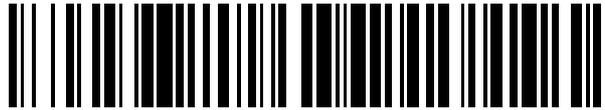


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 603**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

A23L 33/17 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2014 PCT/NL2014/050392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14200351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014 E 14737031 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3010521**

54 Título: **Composición simbiótica para tratar infecciones en pacientes alérgicos**

30 Prioridad:

14.06.2013 WO PCT/NL2013/050423

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

26.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HARTHOORN, LEUNIS FORRINUS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 665 603 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 simbiótica para tratar infecciones en pacientes alérgicos

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones nutricionales que comprenden simbióticos para usar en el tratamiento o la prevención de infecciones en pacientes alérgicos.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Las combinaciones simbióticas de bacterias de ácido láctico probióticas y fibras indigeribles prebióticas se han evaluado en modelos para la inflamación y en estudios en humanos. Aunque se han mostrado reducciones en respuestas inflamatorias en diferentes protocolos de tratamiento, los resultados son contradictorios y no consistentes dependiendo del modelo o grupo de pacientes usado. La alergia se ha relacionado desde hace tiempo con la higiene mejorada en el mundo desarrollado. Basándose en esta hipótesis de higiene, se han hecho un gran número de estudios donde se intentaba tratar la alergia, o mejorar los síntomas alérgicos, por ejemplo, la dermatitis atópica. Los pacientes alérgicos fueron tratados con bacterias probióticas o con fibras dietéticas o ambas, pero los resultados de la alergia en prevención fueron inconsistentes.

[0003] Por ejemplo en *Allergy* (2011) 66:170-177 van der Aa et al. informaron de los efectos en los síntomas del asma, pero el número de infecciones respiratorias (de las vías altas y bajas) durante el periodo de intervención no fue diferente entre el grupo simbiótico y el grupo de placebo. El producto de tratamiento usado en este estudio fue una fórmula para bebés con galactooligosacáridos e inulina como prebióticos y *B. breve* como probiótico.

[0004] Actualmente, los probióticos o prebióticos no son comúnmente usados para tratar infecciones en pacientes alérgicos.

[0005] Kukkonen et al., *J Allergy Clin Immunol* (2007) 119: 192-198 describieron un estudio que usaba simbióticos que consistían en 4 cepas probióticas y galactooligosacáridos prebióticos. Los simbióticos se dieron de una manera doble ciega a madres embarazadas y a sus bebés sanos desde el nacimiento hasta la edad de 6 meses. No se dice si los bebés eran alérgicos. Kukkonen encuentra indicaciones para una asociación inversa entre modificación de la microbiota del intestino autóctona y la prevalencia de eczema, especialmente cuando se asocia a IgE. Este estudio preventivo no utilizaba una composición nutricional con simbióticos, sino que usaba cápsulas que la madre ingería o que se mezclaban con líquidos para el bebé. Tampoco se describe cuál sería el efecto de los simbióticos cuando se dieran a bebés alérgicos.

[0006] WO 2010/033768 divulga composiciones con fórmula para bebés que comprende probióticos para reducir la inflamación. La inflamación puede estar causada por alergia, enfermedad inflamatoria crónica, etc. Una inflamación es una reacción inmunológica que puede resultar de una infección. La inflamación es en general una respuesta inmunológica del cuerpo contra un estímulo nocivo tal como microorganismos patogénicos, productos químicos, tejidos dañados. El tratamiento o la prevención de infecciones es, por tanto, diferente del tratamiento de una inflamación y el documento no revela el tratamiento o la prevención de infecciones en pacientes alérgicos, sino solo el tratamiento de la inflamación.

[0007] Böhme et al. en *Acta Derm Venereol.* (2002) 82(2):98-103 describen que durante los primeros 2 años de vida hay una asociación significativa entre dermatitis atópica e infecciones respiratorias que se manifiesta en un índice aumentado de otitis media aguda, neumonía y uso de antibióticos. Se conoce que estas infecciones exacerban frecuentemente las manifestaciones alérgicas. Hay así una necesidad real para limitar el índice de infección microbiana en pacientes alérgicos.

[0008] EP 1714660 divulga composiciones que contienen bacterias probióticas y oligosacáridos de ácido urónico que son adecuadas como nutrición para bebés y reducen ventajosamente la incidencia de la infección.

55 Resumen de la invención

[0009] Los inventores han descubierto sorprendentemente por primera vez que un simbiótico, es decir, una combinación de una bacteria de ácido láctico probiótica y una fibra indigerible reducía significativamente el índice de infección microbiana en pacientes alérgicos cuando se daba en una fórmula hipoalérgica, véase el ejemplo. Además, se descubrió una reducción significativa estadística en el uso de antibióticos en el grupo de tratamiento que recibía la composición simbiótica.

[0010] Ventajosamente la presente composición simbiótica proporciona el tratamiento de la infección y no de la inflamación que puede resultar a partir de una infección. Una consecuencia beneficiosa es que la inflamación se puede evitar y, por lo tanto, no ya no es necesario tratar la inflamación en una fase posterior, por ejemplo, administrando analgesia o inhibidores de enzimas COX como el ibuprofeno.

Descripción detallada de la invención

5 [0011] La presente invención se define mediante las reivindicaciones. La presente invención concierne así a una composición que comprende i) una fuente de proteínas, ii) un prebiótico y iii) un probiótico según la reivindicación 1 para usar en el tratamiento o la prevención de la infección en un sujeto alérgico. La presente divulgación concierne así a un método para el tratamiento o la prevención de la infección en un sujeto alérgico, donde dicho método comprende administrar una composición que comprende i) una fuente de proteínas que consiste esencialmente en aminoácidos libres, ii) al menos una fibra indigerible soluble seleccionada del grupo que
10 consiste en fructooligosacáridos, fucosiloligosacáridos no derivados de la leche y polidextrosa, y iii) al menos una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*, a dicho sujeto alérgico.

15 [0012] En otras palabras, la divulgación concierne al uso de i) una fuente de proteínas, ii) un prebiótico y iii) un probiótico para la producción de una composición nutricional para el tratamiento o la prevención de la infección en un sujeto alérgico, donde i) la fuente de proteínas consiste esencialmente en aminoácidos libres, ii) el prebiótico comprende al menos una fibra indigerible soluble seleccionada del grupo que consiste en fructooligosacáridos, fucosiloligosacáridos no derivados de la leche y polidextrosa, y iii) el probiótico comprende al menos una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve*,
20 *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*.

25 [0013] La divulgación también se puede expresar como una composición que comprende i) una fuente de proteínas que consiste esencialmente en aminoácidos libres, ii) al menos una fibra indigerible soluble seleccionada del grupo que consiste en fructooligosacáridos, fucosiloligosacáridos no derivados de la leche y polidextrosa, y iii) al menos una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*, para usar en el tratamiento o la prevención de la infección en un sujeto alérgico.

Bacterias de ácido láctico

30 [0014] La flora fecal de bebés amamantados está dominada por bifidobacterias, debido a la presencia de oligosacáridos en la leche humana. Estas actúan como factores bifidogénicos, estimulando la proliferación de estas especies en el intestino del bebé. Las bifidobacterias están entre los primeros colonizadores del tracto gastrointestinal humano y su presencia en gran número en los intestinos de bebés amamantados se ha asociado a una salud mejorada. Los bebés atópicos han mostrado que tienen una microflora intestinal alterada con clostridia aumentadas y bifidobacterias disminuidas. La microflora de bifidobacterias de bebés atópicos ha
35 mostrado que es más similar a la de adultos con cepas disminuidas de *B. bifidum* y *B. breve* y *B. adolescentis* aumentadas.

40 [0015] La composición para el uso según la presente descripción que comprende la invención comprende al menos una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, y *Lactobacillus rhamnosus*. Típicamente, estas bacterias de ácido láctico están disponibles comercialmente de productores de bacterias de ácido láctico, pero también se pueden aislar directamente de heces, identificar, caracterizar y producir.

45 [0016] La composición para el uso según la presente invención comprende al menos $1,0 \times 10^9$ bacterias de ácido láctico vivas (unidades formadoras de colonias; UFC) por litro, preferiblemente entre $1,0 \times 10^9$ y 1×10^{11} UFC por litro. Preferiblemente la composición para el uso según la presente invención comprende al menos $1,0 \times 10^7$ bacterias de ácido láctico vivas (unidades formadoras de colonias; UFC) por gramo de peso en seco,
50 preferiblemente entre $1,0 \times 10^7$ y 1×10^9 UFC por gramo de peso en seco.

55 [0017] Es importante para el efecto simbiótico de las bacterias de ácido láctico y la fibra prebiótica que la concentración de los dos constituyentes esté bien equilibrada. Por lo tanto, preferiblemente la concentración de las bacterias de ácido láctico es al menos $1,0 \times 10^8$ UFC de bacterias de ácido láctico por gramo de fibra prebiótica, aún más preferiblemente entre $2,0 \times 10^8$ y $2,0 \times 10^{10}$ UFC de bacterias de ácido láctico por gramo de fibra prebiótica, más preferiblemente entre $1,0 \times 10^9$ y $1,0 \times 10^{10}$ UFC de bacterias de ácido láctico por gramo de fibra prebiótica, de la forma más preferible entre $1,0 \times 10^9$ y $5,0 \times 10^9$ UFC de bacterias de ácido láctico por gramo de fibra prebiótica.

60 [0018] En un ejemplo según el método o el uso según la presente invención, la composición se administra en una cantidad que proporciona al menos $1,0 \times 10^7$ UFC de bacterias de ácido láctico al día, preferiblemente en una cantidad que proporciona de al menos $2,0 \times 10^7$ a como mucho $2,0 \times 10^{11}$ UFC de bacterias de ácido láctico al día, en una cantidad que proporciona de al menos $4,0 \times 10^7$ a como mucho $1,2 \times 10^{11}$ UFC de bacterias de ácido láctico al día, aún más preferiblemente en una cantidad que proporciona de al menos $1,0 \times 10^9$ a como mucho $6,0 \times 10^{10}$
65 UFC de bacterias de ácido láctico al día.

[0019] *Lactobacillus rhamnosus*, en particular *Lactobacillus rhamnosus*GG, también referida como *Lactobacillus* GG o LGG, es una de las especies mejor estudiadas en humanos y también se encuentra en cantidades altas en el intestino de los bebés. En una forma de realización preferida la al menos una bacteria de ácido láctico se selecciona del grupo consistente en *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus* GG. La LGG está comercialmente disponible y se puede obtener de Valio Ltd.

[0020] El *Bifidobacterium* es un género de bacterias anaeróbicas frecuentemente ramificadas no móviles grampositivas. Las bifidobacterias son habitantes ubicuos endosimbióticos del tracto gastrointestinal, la vagina y la boca de mamíferos y otros animales. Algunas bifidobacterias se usan como probióticos. En una forma de realización preferida, la bacteria de ácido láctico en la composición para el uso según la presente invención es *Bifidobacterium breve*, o en una forma de realización consiste en *Bifidobacterium breve*. Según una forma de realización preferida, la composición para el uso según la presente invención comprende al menos una *B. breve* seleccionada del grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia/Danisco), *B. breve* M-16V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute Rosell, Lallemand), *B. breve* BR03 (Probiotal), *B. breve* BR92) (Cell Biotech), DSM 20091, LMG 11613, YIT4065, FERM BP-6223 y CNCM I-2219. De la forma más preferible, la *B. breve* se selecciona del grupo que consiste en *B. breve* M-16V y *B. breve* CNCM I-2219, de la forma más preferible M-16V. *B. breve* I-2219 fue publicada en WO 2004/093899 y fue depositada en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, Institute Pasteur, París, Francia el 31 de mayo de 1999 por Compagnie Gervais Danone. *B. breve* M-16V fue depositada como BCCMLMG23729 y está comercialmente disponible de Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

[0021] Preferiblemente las bacterias están vivas, sin embargo, las bacterias de ácido láctico no vivas también pueden tener efectos beneficiosos en el sistema inmunológico. Sin someterse a ninguna teoría, se supone que se pueden usar bacterias de ácido láctico muertas en el tratamiento o la prevención de la infección en pacientes alérgicos. En un ejemplo preferido al menos parte de las bacterias de ácido láctico presentes en la composición están muertas o al menos no son capaces de multiplicarse.

Fibra indigerible

[0022] Fibra indigerible soluble es un término conocido en la técnica y se refiere a carbohidrato no digerible que puede ser usado por las bacterias probióticas como una fuente de energía (fermentación) en el tracto intestinal. La mayor parte de la formación y proliferación de las bacterias probióticas tendrá lugar en el colon. Sin someterse a ninguna teoría, los inventores creen que la administración enteral de bacterias probióticas vivas produce una concentración relativamente alta de estos microorganismos en el intestino delgado, donde la fermentación puede iniciarse dando como resultado productos de fermentación que son beneficiosos para la estimulación del sistema inmunológico, dando como resultado un índice de infección inferior.

[0023] Así, una fibra indigerible soluble se puede definir como un carbohidrato no digerible que afecta beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una bacteria o un número limitado de bacterias en el colon. Las fibras indigeribles solubles preferidas en la composición para el uso según la presente invención no son derivadas de la leche. Las fibras indigeribles solubles preferidas en la composición para el uso según la presente invención incluyen fructooligosacáridos, povidexrosa y fucosiloligosacáridos no derivados de la leche, tales como fucosilactosas, lactosamina-lactosas fucosiladas, y similares, y oligosacáridos sialilados caracterizados por uno o más residuos de ácido n-acetilneuramínico, tal como 3'- y 6'-sialilactosa (SL) y sialil-lacto-N-tetraosa.

[0024] El término "oligosacárido" usado en la presente invención preferiblemente se refiere a un sacárido con un grado medio de polimerización (DP) de 2 a 100, más preferiblemente un DP medio de 2 a 60. Se entiende que en el contexto de esta invención un oligosacárido con un DP en un rango determinado puede incluir una mezcla de sacáridos con DP medios diferentes, por ejemplo, si un oligosacárido con un DP de 2 a 100 se incluye en la presente composición, esta puede incluir composiciones que contienen oligosacáridos con un DP medio entre 2 y 5, un DP medio entre 50 y 70 y un DP medio entre 7 y 60.

[0025] En un ejemplo, la composición para el uso según la presente invención no comprende oligosacárido de ácido urónico, preferiblemente la composición para el uso según la presente invención no comprende oligosacárido de ácido urónico con un grado de polimerización de 2 a 250. El término oligosacárido de ácido urónico utilizado en este ejemplo se refiere a un oligosacárido donde al menos el 50 % de los residuos se seleccionan del grupo que consiste en ácido gulurónico, ácido manurónico, ácido galacturónico y ácido glucurónico.

[0026] En un ejemplo, las fibras indigeribles solubles en la composición para el uso según la presente invención comprenden povidexrosa. La povidexrosa es una fibra indigerible soluble favorablemente fermentada por bifidobacterias y lactobacilos. Tiene la ventaja adicional de administrar solo 1 kcal por gramo de fibra, en comparación con las 2 kcal por g de los fructooligosacáridos. Es muy usada y puede obtenerse comercialmente por ejemplo bajo los nombres comerciales IITESSE, STA-LITE y TRIMCAL.

[0027] En un ejemplo preferido, las fibras indigeribles solubles en la composición para el uso según la presente invención comprenden fructooligosacáridos. El término "fructooligosacárido" utilizado en este ejemplo se refiere a una fibra indigerible soluble que comprende una cadena de al menos 2 unidades β -enlazadas de fructosa. Un fructooligosacárido puede comprender una unidad de glucosa terminal. En un ejemplo preferido, el grado medio de polimerización de los fructooligosacáridos en la composición para el uso según la presente invención está en el rango de 2 a 60, preferiblemente el grado de polimerización de los fructooligosacáridos está en el rango de 2 a 60.

[0028] Preferiblemente las fibras indigeribles solubles en la composición para el uso según la presente invención es una combinación de fructooligosacáridos de cadena corta (scFOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS). Los fructooligosacáridos de cadena larga son también referidos como inulina. Preferiblemente la proporción de scFOS:lcFOS está en el rango de 95/5 a 10/90, aún más preferiblemente en el rango de 95/5 a 40/60. En el contexto de esta invención, el scFOS tiene un DP medio entre 2 y 6. En el contexto de esta invención, lcFOS significa cualquier composición de fructooligosacáridos con un DP medio mayor o igual a 7. Una fuente adecuada de scFOS es RAFTILOSE® (Orafti). RARTILINE® HP (Orafti) es una fuente preferida particularmente de lcFOS y tiene un DP medio > 20. Los productos comúnmente comercializados como inulina comprenden scFOS y el lcFOS tiene en general un DP medio mayor que 7.

[0029] La composición para el uso según la presente invención preferiblemente comprende más scFOS que lcFOS. Preferiblemente la proporción de scFOS:lcFOS es al menos 1, preferiblemente entre 2 y 12, aún más preferiblemente entre 3 y 10, de la forma más preferible la proporción de scFOS:lcFOS es aproximadamente 9. Ambos scFOS y lcFOS estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos. Se ha descubierto que el scFOS estimula el crecimiento ya al principio del colon, mientras que el lcFOS estimula el crecimiento de las bacterias en la parte distal del colon.

[0030] La fibra indigerible soluble está preferiblemente presente en la composición para el uso según la invención en una cantidad para proporcionar una dosis de 0,1-7 g/día, más preferiblemente de 0,2 a 6 g/día, aún más preferiblemente de 0,5 a 3 g/día. En un ejemplo según el método o el uso según la presente invención, la composición se administra en una cantidad que proporciona de 0,1-7 g de fibra indigerible soluble al día, más preferiblemente de 0,2 a 6 g de fibra indigerible soluble al día, aún más preferiblemente de 0,5 a 3 g de fibra indigerible soluble al día.

[0031] La fibra indigerible soluble está preferiblemente presente en una concentración de al menos aproximadamente 15 mg por gramo de peso en seco de la composición, o al menos 3 gramos por litro de composición. Más preferiblemente la concentración de fibra indigerible soluble en la composición para el uso según la presente invención es de 15 a 75 mg por g de peso en seco de la composición, e incluso más preferiblemente de 35 a 60 mg por g de peso en seco de la composición.

[0032] Los galactooligosacáridos (GOS) usados comúnmente como fibra prebiótica en composiciones nutricionales, entre las que se incluyen fórmulas para bebés, no son adecuados para la presente invención. Los GOS se derivan de la lactosa de la leche, y normalmente están contaminados con cantidades pequeñas de proteína de la leche. Esta proteína de la leche, aunque presente en cantidades pequeñas, todavía puede desencadenar reacciones inmunológicas en el paciente alérgico. Así, en una forma de realización, la composición para el uso según la presente invención no comprende galactooligosacáridos.

Fuente de proteínas

[0033] Los pacientes alérgicos normalmente tienen una respuesta inmunológica exagerada ante los alérgenos de proteínas. En particular, la alergia alimentaria está provocada por muchas proteínas relacionadas con la comida. Las proteínas de la leche de vaca son los alérgenos más comunes en la infancia, seguido de las proteínas de huevo de gallina. Para estar absolutamente seguros de que ninguna proteína esté presente en la composición para el uso según la invención, la fuente de proteínas consiste exclusivamente en aminoácidos libres.

[0034] La presente invención concierne ventajosamente el uso de una composición donde la fuente de proteínas proporciona del 7 al 20 % de las calorías totales de la composición, preferiblemente la fuente de proteínas proporciona del 8 al 17 % de las calorías totales, aún más preferiblemente la fuente de proteínas proporciona del 9 al 15 % de las calorías totales de la composición.

[0035] Alternativamente, en la composición para el uso según la presente invención, el contenido de la fuente de proteínas es de entre el 10 y el 20 % en peso basándose en el peso en seco de aminoácidos libres de la composición total, preferiblemente entre el 11 y el 18 % en peso, e incluso más preferiblemente entre el 12 y el 16 % en peso basándose en el peso en seco de aminoácidos libres de la composición total. Así, la composición para el uso según la presente invención comprende como única fuente de proteínas entre el 10 y el 20 % en

peso de aminoácidos libres, preferiblemente entre el 11 y el 18 % en peso, e incluso más preferiblemente entre el 12 y 16 % en peso de aminoácidos libres, basándose en el peso en seco de la composición total.

5 [0036] En un ejemplo, la composición para el uso según la presente invención es una fórmula para bebés. Por lo tanto, en un ejemplo, la fuente de proteínas comprende todos los aminoácidos esenciales. El perfil de aminoácidos óptimo para la fórmula para bebés se conoce en la técnica. Un ejemplo preferido de una composición de aminoácidos se da en la tabla 2.

10 Grasa

[0037] La composición para el uso según la presente invención comprende preferiblemente grasa. El término "grasa" usado en la presente invención incluye todas las fuentes de grasa comúnmente usadas en productos nutricionales y puede comprender una fuente de triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos o ácidos grasos libres. En particular, cuando la composición para el uso según la invención es para el tratamiento de bebés, la composición comprende preferiblemente ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA). En un ejemplo preferido, la composición para el uso según la presente invención comprende ácido eicosapentanoico (EPA), ácido araquidónico (ARA) o ácido docosahexaenoico (DHA), preferiblemente la composición comprende ARA o DHA o ambos, más preferiblemente la composición comprende ARA y DHA. En un ejemplo preferido, la grasa proporciona del 30 al 50 % de las calorías totales de la composición.

20 [0038] En un ejemplo preferido según la presente invención, la composición comprende al menos 0,05 g de ARA y/o al menos 0,05 g de DHA por litro de composición, o aún más preferiblemente de al menos 60 mg a como mucho 420 mg de ARA por litro de composición final y/o de al menos 60 mg a como mucho 420 mg de DHA por litro de composición final o aún más preferiblemente de al menos 80 mg a como mucho 240 mg de ARA por litro de composición final y/o de al menos 80 mg a como mucho 240 mg de DHA por litro de composición final. En un ejemplo, la composición para el uso según la presente invención comprende al menos 0,35 mg de ARA por g de peso en seco de la composición y/o al menos 0,35 mg de DHA por g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la composición comprende de al menos 0,4 mg a como mucho 10 mg de ARA por g de peso en seco de la composición y/o de al menos 0,4 mg a como mucho 10 mg de DHA por g de peso en seco de la composición, preferiblemente de al menos 0,5 mg a como mucho 6 mg de ARA por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente de al menos 0,5 mg a como mucho 6 mg de DHA por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente de al menos 0,6 mg a como mucho 3 mg de ARA por g de peso en seco de la composición y/o de al menos 0,6 mg a como mucho 3 mg de DHA por g de peso en seco de la composición.

35 Sujeto

[0039] El presente uso es para sujetos alérgicos. Los sujetos alérgicos no solo incluyen sujetos que han sido diagnosticados como que tienen una alergia, sino también sujetos que tienen un riesgo aumentado de desarrollar una alergia tales como bebés de padres con una alergia. El presente uso se destina específicamente para bebés alérgicos y/o niños pequeños alérgicos. Los bebés tienen una edad de 0-12 meses, los niños pequeños tienen una edad de 12-36 meses, aún más preferiblemente para bebés. Así en un ejemplo según la presente invención, el sujeto alérgico es un bebé alérgico y/o un niño pequeño.

45 Aplicación y composiciones

[0040] El presente uso es para el tratamiento o la prevención, preferiblemente la prevención de infecciones en sujetos con una alergia.

50 [0041] La composición según el presente uso se administra preferiblemente de manera enteral, más preferiblemente por vía oral. La presente composición es preferiblemente una fórmula nutricional, preferiblemente una fórmula para bebés. La presente composición se puede aplicar ventajosamente como una nutrición completa para bebés. La presente composición comprende preferiblemente lípido, proteína, y carbohidrato y se administra preferiblemente en forma líquida. La presente invención incluye composiciones secas, por ejemplo, polvos, que se acompañan con instrucciones para mezclar dichas composiciones secas, en particular la fórmula nutricional, con un líquido adecuado, por ejemplo, agua.

[0042] En un ejemplo preferido en la composición para el uso según la presente invención, la fibra indigerible soluble comprende fructooligosacárido y la bacteria de ácido láctico es *Bifidobacterium breve*.

60 [0043] En un ejemplo en la composición para el uso según la presente invención la fibra indigerible soluble comprende una mezcla de fructooligosacárido de cadena corta con un grado medio de polimerización de 2 a 6 y fructooligosacárido de cadena larga con un grado medio de polimerización de al menos 7, y la proporción en peso de fructooligosacárido de cadena corta : fructooligosacárido de cadena larga es al menos 1, preferiblemente la proporción de peso scFOS:lcFOS entre 2 y 12, aún más preferiblemente entre 3 y 10, de la forma más preferible la proporción de peso scFOS:lcFOS es aproximadamente 9.

[0044] En un ejemplo, la composición para el uso según la presente invención comprende i) una fuente de proteínas, ii) un prebiótico y iii) un probiótico, donde i) la fuente de proteínas consiste en aminoácidos libres y está presente en entre el 10 y el 20 % en peso basándose en el peso en seco de la composición total, ii) el prebiótico comprende una mezcla de fructooligosacárido de cadena corta con un grado medio de polimerización de 2 a 6 y fructooligosacárido de cadena larga con un grado medio de polimerización de al menos 7, y la proporción en peso de fructooligosacárido de cadena corta : fructooligosacárido de cadena larga es al menos 1, y iii) el probiótico comprende al menos una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*.

[0045] En un ejemplo preferido, la composición para el uso según la presente invención es una composición nutricional que incluye una fuente de proteínas libre de alérgenos, que consistente esencialmente en aminoácidos libres, y bifidobacterias, preferiblemente *Bifidobacterium breve*, y una fuente de carbohidratos no digeribles que comprende fructooligosacáridos con un DP medio de 2-60.

[0046] En otro ejemplo preferido adicional, la composición para el uso según la presente invención es una composición nutricional, preferiblemente una fórmula para bebés, que comprende una fuente de proteínas, una fuente de grasas, fibra indigerible soluble y bacterias de ácido láctico vivas, donde la fuente de proteínas consiste esencialmente en aminoácidos libres y proporciona del 7 al 20 % de las calorías totales de la composición nutricional, la fuente de grasa comprende al menos ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA), porcentaje de energía, la fibra indigerible soluble comprende fructooligosacáridos con un DP medio de 2-60 en una concentración de 15 a 75 mg por g de peso en seco de la composición nutricional y las bacterias de ácido láctico vivas se seleccionan del grupo que consiste en bifidobacterias y *Lactobacillus rhamnosus*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus rhamnosus* LGG, preferiblemente las bacterias de ácido láctico comprenden *Bifidobacterium breve*.

[0047] En un ejemplo preferido en la composición para el uso según la presente invención, la fuente de proteínas proporciona del 10 al 20 % de las calorías totales de la composición, la concentración de fibra indigerible soluble es de 15 a 75 mg por g de peso en seco de la composición y la concentración de bacterias de ácido láctico, preferiblemente *Bifidobacterium breve*, es $2,0 \times 10^8$ y $2,0 \times 10^{10}$ UFC de bacterias de ácido láctico, preferiblemente *Bifidobacterium breve*, por gramo de fibra indigerible soluble, más preferiblemente entre $1,0 \times 10^9$ y $1,0 \times 10^{10}$ UFC de bacterias de ácido láctico, preferiblemente *Bifidobacterium breve*, por gramo de fibra indigerible soluble, de la forma más preferible entre $1,0 \times 10^9$ y $5,0 \times 10^9$ UFC de bacterias de ácido láctico, preferiblemente *Bifidobacterium breve*, por gramo de fibra indigerible soluble. Preferiblemente la fibra indigerible soluble es una mezcla de fructooligosacárido de cadena corta con un grado de polimerización medio de 2 a 6 y fructooligosacárido de cadena larga con un grado de polimerización medio de al menos 7, y la proporción en peso de fructooligosacárido de cadena corta : fructooligosacárido de cadena larga es al menos 1. Preferiblemente la proporción de peso de scFOS:lcFOS entre 2 y 12, aún más preferiblemente entre 3 y 10, de la forma más preferible la proporción de peso scFOS:lcFOS es aproximadamente 9. Preferiblemente la composición comprende además grasa que proporciona del 30 al 50 % de las calorías totales de la composición, y la composición comprende DHA o ARA o ambos en una concentración de al menos 0,35 mg por gramo de peso en seco de la composición, preferiblemente de al menos 0,4 mg a como mucho 10 mg de ARA por g de peso en seco de la composición y/o de al menos 0,4 mg a como mucho 10 mg de DHA por g de peso en seco de la composición, preferiblemente de al menos 0,5 mg a como mucho 6 mg de ARA por g de peso en seco de la composición, y/o de al menos 0,5 mg a como mucho 6 mg de DHA por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente de al menos 0,6 mg a como mucho 3 mg de ARA por g de peso en seco de la composición y/o de al menos 0,6 mg a como mucho 3 mg de DHA por g de peso en seco de la composición.

Ejemplos

Ejemplo 1. Estudio clínico que muestra los efectos antiinflamatorios de una mezcla de fibra prebiótica simbiótica con *Bifidobacterium breve* en una población de pacientes alérgicos.

[0048] Se investigaron prebióticos y probióticos (simbióticos) para los potenciales efectos beneficiosos en la salud humana. Este estudio describe los efectos funcionales de una fórmula basada en aminoácidos (AAF) con simbióticos en bebés con alergia a la leche de vaca (CMA).

Métodos

[0049] En un estudio controlado doble ciego aleatorio y prospectivo, bebés a término con CMA mediada con IgE y/o sin IgE recibieron de forma aleatoria una AAF disponible comercialmente (NEO; n=56) o una AAF con simbióticos (NEO-SYN; n=54) durante 16 semanas. Principalmente, se controló el crecimiento del bebé y la tolerancia de la fórmula. Secundariamente, se registraron en diarios de sujeto y/o se evaluaron por un médico características alérgicas dermatológicas (entre las que se incluyen gravedad de manifestaciones atópicas por SCORAD) y respiratorias y características de deposición. El grupo NEO-SYN fue alimentado exclusivamente con una AAF disponible comercialmente suplementada con una *Bifidobacterium breve* libre de proteínas de la leche y

una mezcla de fibra prebiótica que comprende fructooligosacáridos de cadena corta (scFOS, con un grado de polimerización medio inferior a 6) y lcFOS (con un grado medio de polimerización superior a 7) en una proporción de peso scFOS:lcFOS de aproximadamente 9:1 en una concentración de aproximadamente 45 mg de scFOS + lcFOS por gramo de peso en seco de la composición. La cepa de *B. breve* usada fue la cepa disponible comercialmente M-16V de Morinaga. Se usó *B. breve* en una concentración de $1,9 \times 10^9$ unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de fibra prebiótica.

Resultados

[0050] La edad media de los bebés incluidos era de $4,58 \pm 2,45$ meses. En general, NEO-SYN y NEO fueron igualmente bien tolerados y ambos soportaron un crecimiento normal. Ambas fórmulas redujeron los síntomas alérgicos y no se observaron diferencias significativas entre los grupos; se informó que el grupo NEO-SYN tuvo menos sujetos que padecieron infecciones ($p=0,008$) y menos sujetos que recibieron medicación para trastornos gastrointestinales funcional (GI) ($p=0,029$) en comparación con el grupo NEO. Además, el grupo NEO-SYN tuvo un número inferior de bebés con uso de antibióticos ($p=0,049$), especialmente amoxicilina ($p=0,004$), en comparación con el grupo NEO. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Infecciones presentadas y uso de antibióticos en ventana de 16 semanas

	NEO	NEO-SYN	Valor dep
Infecciones (presentadas)	17,9 %	1,9 %	0,008
Uso de antibióticos			
- global	33,9 %	16,7 %	0,049
- amoxicilina	32,1 %	9,3 %	0,004

Conclusión

[0051] Este estudio muestra que una AAF con simbióticos es igualmente bien tolerada, sostiene crecimiento normal y tiene eficacia similar para gestionar síntomas de CMA en comparación con una AAF sin simbióticos. La adición de simbióticos mejora la resistencia contra las infecciones y reduce el uso de medicación específica en los bebés que reciben AAF.

Ejemplo 2. Composición para el uso según la invención

[0052]

	Unidad	por 100 g	por 100 ml*
energía:	kcal	483	67
Proteína (véase la tabla 2):	g	13	1,8
% de energía total		10,8	10,8
Carbohidrato:	g	52,5	7,3
Azúcares	g	4,7	0,65
% de energía total		43,5	43,5
Grasa:	g	24,5	3,4
% de energía total		45,7	45,7
Saturados	g	8,9	1,2
Monoinsaturados	g	9,6	1,3
Poliinsaturados	g	4,8	0,67
DHA	mg	110	15
ARA	mg	110	15
Fibra prebiótica:	g	4,9	0,68
Proporción scFOS/lcFOS aproximadamente 9:1			
Bacterias de ácido láctico: <i>B. breve</i> M-16V - $1,9 \times 10^9$ (UFC) por gramo de fibra prebiótica			
*14,7 g de polvo se disuelven en 100 ml de agua			

Tabla 2: Composición de la fuente de proteínas

Componente	Unidad	Por 100 g de composición
Aminoácidos		
L-Alanina	g	0,6
L-Arginina	g	1,0
Ácido L-Aspártico	g	1,0
L-Cistina	g	0,4
L-Glutamina	g	1,3
Glicina	g	0,9
L-Histidina	g	0,6
L-Isoleucina	g	0,9

ES 2 665 603 T3

L-Leucina	g	1,6
L-Lisina	g	1,1
L-Metionina	g	0,2
L-Fenilalanina	g	0,7
L-Prolina	g	1,1
L-Serina	g	0,7
L-Treonina	g	0,8
L-Triptófano	g	0,3
L-Tirosina	g	0,7
L-Valina	g	1,0
L-Carnitina	g	0,01

REVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende i) una fuente de proteínas, ii) un prebiótico y iii) un probiótico para usar en el tratamiento o la prevención de la infección en un sujeto alérgico, donde
- 10 i. la fuente de proteínas consiste en aminoácidos libres,
ii. el prebiótico comprende una mezcla de
- a. fructooligosacárido de cadena corta con un grado medio de polimerización de 2 a 6, y
b. fructooligosacárido de cadena larga con un grado medio de polimerización de al menos 7, y
- la proporción en peso de fructooligosacárido de cadena corta:fructooligosacárido de cadena larga es al menos 1,
15 iii. el probiótico es *Bifidobacterium breve*.
2. Composición para el uso según la reivindicación 1, donde la fuente de proteínas proporciona del 7 al 20 % de las calorías totales de la composición.
- 20 3. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el contenido de la fuente de proteínas es de entre el 10 y el 20 % en peso basándose en el peso en seco de los aminoácidos libres de la composición total.
- 25 4. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición comprende además DHA o ARA o ambos.
- 30 5. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la fuente de proteínas proporciona del 10 al 20 % de las calorías totales de la composición, la concentración de fibra indigerible soluble es de 15 a 75 mg por g de peso en seco de la composición y la concentración de bacterias de ácido láctico es de entre $2,0 \times 10^8$ y $2,0 \times 10^{10}$ UFC de bacterias de ácido láctico por gramo de fibra indigerible soluble.
- 35 6. Composición para el uso según la reivindicación 5, donde la composición comprende además grasa que proporciona del 30 al 50 % de las calorías totales de la composición, y la composición comprende DHA o ARA o ambos en una concentración de al menos 0,35 mg por gramo de peso en seco de la composición.
- 40 7. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, donde la composición no comprende oligosacárido de ácido urónico.
8. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, donde el sujeto alérgico es un bebé.
9. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, donde la composición es una fórmula para bebés.