

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 957**

51 Int. Cl.:

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 35/741 (2015.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C12N 1/00 (2006.01)

C12N 1/20 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2011 PCT/EP2011/070561**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO2012076321**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2011 E 11784693 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2643004**

54 Título: **Composición de oligosacáridos para tratar enfermedades de la piel**

30 Prioridad:

23.11.2010 EP 10192227

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

14.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SPRENGER, NORBERT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 616 957 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de oligosacáridos para tratar enfermedades de la piel

5 Esta invención se refiere a una composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de afecciones de la piel, tales como la promoción de la salud de la piel, y enfermedades de la piel, particularmente dermatitis atópica, como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

10 La dermatitis atópica es una enfermedad de la piel pruriginosa crónica que es común en niños pero puede darse en cualquier edad. También se conoce como eczema o eczema atópico. Hay una fuerte asociación entre la alergia alimenticia y la dermatitis atópica en el grupo de edad de niños pequeños, y con frecuencia se sospecha de alergias alimenticias en niños con dermatitis atópica. La dermatitis atópica normalmente se da en personas que tienen una
15 tendencia atópica. Esto significa que pueden desarrollar cualquiera o todas las tres afecciones estrechamente unidas: dermatitis atópica, asma y alergia al polen (rinitis alérgica).

Un fenómeno de la dermatitis atópica se da como sigue. Las zonas de piel sensible se declaran en un sarpullido en respuesta de ciertos desencadenantes. Estos desencadenantes pueden variar de persona a persona. En el caso de
20 lactantes y niños pequeños, la lista de desencadenantes comunes a detectar incluye leche de vaca y otros posibles ingredientes de la fórmula para lactante tales como trigo o soja. La dermatitis atópica puede llegar a ser un ciclo vicioso. Algo irrita la piel del niño, la vuelve roja e inflamada. Pica, el niño se rasca, y la piel llega a estar más inflamada. Se pierde la capa protectora exterior de la piel, y el área afectada llega a ser incluso más sensible a irritantes y se seca fácilmente. El lactante continúa estando expuesto a cualquier cosa que fuera lo que
25 desencadenó estos episodios en primer lugar. El sarpullido se desarrolla más y el ciclo se autoperpetúa.

No se conoce una única causa para la dermatitis atópica. Probablemente refleja más de una afección. Hay muchas teorías en relación con los mecanismos subyacentes. La investigación actual está investigando el papel de las mutaciones del gen de la filagrina, defectos en las células de la piel (queratinocitos), el sistema inmune, microbios de
30 la superficie de la piel (bacterias, virus y levaduras), y muchos otros factores.

Todas las afecciones de la piel y enfermedades de la piel pueden afectar la población general o la población de personas en riesgo de alergias o la población de personas alérgicas (por lo tanto, enfermas).

35 Tales afecciones de la piel y enfermedades de la piel, y en particular la dermatitis atópica, son de particular importancia para los lactantes, bebés o niños que tienen una piel sensible que experimenta un intenso crecimiento y fases de multiplicación, volviéndola incluso más susceptible a las enfermedades de la piel. Se está incrementando la población de lactantes sin historial de alergias en su familia y que llegan a ser alérgicos.

40 Los productos alimenticios hipoalergénicos es un tipo de alimento que es poco probable que cause reacciones alérgicas. Los productos alimenticios hipoalergénicos se han desarrollado, en particular, para las fórmulas para lactantes, porque está llegando a ser cada vez más probable que los lactantes y los niños desarrollen alergia en los primeros meses/años de su vida.

45 Las fórmulas para lactantes hipoalergénicas se usan para ayudar, prevenir y tratar enfermedades alérgicas y particularmente alergias alimenticias en lactantes y ocasionalmente en niños pequeños. Generalmente se fabrican sin el uso de alérgenos comunes como trigo, soja y productos lácteos. Normalmente también están derivados de leche de vaca, sin embargo, debido al modo en que sus proteínas se han descompuesto, son bien tolerados por la mayoría de los lactantes.

50 Las fórmulas para lactantes hipoalergénicas generalmente vienen en tres variedades principales: parcialmente hidrolizadas, ampliamente hidrolizadas y basadas en aminoácidos libres. Las fórmulas para lactantes hidrolizadas tienen las cadenas de proteína más largas descompuestas en proteínas más cortas fáciles de digerir, mientras que las fórmulas de aminoácidos libres no incluyen en absoluto cadenas de proteína, sino que prefieren contener todos
55 los aminoácidos básicos. Las fórmulas para lactantes parcialmente hidrolizadas difieren de las fórmulas para lactantes ampliamente hidrolizadas en que sus cadenas de proteína pueden ser más largas. Las fórmulas para lactantes hipoalergénicas tienen la desventaja de que su coste es mucho mayor que el coste de las fórmulas de leche de vaca habituales.

60 Sin embargo, aún hay una necesidad de fórmulas para lactantes hipoalergénicas para la prevención y/o el tratamiento de las afecciones de la piel y las enfermedades de la piel que los lactantes e incluso los niños pequeños pueden desarrollar, entre las cuales está la dermatitis atópica.

65 Los oligosacáridos de leche humana (OLH) son, en conjunto, los terceros constituyentes más numerosos en la leche humana, después de la lactosa y la grasa. OLH normalmente consiste en lactosa en el extremo reductor con una cadena central de carbohidrato que con frecuencia contiene una fucosa o un ácido siálico en el extremo no reductor.

Hay aproximadamente cien oligosacáridos de la leche que se han aislado y caracterizado, sin embargo, estos representan solamente una parte muy pequeña del número total que queda por caracterizar.

5 En el pasado, las fórmulas para lactantes se desarrollaron usando ingredientes de OLH, tales como oligosacáridos fucosilados, lacto-N-tetraosa, lacto-N-neotetraosa, u oligosacáridos sialilados, para diferentes fines.

10 El documento EP 0 975 235 B1 de Abbott Laboratories describe una composición nutricional sintética que comprende uno o más oligosacáridos de leche humana, en la que los OLH en la composición se eligen entre un grupo de ocho OLH (3-fucosillactosa, lacto-N-fucopentaosa III, lacto-N-fucopentaosa II, difucosillactosa, 2'-fucosillactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-neotetraosa y lacto-N-fucopentaosa V) en la que dicha composición está destinada a casos de lactantes, niños, adultos o individuos normales y sanos que tienen necesidades especializadas como las que acompañan a ciertas afecciones patológicas. Esta patente Europea estipula que, generalmente hablando, los oligosacáridos protegen a los lactantes de infecciones víricas y bacterianas de los tractos respiratorios, gastrointestinales y urogenitales. No se menciona nada con respecto al asunto de la dermatitis atópica y más generalmente la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de la piel. (*)

20 A partir de lo anterior, se puede ver que hay una necesidad de una composición nutricional eficaz para la prevención de la dermatitis atópica secundaria o la promoción de la salud de la piel, particularmente en lactantes y niños pequeños, y que se pueda administrar de manera convencional y segura.

Hay una necesidad de un mejoramiento de las afecciones de la piel o enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica, mediante una intervención no basada en fármaco que sea compatible con individuos frágiles como lactantes o bebés.

25 Heine R. G. y col ("Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care", Rapid Science Publishers, Londres (GB), vol 11, n°3, páginas 320-328, ISSN: 1.363-1.950) proporciona un planteamiento dietético a la prevención de la alergia alimenticia.

30 Hay una necesidad de un efecto a largo plazo en la reducción de la frecuencia, incidencia, gravedad y/o duración de tales afecciones de la piel y enfermedades de la piel. Además, hay una necesidad de un efecto que llegue a ser medible "después en vida", especialmente años después de la intervención.

Hay una necesidad de una intervención alimenticia a lactantes, bebés y niños, dirigida a los riesgos de alergia o no, que induzca una reducción de las manifestaciones alérgicas, especialmente en la piel.

35 Hay una necesidad de tal intervención que induzca el mantenimiento o el mejoramiento de la salud de la piel.

Compendio de la invención

40 Los presentes inventores sorprendentemente han encontrado que la administración de una mezcla de oligosacáridos humanos específicos es particularmente eficaz en la prevención y/o el tratamiento de afecciones de la piel y enfermedades de la piel, y en particular en la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica, y/o en la promoción de la salud de la piel.

45 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición, que comprende al menos una N-acetil lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la piel, preferiblemente dermatitis atópica.

50 La composición es una composición nutricional sintética. La composición comprende tres tipos diferentes de usos como composición nutricional sintética. En el primer caso, los individuos y particularmente los lactantes están sanos, sin ningún riesgo de alergia debido a no historial de alergias en su familia. En el segundo caso, los individuos y particularmente los lactantes están sanos, pero en riesgo de alergia debido al historial de alergias en su familia. En el tercer caso, los individuos y particularmente los lactantes son alérgicos y, por lo tanto, están enfermos. El primer caso es el objetivo preferido según la invención.

55 El tema de discusión que no es abarcado por el alcance de las reivindicaciones no se hace desde parte de la presente invención reivindicada.

Descripción detallada de la invención

60 Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

El término "lactante" significa un niño por debajo de la edad de 12 meses.

65 El término "niño joven" significa un niño de entre uno y tres años de edad.

- 5 El término “fórmula para lactante” significa un producto alimenticio destinado para su uso nutricional particular por lactantes durante los primeros cuatro a seis meses de vida y que satisface por sí mismo los requerimientos nutricionales de esta categoría de persona (Artículo 1.2 de la Directiva de la Comisión Europea 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas para lactantes y fórmulas de continuación).
- 10 El término “fórmula de continuación” significa un producto alimenticio destinado para su uso nutricional particular por lactantes de más de cuatro meses de edad y que constituye el elemento líquido principal en la dieta progresivamente diversificada de esta categoría de persona.
- 15 El término “fórmula infantil de inicio” significa un producto alimenticio destinado para su uso nutricional particular por lactantes durante los primeros cuatro meses de vida.
- El término “alimento para bebés” significa un producto alimenticio destinado para su uso nutricional particular por lactantes durante los primeros años de vida.
- 20 El término “composición de cereales infantil” significa un producto alimenticio destinado para su uso nutricional particular por lactantes durante los primeros años de vida.
- El término “leche de crecimiento” significa una bebida basada en leche adaptada para las necesidades nutricionales específicas de niños pequeños.
- 25 El término “periodo de destete” significa el periodo durante el cual la leche materna es sustituida por otro alimento en la dieta de un lactante.
- El término “enfermedad de la piel” significa dermatitis atópica y otros asuntos de la piel relacionados. El eczema es una dermatitis atópica.
- 30 El término “prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel” significa la prevención y la reducción de la frecuencia y/o incidencia y/o gravedad y/o duración de enfermedades de la piel, es decir, dermatitis atópica y otros asuntos de la piel relacionados, en particular dermatitis atópica. La incidencia está relacionada con el número de cualquier enfermedad de la piel. La frecuencia está relacionada con el número de la misma enfermedad de la piel. Esta prevención abarca la reducción de la frecuencia y/o la gravedad de dichas enfermedades de la piel después en vida. El término “después en vida” abarca el efecto después de la terminación de la intervención. El efecto “después en vida” preferiblemente puede ser 2 a 4 semanas, 2 a 12 meses o años (por ejemplo, 2, 5, 10 años) después de la finalización de dicha intervención.
- 35 El término “afecciones de la piel” significa afecciones que irritan, obstruyen o inflaman la piel. Las afecciones de la piel pueden causar síntomas de enfermedades de la piel tales como rojez, hinchazón, quemazón y picor.
- 40 El término “prevención y/o tratamiento de las afecciones de la piel” significa la promoción de la salud de la piel y/o la prevención de la deshidratación de la piel y/o el mejoramiento de la hidratación de la piel y/o la reducción del sarpullido, rugosidad y/o sequedad de la piel. Esta prevención además abarca el establecimiento de un fenotipo, visible o escondido, que acompaña la reducción de frecuencia, incidencia, gravedad y/o duración de dichas afecciones de la piel después en vida.
- 45 El término “mejoramiento de la tolerancia oral a alérgenos” significa la reducción de la sensibilidad a alérgenos cuando se toman de manera oral.
- 50 El término “composición nutricional” significa una composición que nutre un sujeto. Esta composición nutricional normalmente se puede tomar de manera oral o intravenosa, y normalmente incluye un lípido o fuente de grasa y una fuente de proteína.
- 55 El término “mezcla sintética” significa una mezcla obtenida por medios químicos y/o biológicos, que puede ser químicamente idéntica a la mezcla que se da de manera natural en las leches de mamíferos. Se dice que una composición es sintética en cuanto al menos uno de estos componentes se obtenga por medios químicos y/o biológicos (por ejemplo, enzimáticos).
- 60 El término “composición nutricional hipoalérgica” significa una composición nutricional que es poco probable que cause reacciones alérgicas.
- El término “oligosacárido sialilado” significa un oligosacárido que tiene un residuo de ácido siálico.
- El término “oligosacárido fucosilado” significa un oligosacárido que tiene un residuo de fucosa.
- 65 El término “prebiótico” significa carbohidratos no digeribles que afectan de manera beneficiosa al hospedador estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias sanas tales como bifidobacterias en el colon

de humanos (Gibson GR, Roberfroid MB. "Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics". *J Nutr.* 1995; 125:1.401-12).

El término "probiótico" significa preparaciones celulares microbianas o componentes de células microbianas con un efecto beneficioso sobre la salud o bienestar del hospedador (Salminen S., Ouwehand A. Benno Y. y col. "Probiotics: how should they be defined" *Trends Food Sci. Technol.* 1999:10 107-10).

Una "alergia" es una alergia que ha sido detectada por un médico y que se puede tratar ocasionalmente o de una manera más duradera.

Todos los porcentajes están en peso a menos que se indique lo contrario.

La composición según la invención es preferiblemente una composición hipoalergénica.

Dicha composición contiene al menos una N-acetil-lactosamina. Es decir que la composición según la invención contiene N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina seleccionada entre lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (LNnT).

Por tanto, según la invención, la N-acetil-lactosamina se selecciona entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (LNnT).

LNT y LNnT se pueden sintetizar químicamente mediante transferencia enzimática de unidades de sacáridos desde restos donantes a restos aceptores usando glucosiltransferasas como se describe, por ejemplo, en la patente Americana N° 5.288.637 y el documento WO 96/10086. Alternativamente, LNT y LNnT se pueden preparar por conversión química de ceto-hexosas (por ejemplo, fructosa) o bien libres o unidas a un oligosacárido (por ejemplo, lactulosa) en N-acetilhexosamina o un oligosacárido que contiene N-acetilhexosamina como se describe en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) *Angew. Chem. Int. Ed.* 38:827-828. La N-acetil-lactosamina producida de este modo, a continuación, se puede transferir a lactosa como el resto aceptor.

Preferiblemente, la composición según la invención contiene desde 0,1 a 3 g de N-acetil-lactosamina por 100 g de composición en base a peso seco.

Según la invención, el oligosacárido sialilado está seleccionado entre el grupo que consiste en 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa. Preferiblemente, tanto 3'-sialilactosa como 6'-sialilactosa están presentes en dicha composición. En esta realización, la razón entre 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa se encuentra preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2.

Las formas 3'- y 6'- de sialilactosa se pueden aislar por tecnología de cromatografía o filtración a partir de una fuente natural tal como leches animales. Alternativamente, se pueden producir por medios biotecnológicos usando sialiltransferasas o sialidasas específicas, neuraminidasas, o bien por una tecnología de fermentación basada en enzima (enzimas recombinantes o naturales), por síntesis química o por una tecnología de fermentación microbiana. En el último caso los microbios pueden o bien expresar sus enzimas y sustratos naturales o pueden ser modificados por ingeniería para producir los respectivos sustratos y enzimas. Se pueden usar cultivos microbianos sencillos o cultivos mezclados. La formación de sialil-oligosacárido se puede iniciar por sustratos receptores que parten de cualquier grado de polimerización (GP), desde GP=1 en adelante. Alternativamente, las sialilactosas se pueden producir mediante síntesis química a partir de lactosa y ácido N'-acetilneuramínico (ácido siálico) libre. Las sialilactosas también están comercialmente disponibles, por ejemplo, por Kyowa Hakko Kogyo de Japón.

Preferiblemente la composición según la invención contiene desde 0,05 g a 2 g, más preferiblemente 0,1 a 2 g, de oligosacárido(s) sialilado(s) por 100 g de composición en base a peso seco.

El oligosacárido fucosilado se selecciona entre el grupo que consiste en 2'-fucosillactosa, 3-fucosillactosa, difucosillactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III y lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-difucohexaosa I, fucosillacto-N-hexaosa, Difucosillacto-N-hexaosa I y Difucosillacto-N-neohexaosa II. Un oligosacárido fucosilado particularmente preferido es 2'-fucosillactosa (2-FL).

El oligosacárido fucosilado se puede aislar por tecnología de cromatografía o filtración a partir de una fuente natural tal como leches animales. Alternativamente, se pueden producir por medios biotecnológicos usando fucosiltransferasas específicas y/o fucosidasa o bien por el uso de tecnología de fermentación basada en enzima (enzimas recombinantes o naturales) o por tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden o bien expresar sus enzimas y sustratos naturales o pueden ser modificados por ingeniería para producir los respectivos sustratos y enzimas. Se pueden usar cultivos microbianos sencillos y/o cultivos mezclados. La formación de oligosacárido fucosilado se puede iniciar por sustratos receptores que parten de cualquier grado de polimerización (GP), desde GP=1 en adelante. Alternativamente, los oligosacáridos fucosilados se pueden producir mediante síntesis química a partir de lactosa y fucosa libre. Los oligosacáridos fucosilados también están disponibles, por ejemplo, por Kyowa Hakko Kogyo de Japón.

Preferiblemente, la composición según la invención contiene desde 0,1 a 3 g de oligosacárido(s) fucosilado(s) por 100 g de composición en base a peso seco.

5 En una realización preferida, la composición de la invención comprende desde 0,05 g a 3 g de la cantidad total de lactosamina(s) N-acetilada(s), oligosacárido(s) sialilado(s) y oligosacárido(s) fucosilado(s) por 100 g de composición.

La composición de la invención además puede comprender al menos una cepa bacteriana probiótica, siendo dicha cepa bacteriana probiótica preferiblemente Bifidobacterias y/o Lactobacillos.

10 Las cepas bacterianas probióticas adecuadas incluyen *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 disponible de Valio Oy de Finlandia bajo la marca comercial LGG, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116, *Lactobacillus reuteri* vendida por BioGaia A.B. bajo la marca comercial Reuteri, *Lactobacillus johnsonii* CNCM I-1225, *Streptococcus salivarius* DSM 13084 vendida por BLIS Technologies Limited de Nueva Zelanda bajo la designación K12, *Bifidobacterium lactis* CNCM 1-3446 vendida entre otros por la compañía Christian Hansen de Dinamarca bajo la marca comercial Bb 12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendida por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón bajo la marca comercial BB536, *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco bajo la marca comercial Bb-03, *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga bajo la marca comercial M-16V, *Bifidobacterium infantis* vendida por Procter & Gamble Co. bajo la marca comercial Bifantis y *Bifidobacterium breve* vendida por Institut Rosell (Lallemand) bajo la marca comercial R0070.

20 Preferiblemente, la composición según la invención contiene de 10×10^3 a 10×10^{12} ufc de cepa bacteriana probiótica, más preferiblemente entre 10×10^7 y 10×10^{12} ufc, por g de composición en base a peso seco.

25 La composición de la invención además puede comprender al menos un prebiótico, normalmente en una cantidad entre 0,3 a 10 % en peso de la composición.

30 Los prebióticos son normalmente no digestibles en el sentido de que no se descomponen y se absorben en el estómago o intestino delgado y, por tanto, permanecen intactos cuando pasan dentro del colon donde son selectivamente fermentados por las bacterias beneficiosas. Ejemplos de prebióticos incluyen ciertos oligosacáridos, tales como fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS). Se puede usar una combinación de prebióticos tal como GOS al 90 % con fructooligosacáridos de cadena corta al 10 % tal como en el producto de BENEEO-Orafti vendido bajo la marca comercial "Orafti® oligofruktosa" (véase <http://www.beneo-orafiti.com/Our-Products/Oligofruktose>) (previamente Raftilose®) o insulina al 10 % como en el producto vendido por BENEEO-Orafti bajo la marca comercial "Orafti® insulina" (véase <http://www.beneo-orafiti.com/Our-Products/Inulin>) (previamente Raftiline®). Una combinación particularmente preferida de prebióticos es fructooligosacáridos de cadena corta al 70 % e insulina al 30 %, que es un producto vendido por BENEEO-Orafti bajo el nombre comercial "Prebio 1".

40 La composición según la invención además puede comprender otros compuestos nutricionales que actúa con sinergia con los oligosacáridos reivindicados para repartir los beneficios reivindicados en la piel, tal como alergias de la piel o dermatitis atópica. Tales compuestos adicionales pueden ser, por ejemplo, proteínas de débil alergia (es decir, proteínas hidrolizadas o parcialmente hidrolizadas), pocos ingredientes de lactosa o pocos sacáridos de lactosa. Se postula que la sinergia de los ingredientes se puede establecer por el hecho de que los ingredientes todos juntos ayudan a mantener un bajo nivel fisiológico de un efector que queda por debajo del umbral donde se empiezan a mostrar los efectos cutáneos (tal como dermatitis atópica).

45 La composición según la invención es una composición nutricional sintética. En este caso, puede ser una fórmula infantil de inicio, una fórmula para lactante, un alimento para bebés, una composición de cereales infantil, una fórmula de continuación o una leche de crecimiento, y dicha composición es preferiblemente una fórmula infantil de inicio.

50 Según una realización preferida, la composición según la invención es para su uso en lactantes sanos y niños pequeños sanos.

55 La composición según la invención puede ser para usarse antes y/o durante un periodo de destete.

Por tanto, preferiblemente la composición según la invención es para su uso en la reducción de frecuencia y/o incidencia y/o gravedad y/o duración de dermatitis atópica y/o para su uso en la promoción de la salud de la piel.

60 En una implementación, la composición según la invención es para su uso en la promoción de la salud de la piel y/o para su uso en el mejoramiento de la tolerancia oral para alérgenos.

65 La invención incluye también el uso de una composición que comprende al menos una N-acetil lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, como agente nutricional sintético, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de afecciones de la piel y enfermedades de la piel, preferiblemente dermatitis atópica, como se especifica en las reivindicaciones.

La invención también incluye el uso de una composición que comprende al menos una N-acetil lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, como agente nutricional sintético, para la fabricación de un medicamento para el aumento de la tolerancia oral a alérgenos, como se especifica en las reivindicaciones.

5 Estos usos abarcan el caso en el que la composición es un complemento, preferiblemente proporcionado en forma de dosis unitaria.

10 Todos los usos anteriormente indicados están particularmente destinados para lactantes y niños pequeños. Las composiciones y los usos según la presente invención son particularmente adecuados para lactantes y niños en riesgo de alergias, que tienen un historial familiar de alergias, o que ya han experimentado algunos episodios de alergias (especialmente alergias respiratorias o alergias cutáneas). En una realización la composición y los usos de la invención se aplican a adolescentes o adultos en riesgo de alergias o que tienen experiencias de episodios de alergias (especialmente alergias cutáneas).

15 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los inventores creen que la eficacia de la combinación de oligosacáridos anteriormente descrita en la prevención y/o el tratamiento de afecciones de la piel y enfermedades de la piel, particularmente dermatitis atópica, puede ser el resultado de la combinación sinérgica de los efectos moduladores de la inmunidad mucosa desencadenados por las bacterias de ácido láctico a través de su estimulación con una mezcla específica de oligosacáridos. Los inventores creen que el establecimiento de flora bacteriana asociada a mucosa en general con estimulación inflamatoria mínima se consigue por la promoción selectiva de bacterias de ácido láctico comensales beneficiosas con modulación simultánea de reguladores inflamatorios tales como galectinas (por ejemplo, Galectina-1 y galectina-3). Además, tal composición puede modular el metabolismo de la flora bacteriana endógena conduciendo a la producción de ácidos grasos de cadena corta que contribuirán a activar las células inmunes subyacentes a la mucosa del intestino. Después de provocar el sistema inmune mucoso, las células inmunes activadas, los compuestos inmunoactivos y/o los inmunomediadores circularán a localizaciones distales, incluyendo la piel, donde ejercerán actividad inmunomoduladora. Todos juntos, estos mecanismos contribuirán a equilibrar las potenciales afecciones inflamatorias de la piel conduciendo al mejoramiento de las manifestaciones clínicas relacionadas tales como dermatitis y eczema. Además, los inventores creen que tal inmunidad orquestada se traduce en menor sensibilidad de la piel a irritantes exógenos y mejor función de barrera de la piel que conduce a menor sarpullido, rojez y sequedad de la piel, asociado con la piel reactiva.

Los oligosacáridos se pueden administrar en la misma composición o se pueden administrar secuencialmente.

35 Si está dirigido al grupo de edad de 0 a 12 meses de vida, la composición es preferiblemente una composición nutricional consumida en forma de líquido. Puede ser una fórmula nutricional completa como una fórmula para lactante, una fórmula de continuación o una leche de crecimiento.

40 Alternativamente para el grupo de niños pequeños, la composición puede ser un zumo u otra bebida fría o que no necesita refrigeración o una sopa, por ejemplo, o un alimento para bebés, o una composición de cereales infantil.

45 La composición según la invención también contiene una fuente de proteína, preferiblemente en una cantidad por debajo de 2,0 g por 100 kcal, incluso más preferiblemente en una cantidad por debajo de 1,8 g por 100 kcal. No se cree que el tipo de proteína sea crítico para la presente invención siempre y cuando se encuentren los requerimientos mínimos para el contenido esencial de aminoácidos y se asegure el crecimiento satisfactorio. Por tanto, se pueden usar fuentes de proteína basadas en suero de leche, caseína y mezclas de los mismos, así como fuentes de proteína basadas en soja. Por lo que concierne a las proteínas del suero de leche, la fuente de proteína puede estar basada en suero de leche ácido o suero de leche dulce o mezclas de los mismos y pueden incluir alfa-lactalbúmina y beta-lactoglobulina en algunas proporciones deseadas.

50 La composición según la presente invención generalmente contiene una fuente de carbohidrato. Esto es particularmente preferible en el caso en el que la composición nutricional de la invención es una fórmula para lactante. En este caso, se puede usar cualquier fuente de carbohidrato convencionalmente encontrada en las fórmulas para lactante tal como lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y mezclas de los mismos, aunque la fuente preferida de carbohidratos es lactosa.

55 La composición según la presente invención generalmente contiene una fuente de lípidos. Esto es particularmente relevante si la composición nutricional de la invención es una fórmula para lactante. En este caso, la fuente de lípido puede ser cualquier lípido o grasa que sea adecuada para su uso en fórmulas para lactante. Las fuentes de grasa preferidas incluyen oleico de palma, aceite de girasol alto oleico y aceite de cártamo alto oleico. Los ácidos grasos esenciales ácido linoleico y α -linolénico también se pueden añadir como pequeñas cantidades de aceites que contienen altas cantidades de ácido araquidónico preformado y ácido docosahexaenoico tal como aceites de pescado o aceites microbianos. La fuente de grasa preferiblemente tiene una razón de ácidos grasos n-6 y n-3 de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1; por ejemplo, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 10:1.

65

La composición de la invención también contiene preferiblemente todas las vitaminas y minerales que se entiende que son esenciales en la dieta diaria y en cantidades nutricionalmente significativas. Se han establecido requerimientos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en la composición de la invención incluyen vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, zinc, manganeso, cloro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina, y L-carnitina. Los minerales normalmente se añaden en forma de sal. La presencia y las cantidades de minerales específicos y otras vitaminas variarán dependiendo de la población a la que se dirige.

Si es necesario, la composición de la invención puede contener emulsionantes y estabilizadores tales como soja, lecitina, ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos, y similares.

La composición de la invención también puede contener otras sustancias que pueden tener un efecto beneficioso tal como lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares.

Ahora se describirá una composición según la invención a modo de ejemplo.

La fórmula se puede preparar de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, se puede preparar mezclando juntos la proteína, la fuente de carbohidrato y la fuente de grasa en proporciones apropiadas. Si se usa, los emulsionantes se pueden incluir en este punto. Las vitaminas y los minerales se pueden añadir en este punto pero normalmente se añaden después para evitar la degradación térmica. Se pueden disolver algunas vitaminas lipofílicas, emulsionantes y similares en la fuente de grasa antes de mezclar. A continuación, se puede mezclar agua, preferiblemente agua que se ha sometido a ósmosis inversa, para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua convenientemente está en el intervalo entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C para ayudar a la dispersión de los ingredientes. Se pueden usar agentes de licuación comercialmente disponibles para formar la mezcla líquida. La(s) N-acetil-lactosamina(s), el(los) oligosacárido(s) sialilado(s) y oligosacárido(s) fucosilado(s) se añadirán en esta fase si el producto final es para tener una forma líquida. Si es para que el producto final sea un polvo, igualmente los oligosacáridos se pueden añadir en esta fase si se desea. A continuación, se homogeniza la mezcla líquida, por ejemplo, en dos fases.

A continuación, la mezcla líquida se puede tratar térmicamente para reducir las cargas bacterianas, calentando rápidamente la mezcla líquida a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 150 °C durante una duración entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 5 minutos, por ejemplo. Esto se puede llevar a cabo por medio de inyección de vapor, un autoclave o un intercambiador de calor, por ejemplo, un intercambiador de calor de placa.

A continuación, la mezcla líquida se puede enfriar a entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 85 °C, por ejemplo, mediante enfriamiento instantáneo (*flash cooling*). A continuación, la mezcla líquida se puede homogeneizar de nuevo, por ejemplo, en dos fases entre aproximadamente 10 MPa y aproximadamente 30 MPa en la primera fase y entre aproximadamente 2 MPa y aproximadamente 10 MPa en la segunda fase. A continuación, la mezcla homogeneizada se puede enfriar más para añadir algunos componentes sensibles al calor, tal como vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada convenientemente se ajustan en este punto.

La mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado tal como un secador por pulverización o liofilizador y se convierte en polvo. El polvo debería tener un contenido de humedad de menos de aproximadamente 5 % en peso. La(s) N-acetil-lactosamina(s), el(los) oligosacárido(s) sialilado(s) y oligosacárido(s) fucosilado(s) se pueden añadir en esta fase mezclándose en seco junto con la(s) cepa(s) bacteriana(s) probiótica(s) si se usa(n), o mezclándolos en forma de jarabe de cristales, junto con la(s) cepa(s) bacteriana(s) probiótica(s) si se usa(n), y secar por pulverizador (o liofilizador).

Si se prefiere una composición líquida, la mezcla homogeneizada se puede esterilizar después se rellena asépticamente en recipientes adecuados o primero se puede llenar en los recipientes y, a continuación, se esteriliza en retorta.

En otra realización, la composición de la invención puede ser un complemento que incluye la(s) N-acetil-lactosamina(s), el(los) oligosacárido(s) sialilado(s) y oligosacárido(s) fucosilado(s) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto deseado en un individuo. Esta forma de administración es más adecuada para niños mayores y adultos. Preferiblemente, la dosis diaria de la(s) N-acetil-lactosamina(s) es de 0,1 a 3 g, la dosis diaria del(de los) oligosacárido(s) sialilado(s) es de 0,1 a 2 g, y la dosis diaria del(de los) oligosacárido(s) fucosilado(s) es de 0,1 a 3 g.

La cantidad de oligosacáridos a incluir en el complemento se seleccionará según la manera en la que el complemento se administra. Por ejemplo, si el complemento es para ser administrado dos veces al día, cada complemento puede contener 0,05 a 1,5 g de N-acetil-lactosamina, 0,05 a 1 g de oligosacárido sialilado y 0,05 a 1,5 g de oligosacárido fucosilado.

5 El complemento puede ser en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. El complemento además puede contener hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), ligantes, agentes formadores de película, agentes/materiales de encapsulamiento, materiales de pared/cáscara, compuestos matriz, revestimientos, emulsionantes, agentes activos superficiales, agentes solubilizadores (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc), adsorbentes, vehículos, rellenos, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, ayudantes del procesamiento (disolventes), agentes fluidificante, agentes enmascaradores del sabor, agentes espesantes, agentes gelatinificantes y agentes formadores de gel. El complemento también puede contener aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes y diluyentes, que incluyen, pero no se limitan a, agua, 10 gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, sulfonato de lignina, talco, azúcares, almidón, goma arábica, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, rellenos y similares.

15 Además, el complemento puede contener un material vehículo orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral o parenteral, así como vitaminas, elementos traza de minerales y otros micronutrientes según las recomendaciones de los organismos del Gobierno tales como USRDA.

20 A continuación, se da un ejemplo de la composición de una fórmula para lactante según la presente invención. Esta composición se da únicamente a modo de ilustración. Otro ejemplo se basa en NAN comercial y/o fórmulas para lactante lactogen (de Nestlé, Suiza) a los que se añaden los oligosacáridos específicos de la invención en la cantidad indicada a continuación.

Nutriente	por 100 kcal	por litro
Energía (kcal)	100	670
Proteína (g)	1,83	12,3
Grasa (g)	5,3	35,7
Ácido linoleico (g)	0,79	5,3
Ácido α-linolénico (mg)	101	675
Lactosa (g)	11,2	74,7
Prebiótico (FOS al 70 %, insulina al 30 %)(g)	0,64	4,3
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
Niacina (mg)	1	6,7

Nutriente	por 100 kcal	por litro
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
3'sialilactosa (mg)	30	200
6'sialilactosa (mg)	6	40
LNnT (mg)	30	200
2FL (g)	0,3	2,0

Datos experimentales

Compendio del descubrimiento

5 Los descubrimientos resumidos a continuación muestran que una mezcla específica de oligosacáridos estimula la actividad metabólica y el crecimiento de bacterias de ácido láctico, tal como *Bifidobacterium longum* subsp *infantis*. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, este efecto en parte podría explicar la observación de que se encontraron cantidades relativamente bajas de tales mezclas específicas de oligosacáridos en la primera leche de madres, cuyos niños nacidos por cesárea desarrollaban alergias atópicas y especialmente eczema atópico hasta la edad de 2 años. Esto indica que, según la invención, proporcionar una composición nutricional con un nivel asegurado de la mezcla específica de oligosacáridos puede ayudar al restablecimiento del equilibrio natural de las bacterias en el tracto intestinal de lactantes y/o, por tanto, influir positivamente en el estado de salud en relación con la prevención y/o el tratamiento de afecciones de la piel y enfermedades de la piel, preferiblemente dermatitis atópica.

15 Modelo de estudio 1: Estimulación de *Bifidobacterium longum* subsp *infantis*

Planteamiento:

20 Se cultivó anaeróbicamente *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* (ATCC15697) en medio de crecimiento API suplementado o bien con glucosa al 1 % (p/v), o 2'fucosilactosa (2FL) al 1 % (p/v) o lacto-N-neotetrasosa (LNnT) al 1 % (p/v) o 6'sialilactosa (6SL) al 1 % (p/v) o 1 % (p/v) de una combinación de cantidades iguales de 2FL, LNnT y 6SL. Cada cultivo de toda la noche se diluyó para tener una DO600 de inicio de 0,1 en DMEM (Medio Eagle modificado de Dulbecco) que contenía como fuente de carbono glucosa al 0,1 %. Este medio se usó sin ningún complemento de carbohidrato adicional o con glucosa adicional al 1 % (p/v), o 2'fucosilactosa (2FL) al 1 % (p/v) o lacto-N-neotetrasosa (LNnT) al 1 % (p/v) o 6'sialilactosa (6SL) al 1 % (p/v) o 1 % (p/v) de una combinación de cantidades iguales de 2FL, LNnT y 6SL. Así, el acondicionamiento de los medios DMEM se hizo a 37 °C anaeróbico.

30 Después de otra incubación durante la noche, se hizo un seguimiento del crecimiento de las bacterias midiendo la DO a 600 nm. A continuación, los medios acondicionados se centrifugaron y los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,22 micrómetros para separar las bacterias. Se cuantificó el acetato en los medios acondicionados por HPLC usando una columna Hi-Plex H y un detector de UV.

Resultados:

35 Sorprendentemente encontramos que una mezcla de oligosacáridos compuesta de partes iguales de un oligosacárido fucosilado (por ejemplo, 2'FL), un oligosacárido N-acetilado (por ejemplo, LNnT) y un oligosacárido sialilado (por ejemplo, 6SL) incrementaba significativamente la actividad metabólica de una bacteria de ácido láctico (por ejemplo, *bifidobacterium*), como se ve por la formación de acetato (Figura 1). La mezcla de oligosacáridos también estimula el crecimiento de la bacteria (figura 2).

La Figura 1 ilustra los resultados experimentales que indican una estimulación metabólica de una bifidobacteria (*B. longum subsp infantis*) en medio de cultivo DMEM o bien sin carbohidratos adicionales o con glucosa adicional (Glc), o lacto-N-neotetraosa (LNnT) o 2'fucosillactosa (2FL) o 6'sialillactosa (6SL) o una mezcla de LNnT, 6SL y 2FL. (n=6; se muestra la media con SEM; significancia por ANOVA indicada ($p < 0,01$). Nota: Solamente la mezcla de LNnT, 6SL y 2FL estimuló significativamente la producción de acetato.

La Figura 2 ilustra los resultados experimentales que se muestran en el crecimiento *in vitro* de una bifidobacteria (*B. longum subsp infantis*) en medio de cultivo o bien con carbohidratos adicionales o con glucosa adicional (Glc), o lacto-N-neotetraosa (LNnT) o 2'fucosillactosa (2FL) o 6'sialillactosa (6SL) o una mezcla de LNnT, 6SL y 2FL. (n=4; se muestra la media con SEM; significancia por ANOVA ($p < 0,02$) indicada por letras minúsculas).

Modelo de estudio 2: Análisis epidemiológico retrospectivo de muestras de leche materna y la incidencia de enfermedades alérgicas hasta la edad de 2 años.

Planteamiento:

A partir de una cohorte de aproximadamente 52 pares de madre lactante nacido por cesárea analizamos en muestras de la primera leche las cantidades de oligosacáridos específicos presentes. Para este fin muestras de leche desgrasadas se diluyeron 10 a 100 veces en agua y se analizaron por HPAEC (Dionex) equipado con una columna de CarboPac PA1 (Dionex) y un detector electroquímico. La identificación y cuantificación de oligosacárido se realizó con patrones de oligosacárido auténticos. Trazamos la ausencia o presencia de (A) enfermedades alérgicas, (B) alergias atópicas, (C) eczema atópico para lactantes frente a cantidades de una mezcla de oligosacáridos compuesta de 2FL, LNnT y 6SL (Figura 3) o compuesta de 2FL, LNnT, LNT (lactosa-N-tetraosa), 6SL y 3SL (3'sialillactosa) (Figura 4).

La Figura 3 ilustra los resultados experimentales mostrando en niños nacidos por cesárea la ausencia (no) e incidencia (sí) de (A) enfermedades alérgicas, (B) alergias atópicas, (C) eczema atópico hasta los 2 años de edad. Trazadas están las cantidades de una mezcla de oligosacáridos específica medida en leche materna. Aquí la mezcla de oligosacáridos representada es la suma de 2'fucosillactosa (2FL), lacto-N-neotetraosa (LNnT) y 6'sialillactosa (6SL). (La significancia estadística está indicada).

La Figura 4 ilustra los resultados experimentales mostrando en niños nacidos por cesárea la ausencia (no) e incidencia (sí) de (A) enfermedades alérgicas, (B) alergias atópicas, (C) eczema atópico hasta los 2 años de edad. Trazadas están las cantidades de una mezcla de oligosacáridos específica medida en leche materna. Aquí la mezcla de oligosacáridos representada es la suma de 2'fucosillactosa (2FL), lacto-N-neotetraosa (LNnT), lacto-N-tetraosa (LNT), 6'sialillactosa (6SL) y 3'sialillactosa (3SL). (La significancia estadística está indicada).

Resultados:

Sorprendentemente encontramos una tendencia a niveles relativamente bajos de mezclas de oligosacáridos específicas en la primera leche cuando los niños desarrollaban una enfermedad alérgica (Figuras 3A, 4A). Para las enfermedades atópicas y especialmente el eczema atópico medimos niveles significativamente menores de las mezclas de oligosacáridos en la primera leche de madres cuyos niños desarrollaban tales alergias hasta la edad de 2 años.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional sintética que comprende al menos una N-acetil-lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la piel, preferiblemente dermatitis atópica, en la que la N-acetil-lactosamina se selecciona entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, y en la que el oligosacárido sialilado se selecciona entre el grupo que consiste en 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa, y preferiblemente dicha composición comprende tanto 3'-sialilactosa como 6'-sialilactosa, encontrándose la razón entre 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2, y en la que el oligosacárido fucosilado se selecciona entre el grupo que consiste en 2'-fucosilactosa, 3-fucosilactosa, difucosilactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III y lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-difucohexaosa I, fucosilacto-N-hexaosa, Difucosilacto-N-hexaosa I y Difucosilacto-N-neohexaosa II, y preferiblemente el oligosacárido fucosilado es 2'-fucosilactosa (2-FL).
2. Una composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además al menos una cepa bacteriana probiótica, siendo dicha cepa bacteriana probiótica preferiblemente Bifidobacterias y/o Lactobacilos.
3. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende además al menos un prebiótico.
4. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición es una fórmula infantil de inicio, una fórmula para lactante, una fórmula de continuación, una fórmula de alimento para bebés, una fórmula de cereales infantil o una leche de crecimiento, y preferiblemente dicha composición es una fórmula infantil de inicio.
5. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en lactantes sanos y niños pequeños sanos.
6. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso antes y/o durante un periodo de destete.
7. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en la prevención y la reducción de la frecuencia y/o incidencia y/o gravedad y/o duración de dichas enfermedades de la piel, en particular dermatitis atópica.
8. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en la promoción de la salud de la piel y/o para su uso en el mejoramiento de la tolerancia oral a alérgenos.
9. El uso de una composición nutricional sintética que comprende al menos una N-acetil lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, como agente nutricional sintético, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la piel, preferiblemente dermatitis atópica, en la que la N-acetil-lactosamina se selecciona entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, y en la que el oligosacárido sialilado se selecciona entre el grupo que consiste en 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa, y preferiblemente dicha composición comprende tanto 3'-sialilactosa como 6'-sialilactosa, encontrándose la razón entre 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2, y en la que el oligosacárido fucosilado se selecciona entre el grupo que consiste en 2'-fucosilactosa, 3-fucosilactosa, difucosilactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III y lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-difucohexaosa I, fucosilacto-N-hexaosa, Difucosilacto-N-hexaosa I y Difucosilacto-N-neohexaosa II, y preferiblemente el oligosacárido fucosilado es 2'-fucosilactosa (2-FL).
10. El uso de una composición nutricional sintética que comprende al menos una N-acetil lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, como agente nutricional sintético, para la fabricación de un medicamento para el mejoramiento de la tolerancia oral a alérgenos, en la que la N-acetil-lactosamina se selecciona entre el grupo que consiste en lacto-N-tetraosa y lacto-N-neotetraosa, y en la que el oligosacárido sialilado se selecciona entre el grupo que consiste en 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa, y preferiblemente dicha composición comprende tanto 3'-sialilactosa como 6'-sialilactosa, encontrándose la razón entre 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa preferiblemente en el intervalo entre 5:1 y 1:2, y en la que el oligosacárido fucosilado se selecciona entre el grupo que consiste en 2'-fucosilactosa, 3-fucosilactosa, difucosilactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III y lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-difucohexaosa I, fucosilacto-N-hexaosa, Difucosilacto-N-hexaosa I y Difucosilacto-N-neohexaosa II, y preferiblemente el oligosacárido fucosilado es 2'-fucosilactosa (2-FL).
11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en la que la composición es un complemento, preferiblemente proporcionado en la forma de dosis unitaria.

FIGURA 1

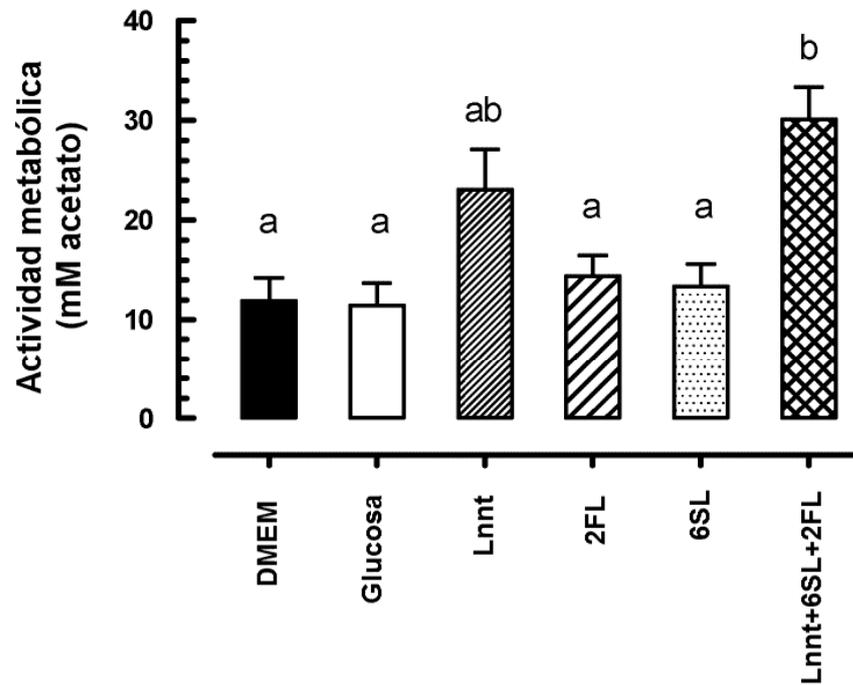


Figura 1. Resultados experimentales que muestran la estimulación metabólica de una bifidobacteria (*B. longum subsp infantis*) en medio de cultivo DMEM o bien sin carbohidratos adicionales o con glucosa adicional (Glc), o lacto-N-neotetraosa (LNnT) o 2'fucosillactosa (2FL) o 6'sialillactosa (6SL) o una mezcla de LNnT, 6SL y 2FL. (n=6; se muestra la media con SEM; significancia por ANOVA indicada ($p < 0,01$)).

Nota: Solamente la mezcla de LNnT, 6SL y 2FL estimuló significativamente la producción de acetato.

FIGURA 2

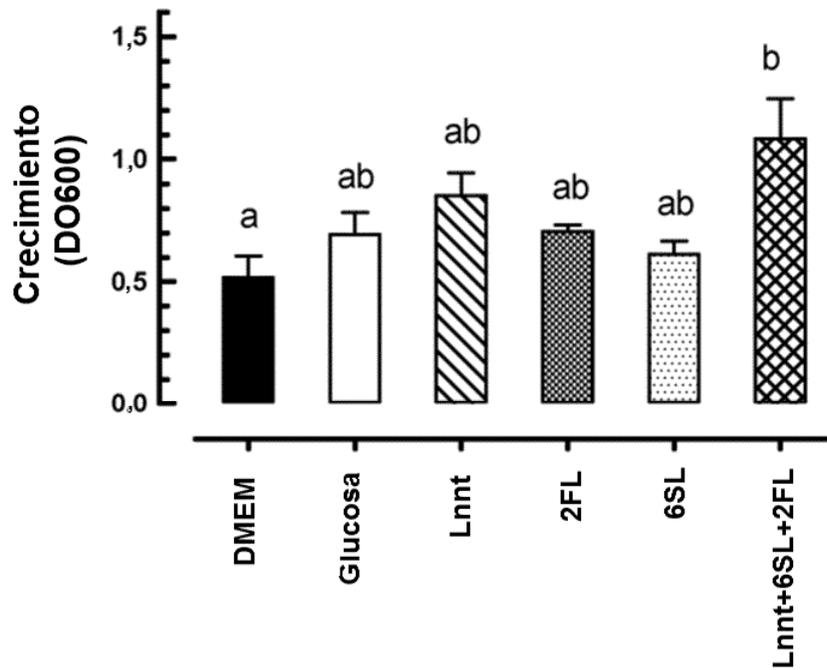


Figura 2. Resultados experimentales que se muestran en el crecimiento *in vitro* de una bifidobacteria (*B. longum subsp infantis*) en medio de cultivo o bien con carbohidratos adicionales o con glucosa adicional (Glc), o lacto-N-neotetraosa (LNnT) o 2'fucosillactosa (2FL) o 6'sialillactosa (6SL) o una mezcla de LNnT, 6SL y 2FL. (n=4; se muestra la media con SEM; significancia por ANOVA ($p < 0,02$) indicada por letras minúsculas).

FIGURA 3

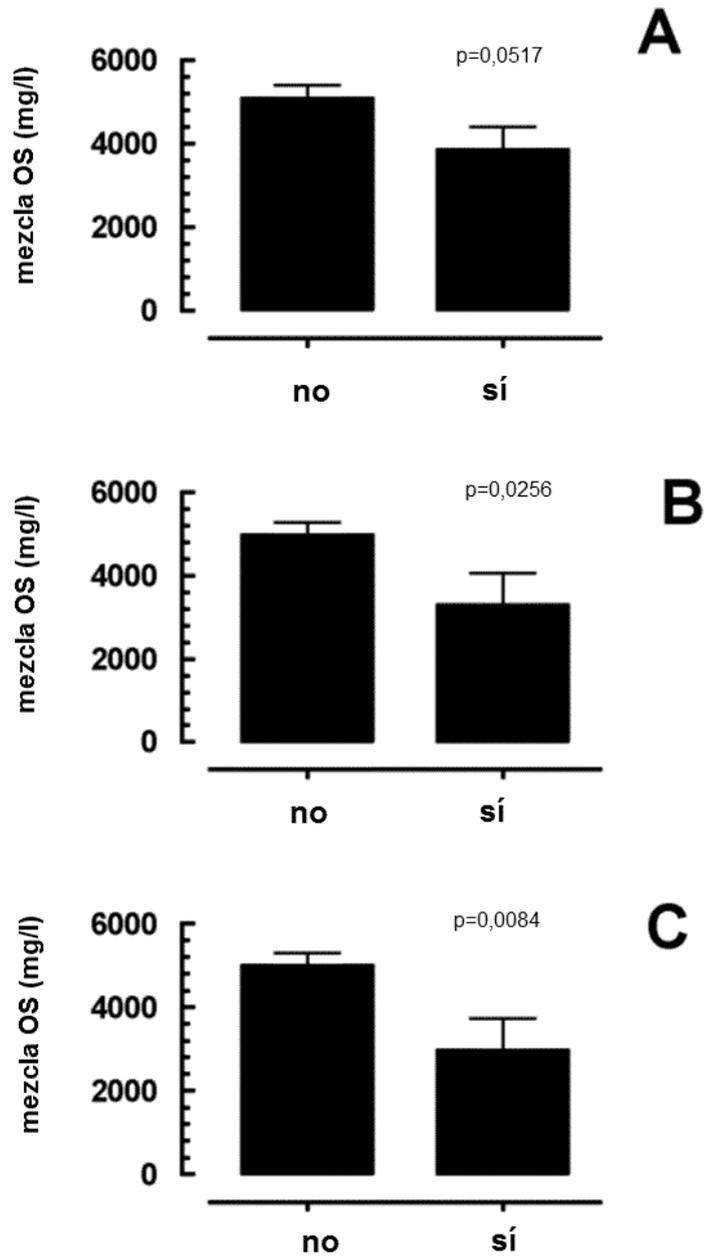


Figura 3. Resultados experimentales mostrando en niños nacidos por cesárea la ausencia (no) e incidencia (sí) de (A) enfermedades alérgicas, (B) alergias atópicas, (C) eczema atópico hasta los 2 años de edad. Trazadas están las cantidades de una mezcla de oligosacáridos específica medida en leche materna. Aquí la mezcla de oligosacáridos representada es la suma de 2'fucosillactosa (2FL), lacto-N-neotetraosa (LNnT) y 6'sialillactosa (6SL). (La significancia estadística está indicada).

FIGURA 4

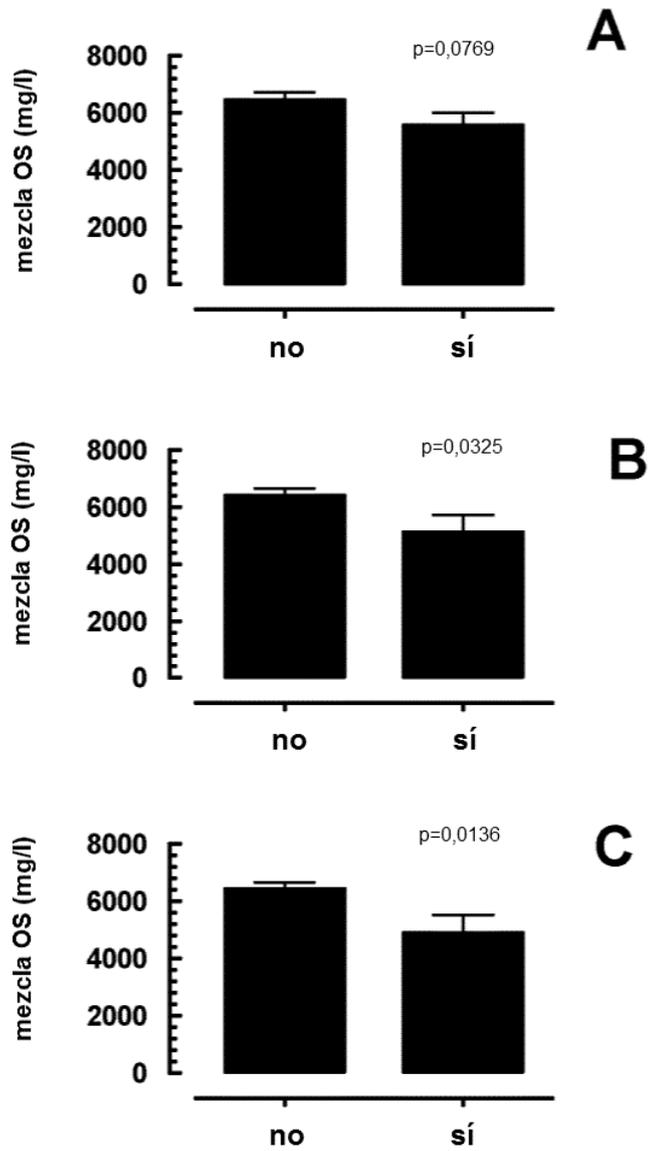


Figura 4. Resultados experimentales mostrando en niños nacidos por cesárea la ausencia (no) e incidencia (sí) de (A) enfermedades alérgicas, (B) alergias atópicas, (C) eczema atópico hasta los 2 años de edad. Trazadas están las cantidades de una mezcla de oligosacáridos específica medida en leche materna. Aquí la mezcla de oligosacáridos representada es la suma de 2'fucosillactosa (2FL), lacto-N-neotetraosa (LNnT), lacto-N-tetraosa (LNT), 6'sialillactosa (6SL) y 3'sialillactosa (3SL). (La significancia estadística está indicada).