprende esfingomielina. La esfingomielina es fosforilcolina de ceramida. La ceramida consiste en una base esfingoide enlazada a un ácido graso vía un enlace amida.

10 [0023] Mediante el consumo oral, los esfingofosfolípidos y/o los productos de degradación de los mismos, en particular lisoesfingolípido, ceramida, fosfato esfingoide y/o base esfingoide, tienen un efecto reductor en las bacterias desfavorables presentes en la microbiota intestinal, tales como *Firmicutes*, especialmente *Clostridium*. La presencia de un estimulador de bacterias beneficiosas y de un inhibidor de bacterias desfavorables mejorará la composición de la microbiota y/o mantendrá la microbiota bien equilibrada de manera mucho más eficaz.

15 [0024] Preferiblemente, la composición comprende de 10 a 200 mg de esfingomielina por 100 ml, más preferiblemente de 20 mg a 150 mg, incluso más preferiblemente de 60 mg a 100 mg. Basándose en la grasa, la composición preferiblemente comprende de 0,25 % en peso a 5,5 % en peso, más preferiblemente de 0,5 % en peso a 4 % en peso, incluso más preferiblemente de 1,5 % en peso a 3 % en peso. Basándose en el peso en seco, la composición preferiblemente comprende de 0,07 % en peso a 1,5 % en peso, más preferiblemente de 0,15 % en peso a 1,1 % en peso, incluso más preferiblemente de 0,5 % en peso a 0,8 % en peso. Una cantidad inferior será menos eficaz, mientras que una cantidad superior dejará menos espacio para los ácidos grasos de cadena larga y esenciales ventajosos. Una fuente adecuada de esfingofosfolípido es la grasa láctea, más adecuada es la grasa láctea de mantequilla o la grasa de suero de mantequilla, la yema de huevo y/o la lecitina de soja.

25 [0025] Preferiblemente, la proporción en peso entre los oligosacáridos no digeribles y la esfingomielina es entre 0,4 y 200, más preferiblemente entre 1 y 75, incluso más preferiblemente entre 3 y 15. Con esta proporción presente en la composición, se asegura un equilibrio entre el efecto de estimulación de las bacterias beneficiosas presentes en la microbiota y el efecto de reducción de las bacterias desfavorables presentes en la microbiota.

30 Otros lípidos

35 [0026] En este caso, LA se refiere a ácido linoleico (18:2 n6); ALA se refiere a ácido alfa-linolénico (18:3 n3); LC-PUFA se refiere a ácidos poliinsaturados grasos de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico (22:6, n3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico (20:5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico (20:4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico (22:5 n3).

40 [0027] LA está presente, preferiblemente, en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludable, sin embargo, en una cantidad tan baja como sea posible para evitar la aparición de la obesidad más tarde en la vida. La composición, por lo tanto, comprende preferiblemente menos de 15 % en peso de LA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente entre 5 y 14,5 % en peso, más preferiblemente entre 6 y 12 % en peso. Preferiblemente ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludable. La presente composición, por lo tanto, comprende preferiblemente al menos 1,0 % en peso basado en ácidos grasos totales. Preferiblemente la composición comprende al menos 1,6 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 2,0 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende menos de 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos de 5,0 % en peso basado en ácidos grasos totales. La proporción en peso de LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir la obesidad, especialmente la obesidad central, asegurando al mismo tiempo un crecimiento y un desarrollo normal. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 15, más preferiblemente entre 2 y 7, más preferiblemente entre 3 y 6, incluso más preferiblemente entre 4 y 5,5, incluso más preferiblemente entre 4 y 5.

55 [0028] Preferiblemente la presente composición comprende LC-PUFA, dado que los LC-PUFA reducen la obesidad en la vida futura, más preferiblemente la obesidad central. Más preferiblemente, la presente composición comprende LC-PUFA n-3, incluso más preferiblemente EPA, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Se descubrió que estos LC-PUFA n-3 reducen la obesidad. Dado que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA es ya efectiva y que el crecimiento y el desarrollo normal son importantes, el contenido de LC-PUFA n-3 en la presente composición preferiblemente no excede 15 % en peso del contenido de ácido graso total, preferiblemente no excede 10 % en peso, incluso más preferiblemente no excede 5 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos 0,2 % en peso, preferiblemente al menos 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos 0,75 % en peso de LC-PUFA n-3 del contenido de ácido graso total. La proporción en peso n-6 LC-PUFA / n-3 LC-PUFA en la presente composición es preferiblemente baja para prevenir la obesidad más adelante en la vida. Preferiblemente, la composición comprende una proporción en peso de LC-PUFA n-6 / LC-PUFA n-3 por debajo de 1,5, más preferiblemente por debajo de 1,0, incluso más preferiblemente por debajo de 0,6. Los LC-PUFA tienen además la ventaja de que facilitan la adhesión de bacterias beneficiosas, mejorando de esta manera la microbiota y/o manteniendo una microbiota bien equilibrada.

65

[0029] Preferiblemente, la presente composición comprende colesterol y/o clesteriléster. La presencia simultánea de esfingofosfolípido y colesterol y/o clesteriléster en la composición retrasa la digestión del esfingofosfolípido en el intestino delgado, aumentando así la cantidad de esfingofosfolípido que alcanza el intestino grueso y, por lo tanto, la actividad de esfingofosfolípido y/o productos de degradación del mismo contra las bacterias desfavorables presentes en la microbiota intestinal. La presente composición comprende preferiblemente al menos 0,005 % en peso de colesterol y/o clesteriléster basados en la grasa total, más preferiblemente al menos 0,01 % en peso, más preferiblemente al menos 0,05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol y/o clesteriléster no excede 10 % en peso basados en el lípido total, más preferiblemente no excede 5 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 1 % en peso del lípido total. De la forma más preferible, la cantidad de colesterol es de 0,5 a 0,7 % en peso basado en el lípido total.

Composiciones nutricionales

[0030] La presente composición se administra preferiblemente por vía oral. La degradación del esfingofosfolípido por las enzimas digestivas es necesaria para mejorar su acción contra las bacterias desfavorables en la microbiota intestinal. La presente composición es preferiblemente una fórmula nutricional, preferiblemente una fórmula infantil. La presente composición, que comprende carbohidratos no digeribles y esfingofosfolípidos y/o productos de degradación de los mismos, no es leche humana.

[0031] La presente composición se puede aplicar ventajosamente como una nutrición completa para bebés. La presente composición comprende preferiblemente lípido, proteína y carbohidrato digerible y preferiblemente se administra en forma líquida. La presente invención incluye alimento seco (p. ej. polvos) que se acompaña con instrucciones para la mezcla de dicha mezcla de alimento seco con un líquido adecuado (p. ej. agua).

[0032] La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el lípido proporciona de 5 % a 50 % de las calorías totales. La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde la proteína proporciona de 5 % a 50 % de las calorías totales. La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el carbohidrato digerible proporciona de 15 % a 90 % de las calorías totales. La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el lípido proporciona de 5 % a 50 % de las calorías totales, la proteína proporciona de 5 % a 50 % de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona de 15 % a 90 % de las calorías totales. Preferiblemente, en la presente composición, el lípido proporciona de 35 % a 50 % de las calorías totales, la proteína proporciona de 7,5 % a 12,5 % de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona de 40 % a 55 % de las calorías totales. Para calcular el porcentaje de calorías totales de la proteína, se debe tener en cuenta el total de energía proporcionado por las proteínas, péptidos y aminoácidos. Las calorías totales se refieren a la suma de las calorías aportadas por el lípido, el carbohidrato digerible y la proteína.

[0033] La proteína usada en la preparación nutricional se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: proteínas de animal no-humano (preferiblemente proteínas de leche), proteínas vegetales (preferiblemente proteína de soja y/o proteína de arroz), aminoácidos libres y sus mezclas derivadas. La presente composición contiene preferiblemente caseína, lactosuero, caseína hidrolizada y/o proteína de lactosuero hidrolizado. Preferiblemente, la proteína comprende proteínas intactas, más preferiblemente proteínas de lactosuero bovino intactas y/o proteínas de caseína bovina intactas. Dado que la presente composición se utiliza adecuadamente para reducir la reacción alérgica en un bebé, la proteína se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en proteína de leche hidrolizada.

[0034] La presente composición contiene preferiblemente carbohidratos digeribles seleccionados del grupo que consiste en: sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, almidón y maltodextrinas, más preferiblemente lactosa.

[0035] Preferiblemente, la presente composición comprende nucleótidos y/o nucleósidos, más preferiblemente nucleótidos. Preferiblemente, la composición comprende citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato y/o inosina 5'-monofosfato, más preferiblemente citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato y inosina 5'-monofosfato. Preferiblemente, la composición comprende de 5 a 100 mg, más preferiblemente de 5 a 50 mg, de la forma más preferible de 10 a 50 mg de nucleótidos y/o nucleósidos por 100 g de peso en seco de la composición. La presencia de nucleótidos y/o nucleósidos disminuye ventajosamente la proporción del grupo *Bacteroides*, *Porfiromonas* y/o *Prevotella a Bifidobacterium*.

[0036] Se cree que los nucleótidos y/o nucleósidos actúan sinérgicamente con los demás ingredientes de la presente composición.

[0037] Las irregularidades intestinales, por ejemplo heces duras, volumen de deposición insuficiente, diarrea, son un problema importante en bebés. Se descubrió que los problemas de deposición se pueden reducir mediante la administración de la presente composición en una forma líquida con una osmolalidad entre 50 y 500 mOsm/kg, más preferiblemente entre 100 y 400 mOsm/kg. La reducción de las irregularidades intestinales mejora la colonización y el desarrollo de una microbiota intestinal saludable.

[0038] En vista de lo anterior, también es importante que el alimento líquido no tenga una densidad calórica excesiva, aportando, no obstante, las calorías suficientes para alimentar el sujeto. Por lo tanto, el alimento líquido 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, de la forma más preferible entre 0,6 y 0,8 kcal/ml.

5

Aplicaciones

[0039] La presente composición, que comprende esfingofosfolípidos y/o productos de degradación de los mismos, preferiblemente esfingomiélin, y un carbohidrato no digerible, es especialmente adecuada para su uso en un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses para la normalización de la composición de la microbiota intestinal. La presente composición es especialmente adecuada para su uso en un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses para normalizar la composición de la microbiota intestinal cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.

[0040] La normalización de la microbiota intestinal en los presentes sujetos humanos menores de 36 meses se refiere a la normalización de la composición de la microbiota intestinal hacia la composición encontrada en la microbiota intestinal de sujetos humano saludables alimentados con leche humana con una edad inferior a 36 meses. El uso en un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses para la normalización de la composición de la microbiota intestinal cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses, se refiere a la normalización de la composición de la microbiota intestinal hacia la composición encontrada en la microbiota intestinal de sujetos saludables de la misma edad que han sido alimentados con leche humana en el pasado, cuando tenían una edad inferior a 36 meses.

[0041] La presente composición, que comprende esfingofosfolípido y/o productos de degradación del mismo, preferiblemente esfingomiélin, y un carbohidrato no digerible, es especialmente adecuada para su uso en un sujeto humano con una edad superior a 36 meses para la normalización de la composición de la microbiota intestinal. La normalización de la microbiota intestinal en sujetos humanos con una edad superior a 36 meses se refiere a la normalización de la composición de la microbiota intestinal hacia la composición encontrada en la microbiota intestinal de sujetos humanos saludables de peso normal. La presente composición, que comprende esfingofosfolípido y/o productos de degradación del mismo, preferiblemente esfingomiélin, y un carbohidrato no digerible, es especialmente adecuada para su uso en un sujeto humano obeso para la normalización de la composición de la microbiota intestinal. La normalización de la microbiota intestinal en los sujetos humanos obesos se refiere a la normalización de la composición de la microbiota intestinal hacia la composición encontrada en la microbiota intestinal de sujetos humanos saludables con peso normal.

[0042] La presente composición, que comprende esfingofosfolípido y/o productos de degradación del mismo, preferiblemente esfingomiélin, y un carbohidrato no digerible, es especialmente adecuada para su uso en un sujeto humano que utiliza o que ha utilizado recientemente antibióticos para la normalización de la composición de la microbiota intestinal. El término "recientemente", en el contexto de la presente invención, se refiere a la finalización del uso de antibióticos hace menos de 2 meses, por ejemplo hace menos de 1 mes o hace menos de 1 semana. La normalización de la microbiota intestinal en sujetos humanos que utilizan o han utilizado antibióticos recientemente se refiere a la normalización de la composición de la microbiota intestinal hacia la composición encontrada en la microbiota intestinal de dichos sujetos humanos en comparación con el periodo anterior al uso de antibióticos o en comparación con la composición encontrada en la microbiota intestinal.

[0043] La normalización de la microbiota intestinal en la presente invención se refiere, en particular, a un aumento del índice prebiótico, un aumento de la proporción *Clostridia*/bacterias totales, una disminución de la proporción *Clostridium difficile*/bacterias totales, una disminución de proporción *Clostridium difficile*/bacterias totales, un aumento de la proporción lactobacilli/bacterias totales, un aumento de la proporción *Bifidobacteria*/bacterias totales, una disminución de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, una disminución de la proporción *Clostridici*/*Bacteroides*, una disminución de la proporción *Enterobacteriae*/bacterias totales. El aumento o la reducción son con respecto a la proporción presente en el sujeto humano antes de la ingesta de la presente composición o a un grupo de control que no toma esta composición. El índice prebiótico (PI) se refiere a la suma de: (*Bifidobacteria*/bacterias totales) + (*Lactobacilli*/bacterias totales) - (*Bacteroides* /bacterias totales) - (*Clostridia*-bacterias totales), véase Palframan *et al*, 2003, Lett Appl Microbiol 37:281-284. Preferiblemente, también la proporción de *Eubacterium rectale*/bacterias totales se pueden añadir, más particularmente para adultos. *Eubacterium rectale* produce butirato que es ventajoso para la barrera intestinal en adultos.

[0044] La microbiota intestinal se refiere, en particular, a la composición de la microbiota del colon. La composición de la microbiota intestinal se puede determinar según el filo, la clase, la familia, el género y/o las especies por métodos conocidos en la técnica, incluyendo FISH, PCR en tiempo real y micro-matrices, utilizando sondas específicas y/o cebadores conocidos en la técnica.

[0045] La presente composición es especialmente ventajosa para bebés nacidos en el hospital, dado que corren el riesgo de ser colonizados por bacterias desfavorables procedentes del ambiente hospitalario. La presente composición es incluso más ventajosa para bebés nacidos por cesárea, dado que estos bebés carecen de una inoculación apropiada

65

con bacterias beneficiosas procedentes de la madre, mientras al mismo tiempo corren el riesgo de ser colonizados por bacterias desfavorables procedentes del ambiente hospitalario.

[0046] Dado que la administración de la presente composición a sujetos humanos menores de 36 meses tiene los efectos ventajosos descritos anteriormente sobre la microbiota, la presente composición se usará posteriormente de manera preferida para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad y/o la adiposidad, más preferiblemente la obesidad visceral, más preferiblemente cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses. Posteriormente, la presente composición se utilizará preferiblemente para prevenir trastornos secundarios como consecuencia de la obesidad visceral, tales como la diabetes de tipo 2, la hiperglicemia de ayuno, la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la hiperinsulinemia, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la arteroesclerosis, la dislipidemia, la hiperuricemia, el hígado graso, la osteoartritis y la apnea del sueño cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a los 36 meses. En una forma de realización, obesidad, adiposidad y obesidad visceral se refieren a dichas condiciones como consecuencia de un desequilibrio en la microbiota intestinal. Preferiblemente, microbiota desequilibrada se refiere a un aumento en la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*, un aumento en la proporción de *Clostridium difficile*/bacterias totales y/o una disminución en el índice prebiótico en comparación con sujetos saludables delgados y/o bebés amamantados.

[0047] Dado que la administración de la presente composición a sujetos humanos menores de 36 meses de edad tiene los efectos ventajosos en la microbiota que se han descrito anteriormente, la presente composición se usará posteriormente de manera preferible para el tratamiento y/o la prevención de la infección gastrointestinal, la diarrea y/o la inflamación gastrointestinal, más preferiblemente cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.

[0048] Dado que la administración de la presente composición a sujetos humanos menores de 36 meses de edad tiene los efectos ventajosos en la microbiota que se han descrito anteriormente, la presente composición preferiblemente se usará posteriormente para mejorar el sistema inmunológico y/o la función de barrera gastrointestinal, más preferiblemente cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.

[0049] Dado que la administración de la presente composición a sujetos humanos menores de 36 meses de edad tiene los efectos ventajosos en la microbiota que se han descrito anteriormente, la presente composición preferiblemente se usará posteriormente para tratar y/o prevenir al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: alergia, asma, dermatitis atópica, eczema, infecciones sistémicas, infecciones de vías urinarias, otitis e infecciones respiratorias, más preferiblemente cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.

[0050] El objeto de la presente invención es normalizar la microbiota intestinal en sujetos humanos con una edad preferiblemente superior a 36 meses, preferiblemente una edad superior a 8 años, más preferiblemente una edad superior a 15 años, de la forma más preferible superior a 18 años.

[0051] En este documento y en sus reivindicaciones, el palabra "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para referirse a que los elementos que siguen a la palabra están incluidos, pero los elementos que no se mencionan específicamente no están excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un", "uno" o "una" no excluye la posibilidad de que haya más de un elemento, a menos que el contexto especifique claramente que hay un elemento y sólo uno. De este modo, el artículo indefinido "un", "uno" o "una" normalmente se refiere a "al menos uno".

Ejemplos

Ejemplo 1

[0052] Se usaron heces agrupadas frescas obtenidas de 4-5 adultos saludables para llevar a cabo estudios de fermentación, tal y como se describe en el apéndice I de la WO 2004/000340. Los experimentos se realizaron por duplicado. Las heces, diluidas 1:5 en los medios McBain y Farlane, se pusieron en tubos de diálisis y se suspendieron en botellas con tampón bajo condiciones anaeróbicas y primero se incubaron a 37 °C durante 16 h por cuestiones de adaptación antes de inocularlas con los sustratos según la tabla que aparece más adelante en t=0.

[0053] Los sustratos de prueba se adicionaron una vez al día (en t=0, 24, y 48 horas). El tampón se refrescó una vez al día. La muestra A se tomó en t=0 y t=72. Se usó este periodo relativamente largo debido a que los cambios en las poblaciones bacterianas son relativamente lentos en comparación con los cambios en los ácidos de cadena corta formados.

Tabla 1: adiciones al tubo de diálisis que contiene heces diluidas

Número	Esfingosina	GOS	Inulina
1	300 µg	0	0
2	0	103,7 mg	11,5 mg

3 300 µg 103,7 mg 11,5 mg

[0054] Como fuente de GOS se usó Vivinal GOS (Borculo Domo, Países Bajos). Como fuente de inulina se usó RaftilineHP (Orafti, Bélgica).

5 [0055] D-esfingosina se añadió a los tubos de diálisis en vez de un esfingofosfolípido tal como esfingomielina, dado que la degradación de esfingofosfolípidos en el intestino delgado da D-esfingosina. Como fuente de D-esfingosina se usó D-esfingosina de cerebro bovino (Fluka Sigma Aldrich Chemie).

10 [0056] La esfingosina se disolvió en etanol (caldo 10 mg/ml). 30 µl de un caldo de 10 mg/ml se añadió al tubo de diálisis.

[0057] Las muestras se analizaron por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) como se describe en (Franks, A.H., *et al.*, Appl. Environ. Microbiol., 1998. 64(9): p. 3336-3345. Para determinar el grupo *Bacteroides* -Prevotella se usó la sonda Bac303 (Manz, W., *et al.*, Microbiology, 1996. 142 (Pt 5): p. 1097-106). Para determinar Clostridia se usaron las sondas Chis150 y Clit135 (Franks, A.H., *et al.*, Appl. Environ. Microbiol., 1998. 64(9): p. 3336-3345). Para determinar el grupo de *Eubacterium rectale* y de *Clostridium coccooides* se usó la sonda Erec482 (Franks, A.H., *et al.*, Appl. Environ. Microbiol., 1998. 64(9): p. 3336-3345). Para determinar *Bifidobacterium* se usó la sonda Bif164 (Langendijk, P., *et al.*, Appl. Environ. Microbiol., 1995. 61(8): p. 3069-3075). Para determinar los *Lactobacillus* y los *Enterococci* se usó la sonda Lab158 (Harmsen, H.J.M., *et al.*, Microbial Ecology in Health and Disease, 1999. Volume 11: p. 3-12). Para determinar las *Enterobacteriaceae* se usó la sonda Ec1531 (Poulsen, L.K., *et al.*, Infect Immun, 1994. 62(11): p. 5191-4). El número total de bacterias se determinó por coloración DAPI. La proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* se estableció en el porcentaje de bacterias detectadas por las sondas Chis150, Clit135, Erec482 y Lab158, dividido por el porcentaje de bacterias dividido por la sonda Bac303. Las bacterias detectadas por el grupo Erec482 son normalmente el grupo más grande de *Firmicutes* presentes en el intestino humano.

25 Resultados:

[0058] Las sondas Bac303, Chis150, Clit135, Ec1351 y Lab158 mostraron señales por debajo del límite de detección de FISH, siendo <10⁶ células por gramo de muestra o una abundancia relativa inferior a 1 en 1000 células (0,1 %). En el caso de la Bac303, las muestras se almacenaron bajo condiciones pobres, pero se observó una débil señal en las muestras a las que se agregó GOS e inulina. Los resultados FISH de las sondas Bif164 y Erec482 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: resultados de FISH para las sondas Bif164 y Erec482

Número	Tiempo (h)	Bif164 % bacterias totales (SD)	Erec482 % bacterias totales (SD)
	t=0	3,15	33,99
1	t=72	5,93	17,45
2	t=72	7,05	21,84
3	t=72	10,13	12,83

35 [0059] Estos resultados son indicativos de un aumento de bifidobacteria cuando los carbohidratos no digeribles, más en particular GOS y/o inulina, se fermentan o cuando la esfingosina está presente (estando el producto de degradación de esfingofosfolípido después de la digestión en el intestino delgado) y un mayor aumento incluso sinérgicamente cuando ambos componentes están presentes.

40 [0060] Estos resultados son indicativos de que Clostridia y Eubacteria, que son el grupo más grande de *Firmicutes* intestinales, disminuyen cuando los carbohidratos no digeribles, más en particular GOS y/o inulina, se fermentan o cuando la esfingosina está presente. Cuando ambos componentes están presentes se observa otro efecto mejorado.

45 [0061] Estos resultados son indicativos de la mejora del aumento del índice prebiótico, una disminución de la proporción de clostridia/bacterias totales, un aumento de la proporción *Bifidobacterium*/bacterias totales, una disminución de la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* y una disminución de la proporción *Clostridia/Bacteroides* en la microbiota del intestino grueso por el consumo de carbohidratos no digeribles, en particular GOS y/o inulina, y esfingofosfolípidos.

50 **Ejemplo 2:** alimento infantil

[0062] Alimento infantil que comprende lípido que proporciona el 48 % de las calorías totales, proteína que proporciona el 8 % de las calorías totales y un carbohidrato digerible que proporciona el 44 % de las calorías totales;

ES 2 611 203 T3

(i) el lípido comprende aproximadamente 1,4 % en peso de esfingomielina y aproximadamente 4 % en peso de colesterol basado en el lípido total;

(ii) el carbohidrato digerible comprende 50,9 gramos de lactosa /100 gramos de polvo y además comprende como carbohidratos no digeribles 5,22 g de beta-galacto-oligosacáridos con DP 2-6 y 0,58 g de fructo-oligosacáridos con DP 7-60 por 100 g de polvo;

(iii) la proteína comprende proteína de leche de vaca, incluyendo caseína.

5

[0063] La composición comprende vitaminas, oligoelementos y minerales según las directivas de la EU. La etiqueta del embalaje de este alimento infantil indica que el alimento pretende mejorar la flora intestinal, aumentar el número de bifidobacterias intestinales, reducir el número de patógenos intestinales y/o mantener una flora intestinal bien equilibrada.

10

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición nutricional que incluye
 5 A esfingofosfolípido, preferiblemente esfingomielina, y/o al menos un producto de degradación de esfingofosfolípido seleccionado del grupo que consiste en: ceramida, lisoesfingofosfolípido, fosfato esfingoide y base esfingoide libre, y
 B al menos un carbohidrato no digerible seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico
 10 para la fabricación de una composición para normalizar la microbiota intestinal en un sujeto humano con respecto a la microbiota encontrada en sujetos delgados saludables y/o en bebés amamantados.
2. Uso según la reivindicación 1 donde dicho sujeto humano tiene una edad inferior a 36 meses.
 15
3. Uso según la reivindicación 1 o 2 donde la microbiota permanece normalizada cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición de la microbiota intestinal se normaliza con respecto a al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un índice prebiótico aumentado, una disminución de la proporción de clostridia/bacterias totales, una disminución de la proporción *Clostridium difficile*/bacterias totales, una disminución de la proporción *Clostridium difficile*/*Clostridia*, un aumento de la proporción *Lactobacilli*/bacterias totales, un aumento de la proporción *Bifidobacteria*/bacterias totales, una disminución de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, una disminución de la proporción Clostridici/Bacteroides y una disminución de la proporción *Enterobacteria*/bacterias totales.
 20
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para prevenir la obesidad y/o la adiposidad, más preferiblemente para su uso en un sujeto humano menor de 36 meses y para la prevención de la obesidad y/o la adiposidad cuando dicho sujeto humano haya alcanzado una edad superior a 36 meses.
 25
6. Uso según la reivindicación 5 para la prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: diabetes de tipo 2, hiperglicemia de ayuno, resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arteroesclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis y apnea del sueño.
 30
7. Uso según cualquiera de las de las reivindicaciones 1-4 para el tratamiento y/o prevención de infección gastrointestinal, diarrea y/o inflamación gastrointestinal, alergia, asma, dermatitis atópica, eczema, infecciones sistémicas e infecciones respiratorias.
 35
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición comprende al menos 0,25 % en peso de esfingofosfolípido, preferiblemente esfingomielina, y/o al menos un producto de degradación de esfingofosfolípido seleccionado del grupo que consiste en ceramida, lisoesfingofosfolípido, fosfato esfingoide y base esfingoide libre basada en el lípido.
 40
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde al menos dos carbohidratos no digeribles están seleccionados.
 45
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición comprende al menos 0,25 % g en peso de carbohidrato no digerible basándose en el peso en seco de la composición.
 50
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición comprende lípido que proporciona del 35 al 50 % de las calorías basándose en las calorías totales, carbohidrato digerible que proporciona del 40 al 55 % de calorías basándose en las calorías totales y proteína que proporciona del 7,5 al 12,5 % de las calorías basándose en las calorías totales de la composición.
 55
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende una proporción en peso de esfingofosfolípido y/o productos de degradación del mismo a carbohidrato no digerible entre 0,4 y 200.