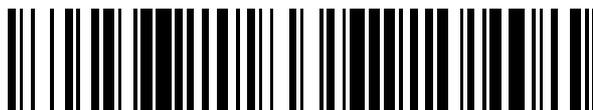


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 678**

51 Int. Cl.:

A61K 31/35	(2006.01)	A61K 31/351	(2006.01)
A61K 31/702	(2006.01)	A23L 33/00	(2006.01)
A61K 31/726	(2006.01)		
C07D 309/10	(2006.01)		
C07D 309/14	(2006.01)		
A61P 31/00	(2006.01)		
A61P 31/04	(2006.01)		
A23L 33/21	(2006.01)		
A23L 33/135	(2006.01)		
A61K 31/7016	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2008 PCT/EP2008/064991**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009 WO09059996**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2008 E 08847072 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2217230**

54 Título: **Prevención y tratamiento de infecciones secundarias tras una infección vírica**

30 Prioridad:

08.11.2007 EP 07120259

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

07.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FICHOT, MARIE-CLAIRE y
SPRENGER, NORBERT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 666 678 T3

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

DESCRIPCIÓN

Prevención y tratamiento de infecciones secundarias tras una infección vírica

Campo de la invención

Esta invención hace referencia a la prevención y al tratamiento de infecciones secundarias tras una infección vírica, en particular en bebés y en niños pequeños.

5

Fundamento de la invención

Las infecciones del tracto respiratorio son muy frecuentes, en particular en bebés y en niños pequeños. Por ejemplo, en el primer año de vida, un bebé suele experimentar de tres a seis de dichas infecciones. Dichas infecciones suelen ser de origen bacteriano y suelen ocurrir tras una infección vírica como la gripe. Ejemplos de infecciones bacterianas del tracto respiratorio incluyen neumonía, sinusitis y otitis media.

10

Las infecciones del tracto respiratorio se asocian frecuentemente a la otitis media aguda. Esta es una infección del oído medio en la cual la trompa de Eustaquio que conecta la cavidad del oído medio con el exterior por la boca se inflama y luego se bloquea atrapando a las bacterias en el oído medio. La cavidad del oído medio también se inflama con una acumulación de fluido lo que lleva a incrementar la presión que es lo que experimenta el paciente como dolor debido a la incapacidad de equilibrar la presión entre el oído medio y el exterior a través de la trompa de Eustaquio como en los individuos sanos. En los casos graves, la membrana timpánica puede explotar por la presión lo que hace que el líquido infectado alcance el oído interno. Esta es una situación potencialmente peligrosa que puede conducir a una adición permanentemente afectada si no se trata.

15

20

El 50% de los niños habrán tenido al menos un episodio de otitis media aguda en el primer año de vida y un 35% de los niños entre uno y tres años de edad habrán tenido episodios recurrentes de otitis media aguda. Esto a su vez puede conducir al desarrollo de un estado conocido como oído pegajoso o bien otitis media exudativa, en el cual el fluido no drena totalmente desde el oído medio entre episodio y episodio de infección. Si se mantiene este estado se necesitará una intervención quirúrgica para curarlo.

25

La otitis media aguda parece estar relacionada con la actividad de las bacterias patógenas frecuentemente halladas en la microbiota indígena de la cavidad naso-faríngea. Desde un punto de vista cuantitativo, los patógenos más importantes son las *Streptococcus pneumoniae* (35% de los casos), la *Haemophilus influenzae* (30% de los casos) y la *Moxarella catarrhalis* (10% de los casos). Por este motivo, la otitis media aguda frecuentemente se trata mediante antibióticos, en particular en bebés. Ciertamente, los antibióticos se prescriben con mayor frecuencia para el tratamiento de otitis media que para otras enfermedades en la infancia. Esto ha conducido inevitablemente al desarrollo de resistencia a los antibióticos más frecuentemente prescritos para las cepas bacterianas asociadas a la otitis media. Por ejemplo, se cree que al menos un 20% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. Del mismo modo, al menos un 30% de las cepas de *H. influenzae* y la mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* han desarrollado una resistencia a los antibióticos. Esta frecuencia de prescripción se debe al menos en parte al dolor experimentado por los bebés y niños pequeños que padecen otitis media, frente a la cual reaccionan llorando de forma incontrolada y en el caso de la cual los padres y los cuidadores se muestran ansiosos por aliviar ese dolor. Por consiguiente, existe la necesidad de hallar métodos alternativos para reducir la incidencia de este estado doloroso y potencialmente grave tanto en bebés como en niños pequeños.

30

35

40

Ya se han propuesto diversas terapias alternativas. Por ejemplo, en la WO 97/17089 se ha propuesto utilizar un preparado lácteo conocido como inmune para la prevención de la otitis media. Este preparado contiene inmunoglobulinas anti-otitis del tipo IgG obtenidas del calostro bovino para complementar la defensa inmune pasiva.

45

Diversas cepas bacterianas se han propuesto también para la prevención/tratamiento de la otitis media. En un ensayo o prueba clínica reciente, se pulverizaban las narices de los niños con otitis media aguda con estreptococos hemolíticos alfa inhibidores. Las cepas utilizadas eran la *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* y la *Streptococcus oralis*. Los niños tratados de este modo tenían menos episodios de otitis media aguda (Roos y cols., Efecto de recolonización con "estreptococo alfa de interferencia" sobre recidivas de otitis media aguda y secretoria en niños: Estudio aleatorizado y controlado con Placebo, BMJ 322:210-212). Sin embargo, las cepas bacterianas utilizadas en este estudio son también patógenos humanos reconocidos implicados en unas condiciones como la endocarditis y las infecciones pulmonares.

50

55

La WO 2004/072272 propone el uso de una cepa específica de *Streptococcus salivarius* en la prevención y el tratamiento de la otitis media. Esta cepa ha resultado ser una bacteriocina que produce cepas que no son patógenas. Puede administrarse por vía intranasal, por inhalación por la boca o en forma de pastillas o cápsulas. Preferiblemente, la cepa se administra después de un tratamiento inicial con un antibiótico u otro agente antimicrobiano.

60

La US2004/0072794 presenta una composición nutricional que comprende oligofruktosa, sialilactosa y bacterias probióticas pero se utiliza con otros fines, y en particular para erradicar los organismos patógenos en el tracto gastrointestinal de un paciente.

5 Del mismo modo, las infecciones bacterianas pueden aparecer también tras la infección con otros virus.

A partir de lo mencionado, se puede ver que existe la necesidad de hallar un método eficaz para la prevención de infecciones secundarias que aparecen tras infecciones víricas como la gripe que no se base en el uso de antibióticos y que se pueda administrar de forma apropiada y segura.

10

Resumen de la invención

La presente invención ha descubierto sorprendentemente que la administración conjunta de oligosacáridos sialilados y N-acetil-lactosamina y/o oligosacáridos que contienen N-acetil-lactosamina<&> es especialmente eficaz en la prevención de infecciones secundarias que aparecen tras las infecciones víricas como la influenza.

15

De acuerdo con ello, en un primer aspecto, la presente invención aporta una composición sintética nutricional adecuada para su uso en la prevención de infecciones secundarias que pueden aparecer tras una infección vírica, caracterizadas por la actividad de la neuraminidasa que comprende un oligosacárido sialilado y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina<&>.

20

En un segundo aspecto, la presente invención prescribe el uso de un oligosacárido sialilado y de la N-acetil-lactosamina y un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina<&> en la fabricación de una composición nutricional sintética para prevenir infecciones secundarias posteriores a una infección vírica caracterizada por la actividad de la neuraminidasa.

25

La invención se extiende además a un método para prevenir infecciones secundarias tras una infección vírica caracterizada por la actividad de la neuraminidasa, que consiste en administrar a un individuo necesitado una cantidad terapéutica de una composición nutricional sintética que comprenda un oligosacárido sialilado y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina<&>.

30

Sin el deseo de verse influidos por la teoría los inventores creen que la eficacia de la combinación de los oligosacáridos anteriormente descritos en la prevención de las infecciones secundarias tras la influenza, por ejemplo, puede ser un resultado de disrupción de la sinergia que existe entre las acciones de los patógenos víricos y bactericidas. En particular, se sabe que la replicación satisfactoria del virus de la influenza en las células epiteliales huésped se basa en la acción de las neuraminidasas en la superficie de las partículas víricas para liberar las partículas víricas recién replicadas de la célula huésped partiendo los residuos de ácido siálico que enlazan las partículas a la célula huésped. Ciertamente, las medicinas de mayor prescripción para la influenza son inhibidores de neuraminidasa. Además, se piensa que son las superficies de las células epiteliales sialiladas resultantes las que son especialmente vulnerables a la adherencia de bacterias patógenas que dan lugar a una infección secundaria. Mediante la administración de un exceso de oligosacáridos sialilados, se puede reducir la eficacia de las neuraminidasas víricas disminuyendo la proporción de superficies de células epiteliales desialiladas mientras que al mismo tiempo los oligosacáridos neutrales que imitan los lugares de enlace epiteliales preferidos de las bacterias patógenas son suministrados en exceso.

35

40

45

Descripción detallada de la invención

En esta especificación, los términos siguientes tienen los siguientes significados:

50

- "bebé" equivale a un niño de edad inferior a 12 meses;
- "leche de fórmula" equivale a un alimento previsto para el uso nutricional particular de los bebés durante los cuatro a seis primeros meses de vida y que satisface los requisitos nutricionales de esta categoría de individuo;
- "leche de fórmula de continuación" equivale a un alimento previsto para el uso nutricional particular de los bebés con más de cuatro meses y que constituye el elemento líquido principal en la dieta progresivamente diversificada de esta categoría de individuo;
- "leche de crecimiento" equivale a una bebida basada en la leche adaptada para las necesidades nutricionales específicas de los niños pequeños;
- "cepa bacteriana patógena" equivale a una cepa bacteriana que es un patógeno humano reconocido;
- "prevención de una infección secundaria posterior a una infección vírica" significa la prevención o reducción del riesgo o bien una reducción de la seriedad de una infección secundaria debida a las bacterias patógenas posterior a una infección vírica;
- "composición nutricional sintética" equivale a una composición nutricional que no existe en la naturaleza;
- "niño pequeño" equivale a un niño de una edad entre uno y seis años.

55

60

65

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

Los oligosacáridos sialilados adecuados incluyen 3'sialilactosa y 6'sialilactosa. Preferiblemente tanto la 3'sialilactosa como la 6'sialilactosa están presentes. La 3'sialilactosa y la 6'sialilactosa pueden aislarse mediante una tecnología cromatográfica o por filtración a partir de una fuente natural como las leches de animales. Alternativamente, se pueden fabricar por biotecnología utilizando sialiltransferasas específicas tanto mediante una tecnología de fermentación a base de enzimas (enzimas recombinantes o naturales) como mediante una tecnología de fermentación microbiana. En este último caso, los microbios pueden mostrar sus enzimas y sustratos naturales o bien pueden ser modificados para producir los sustratos y enzimas respectivos. Se pueden usar los cultivos microbianos propiamente o la mezcla de dichos cultivos. La formación de sialil-oligosacáridos se puede iniciar mediante sustratos aceptores a partir de cualquier grado de polimerización (DP) desde la DP=1 en adelante. Alternativamente, las sialilactosas se pueden fabricar mediante síntesis química a partir de la lactosa y el ácido N-acetilneuramínico libre.

Además de un oligosacárido sialilado, la composición conforme a la invención contiene también N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina. Los oligosacáridos adecuados que contienen N-acetil-lactosamina incluyen lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (LNnT). La LNT y la LNnT se pueden sintetizar químicamente por transferencia enzimática de las unidades de sacáridos a partir de mitades donantes a mitades aceptantes usando glucosiltransferasas tal como se ha descrito por ejemplo en la patente americana número 5.288.637. Alternativamente, la LNT y la LNnT se pueden preparar por conversión química de las cetoheptosas (por ejemplo, fructosa), libre o ligada a un oligosacárido (por ejemplo, la lactulosa) en N-acetilhexosamina o bien N-acetilhexosamina que contenga un oligosacárido tal 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 puede luego ser transferida a lactosa como mitad aceptor.

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

Las infecciones secundarias que se pueden prevenir conforme a la invención incluyen infecciones del tracto respiratorio como la neumonía, sinusitis y otitis media así como infecciones del tracto gastrointestinal. La invención es especialmente adecuada para la prevención de infecciones secundarias del tracto respiratorio como la otitis media después de la influenza en bebés y en niños pequeños.

Si se va a tratar este grupo de edad, la composición es una composición nutricional que se consume como un líquido. Puede ser una fórmula nutricional completa como la leche de fórmula, una leche de continuación o una leche de crecimiento. Alternativamente, para el grupo de niños mayores tanto del grupo de bebés como de niños pequeños, la composición pueden ser un zumo o bien otra bebida fría o una sopa, por ejemplo.

Preferiblemente una composición nutricional conforme a la invención contiene entre 0,05 y 2 g de oligosacáridos sialilados/100g de composición nutricional sobre una base de peso seca, más preferiblemente de 0,1 a 2g y entre 0,1 y 3g de N-acetil-lactosamina o bien un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina lactosa/100 g de composición nutricional sobre una base de peso seca.

Si la composición contiene tanto 3'sialilactosa como 6'sialilactosa, estos dos compuestos están presentes preferiblemente en una proporción entre 5:1 y 1:2 (3'sialilactosa: 6'sialilactosa).

Una composición nutricional contiene además preferiblemente conforme a la invención al menos un prebiótico en una cantidad del 0,3 al 10%. Un prebiótico es un ingrediente alimenticio no digerible que afecta de forma beneficiosa al huésped puesto que estimula de forma selectiva el crecimiento y/o la actividad de una bacteria o un número limitado de bacterias en el colon, y por tanto mejora la salud del huésped. Dichos ingredientes no son digeribles en el sentido de que no se desintegran y absorben en el estómago o en el intestino delgado y por tanto pasan intactos al colon donde son fermentados de forma selectiva por las bacterias beneficiosas. Ejemplos de prebióticos incluyen ciertos oligosacáridos, como los fructooligosacáridos (FOC) y las galactooligosacáridos (GOS). Se puede utilizar una combinación de prebióticos como del 90% de GOS y 10% de fructooligosacáridos de cadena corta como el producto que se vende bajo el nombre comercial de Raftilose® o bien un 10% de inulina como el producto vendido bajo la marca comercial Raffiline®. Una combinación especialmente preferida de prebióticos es la de un 70% de fructooligosacáridos de cadena corta y un 30% de inulina.

La composición conforme a la invención comprende al menos una cepa bacteriana probiótica. Un probiótico es un preparado a base de una célula microbiana o bien componentes de células microbianas con un efecto beneficioso en la salud o el bienestar del huésped. Las cepas bacterianas probióticas adecuadas incluyen la *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 que se pueden obtener en Valio Oy de Finlandia bajo la marca comercial LGG, la *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, la *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116, la cepa de *Lactobacillus reuteri* vendida por BioGaia A.B bajo el nombre comercial de Reuteri, la *Streptococcus salivarius* DSM 13084 vendida por BLIS Technologies Limited de Nueva Zelanda bajo el nombre de K12, la *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendida por Morinaga Milk Industry Co. Ltd de Japón bajo la marca comercial BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco bajo la marca comercial Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga bajo la marca comercial M-16V, la cepa de *Bifidobacterium infantis* vendida por Procter & Gamble Co. Bajo el

nombre comercial de Bifantis y la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Institut Rosell (Lallemand) bajo la marca comercial R0070 en una cantidad entre 10e3 y 10e 12 cfu/g de polvo, más preferiblemente entre 10e7 y 10e12 cfu/g de polvo.

5 Preferiblemente, la composición nutricional sintética es una leche de fórmula.

La composición general de una leche de fórmula conforme a la invención se describe ahora mediante ejemplos. La fórmula contiene una fuente de proteínas. El tipo de proteína no parece ser crítico para la presente invención puesto que los requisitos mínimos para el contenido en aminoácido se cumplen y el crecimiento satisfactorio está garantizado. Por tanto, las fuentes proteínicas basadas en mezclas de suero de leche, caseína y mezclas de las mismas se pueden usar tanto como las fuentes proteínicas a base de soja. En lo que se refiere a las proteínas de suero de leche, la fuente proteínica se puede usar sobre suero de leche dulce o bien ácido o bien sobre mezclas de los mismos, y puede incluir alfa-lactalbúmina y betalactoglobulina en las proporciones que se desee.

15 Las proteínas pueden ser intactas o bien hidrolizadas o bien una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede desearse el suministro de proteínas parcialmente hidrolizadas (grado de hidrólisis entre un 2 y un 20%), por ejemplo para bebés con riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si se precisa de proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede realizarse tal como se desee y como se conoce en el sector. Por ejemplo, se puede preparar un hidrolizado de proteínas de suero de leche mediante una hidrólisis enzimática de una fracción de suero de leche en una o más etapas. Si la fracción de suero de leche utilizada como material de partida está sustancialmente libre de lactosa, se observa que la proteína sufre mucho menos del bloqueo de lisina durante el proceso de hidrólisis. <esto permite que se reduzca la extensión del bloqueo de lisina de un total de un 15% en peso de lisina total a menos de aproximadamente un 10% en peso de lisina; por ejemplo, aproximadamente un 7% en peso de lisina, lo que mejora notablemente la calidad nutricional de la fuente de proteínas.

25 Una leche de fórmula conforme a la presente invención contiene una fuente de carbohidratos. Cualquier fuente de carbohidratos que existe en las leches de fórmula como la lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y las mezclas de todos ellos se puede utilizar aunque la fuente preferida de carbohidratos sea la lactosa. Preferiblemente las fuentes de carbohidratos contribuyen entre un 35% y un 65% de la energía total de la leche de fórmula.

30 Una leche de fórmula conforme a la presente invención contiene una fuente de lípidos. La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa adecuado para ser usado en leches de fórmula. Las fuentes de grasa preferidas incluyen oleína de palma, aceite de girasol alto oleico y aceite de cártamo alto oleico. Los ácidos grasos esenciales el ácido linoleico y α -linoleico se pueden añadir también como pequeñas cantidades de aceites que contienen cantidades altas de ácido araquidónico premoldeado y ácido docosahexaenóico como los aceites de pescado o los aceites microbianos. En total, el contenido graso es tal que preferiblemente contribuye entre un 30 y un 55% a la energía total de la leche de fórmula. La fuente de grasa tiene preferiblemente un porcentaje de ácidos grasos n-6 a n-3 de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1; por ejemplo, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 10:1.

40 La leche de fórmula contendrá asimismo todas las vitaminas y minerales que se entiende son esenciales en la dieta diaria y en unas cantidades significativas desde el punto de vista nutricional. Se han establecido unos requisitos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Ejemplos de minerales, vitaminas y demás nutrientes presentes opcionalmente en la leche de fórmula 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, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina y L-carnitina. Habitualmente los minerales se añaden en forma de sales. La presencia y las cantidades de minerales específicos y demás vitaminas variarán dependiendo de la población prevista de bebés.

50 Si es necesario la leche de fórmula puede contener emulgentes y estabilizadores como la lecitina de soja, los ésteres de ácido cítrico de los mono- y diglicéridos y similares.

La leche de fórmula puede contener opcionalmente otras sustancias que puedan tener un efecto beneficioso como la lactoferrina, los nucleótidos, nucleósidos y similares.

55 Finalmente, la leche de fórmula contendrá 3'sialillactosa y 6'sialillactosa en una cantidad total entre 0,05 y 2 g de sialillactosas/100 g de leche de fórmula y LNnT en una cantidad entre 0,1 y 3g de LNnT/100 g de leche de fórmula. El porcentaje de 3'sialillactosa:6' sialillactosa se situará entre 5:1 y 1:2.

60 La ley de fórmula se puede preparar de un modo adecuado. Por ejemplo, se puede preparar mezclando la proteína, la fuente de carbohidratos, y la fuente de grasas en proporciones apropiadas. Si se utilizan, los emulgentes se pueden incluir en este momento. Las vitaminas y los minerales se pueden añadir en este momento pero generalmente se añaden más tarde para evitar una degradación térmica. Todas las vitaminas lipofílicas, los emulgentes y similares se pueden disolver en la fuente grasa previamente a la mezcla. El agua, preferiblemente el agua que se ha sometido a una ósmosis inversa, puede luego mezclarse en forma de una mezcla líquida. La temperatura del agua se sitúa convenientemente entre 50°C y unos 80°C para añadir a dispersar los ingredientes. Los licuadores disponibles en el comercio se pueden utilizar para formar la mezcla líquida. Los oligosacáridos

sialilados y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina se añadirán en esta etapa si el producto final está en forma líquida. Si el producto final tiene que ser un polvo, los oligosacáridos pueden añadirse en este estado si se desea. Luego se homogeniza la mezcla líquida, por ejemplo, en dos etapas.

5 La mezcla líquida puede ser tratada luego térmicamente para reducir la carga bacteriana, calentando rápidamente la mezcla líquida a una temperatura del orden de unos 80°C a aproximadamente 150°C durante unos 5 segundos hasta 5 minutos, por ejemplo. Esto se puede efectuar mediante inyección a vapor, autoclave o por intercambiador térmico; por ejemplo, un intercambiador térmico de placas.

10 Luego, la mezcla líquida se puede enfriar a aproximadamente 60°C hasta unos 85°C; por ejemplo mediante enfriamiento instantáneo. La mezcla líquida se puede homogeneizar luego; por ejemplo, en dos etapas a aproximadamente 10 MPa hasta 30 MPa en la primera etapa y aproximadamente 2 MPa hasta aproximadamente 10 MPa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada se puede enfriar luego para añadir componentes sensibles al calor; como vitaminas y minerales. El pH y el contenido en sólidos de la mezcla homogeneizada se ajustan convenientemente en este punto.

La mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado como un secador spray o por atomización o un liofilizador y se transforma en polvo. El polvo debería tener un contenido en humedad inferior a un 5% en peso. Los oligosacáridos sialilados y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina se pueden añadir en esta etapa mezclando o agitando en seco junto con cepas de bacterias probióticas.

Si se prefiere un producto líquido, la mezcla homogeneizada se puede esterilizar luego de forma aséptica rellenando unos recipientes adecuados o bien se rellenan primero los recipientes y luego se tratan en una cámara de coquefacción.

25 En otra configuración, la composición nutricional sintética puede ser un suplemento que incluya el oligosacárido sialilado y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina en una cantidad suficiente para lograr el efecto deseado en un individuo. Esta forma de administración es más adecuada para niños mayores y adultos. Preferiblemente, la dosis diaria de oligosacárido sialilado se encuentra entre 0,1 y 2 g y la dosis diaria de N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina se encuentra entre 0,1 y 3 g. La cantidad de oligosacáridos que se van a incluir en el suplemento se seleccionará de acuerdo con ello dependiendo de cómo se administra el suplemento. Por ejemplo, si el suplemento se tiene que administrar dos veces al día, cada suplemento puede contener 0,05 a 1 g de oligosacárido sialilado y 0,05 a 1,5 g de N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contenga N-acetil-lactosamina. El suplemento puede encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, o en forma líquida por ejemplo. El suplemento puede contener además hidrocoloides protectores (como las gomas, proteínas, almidones modificados), ligantes, agentes formadores de películas, agentes/materiales de encapsulación, materiales para la pared/corteza, compuestos de matriz, revestimientos, emulgentes, agentes tensoactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, portadores, materiales de relleno, agentes dispersantes, agentes humectantes, disolventes, agentes de flujo, agentes enmascarantes del sabor, agentes de pesada, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento puede contener también aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes y diluyentes, que incluyen pero no se limitan a agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninosulfonatos, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulgentes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, diluyentes y similares.

45 Además, el suplemento puede contener un material portador orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral o enteral así como vitaminas, elementos traza minerales y otros micronutrientes de acuerdo con las recomendaciones de los cuerpos de gobierno como el USRDA.

50 **Ejemplo 1**

Un ejemplo de la composición de una leche de fórmula conforme a la presente invención se muestra a continuación. Esta composición se da a modo de ilustración únicamente

Nutriente	Por 100 kcal	Por litro
Energía (kcal)	100	670
Proteína(g)	1,83	12,3
Grasas (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(70%FOS, 30% inulina)(g)	0,64	4,3
Nutriente	Por 100 kcal	Por litro
Minerales(g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150

ES 2 666 678 T3

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
Vitamina B6(mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (µg)	9	60
Acido 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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional sintética adecuada para ser usada en la prevención de enfermedades secundarias que aparecen después de una infección vírica **caracterizada por la** actividad de la neuraminidasa que comprende un oligosacárido sialilado y la N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina y además comprende una cepa bacteriana probiótica.
- 10 2. Composición conforme a la reivindicación 1, en la que el oligosacárido sialilado se elige del grupo compuesto por 3'sialilactosa y 6'sialilactosa.
3. Composición conforme a la reivindicación 2, que comprende tanto 3'sialilactosa como 6'sialilactosa.
- 15 4. Composición conforme a la reivindicación 3, donde el cociente entre 3'sialilactosa y 6'sialilactosa se sitúa entre 5:1 y 1:2.
5. Composición conforme a cualquier reivindicación anterior en la que el oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina se elige del grupo que comprende la lacto-N-tetraosa y la lacto-N-neotetraosa.
- 20 6. Composición conforme a cualquier reivindicación anterior que es una leche de fórmula, una leche de continuación o una leche de seguimiento.
7. Composición conforme a la reivindicación 6 que comprende 0,05 a 2 g de oligosacárido sialilado/100g de composición.
- 25 8. Composición conforme a la reivindicación 6 ó 7 que comprende entre 0,1 y 3g de N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina/100g de composición.
9. Composición conforme a cualquier reivindicación 6 a 8 que comprende además al menos un prebiótico en una cantidad entre un 0,3 y un 10% en peso de la composición.
- 30 10. Composición conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que es un suplemento y que comprende entre 0,1 y 2 g de oligosacárido sialilado y 0,1 a 3g de N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina por dosis.
- 35 11. Uso de una composición tal como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento o composición nutricional terapéutica para la prevención de una infección secundaria tras una infección vírica **caracterizada por** la actividad de la neuraminidasa.
- 40 12. Uso conforme a la reivindicación 11, donde la infección vírica **caracterizada por** la actividad de la neuraminidasa es la influenza.
13. Uso conforme a la reivindicación 12, donde la infección secundaria es una infección del tracto respiratorio.
14. Uso conforme a la reivindicación 11 ó 12, donde la infección secundaria es una otitis media.