

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 599**

51 Int. Cl.:

A61K 39/42 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2005 PCT/NL2005/000611**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2006 WO06022542**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2005 E 05775158 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 1784222**

54 Título: **Composición nutritiva que comprende oligosacáridos no digeribles**

30 Prioridad:

24.08.2004 EP 04077394

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

19.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOEHM, GÜNTHER;
M'RABET, LAURA;
STAHL, BERND y
GARSSSEN, JOHAN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 704 599 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 nutritiva que comprende oligosacáridos no digeribles

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de infecciones de las vías respiratorias, dicho método que comprende la administración de oligosacáridos no digeribles.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Las vías respiratorias son un sitio común para la infección por patógenos. Se infectan frecuentemente porque están en contacto directo con el entorno físico y expuestas a microorganismos en el aire. Existen varios microorganismos que causan enfermedades a los bebés.

15

[0003] El virus respiratorio sincitial (RSV) es la causa principal de las enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores en bebés y niños. La infección primaria por RSV ocurre con mayor frecuencia en niños de 6 semanas a 2 años de edad. Se estima que el RSV causa hasta el 75% de todas las bronquiolitis en la infancia y hasta el 40% de todas las neumonías pediátricas. Entre los niños con un riesgo aumentado de infección por RSV se incluyen los bebés prematuros y los niños con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia congénita o adquirida y fibrosis quística. La tasa de letalidad en bebés con enfermedades cardíacas o pulmonares hospitalizados con infección por RSV es del 3%-4%. Las opciones de tratamiento para la enfermedad por RSV establecidas son limitadas. La enfermedad grave por RSV de las vías respiratorias inferiores requiere frecuentemente un tratamiento complementario considerable, incluyendo la administración de oxígeno humidificado y asistencia respiratoria.

25

[0004] La infección por virus parainfluenza produce enfermedades graves de las vías respiratorias en bebés y niños. Los parainfluenza infecciosos constituyen aproximadamente el 20% de todas las hospitalizaciones de pacientes pediátricos que padecen infecciones de las vías respiratorias a nivel mundial.

30

[0005] Los bebés alimentados con leche materna tienen una incidencia reducida de infección de las vías respiratorias. En la técnica, actualmente se cree que esta incidencia reducida se debe a que la leche materna contiene inmunoglobulina con actividad neutralizante de virus o de otros microorganismos.

35

[0006] El tratamiento de la infección respiratoria suele ser difícil. Solo existen unos pocos fármacos eficaces y a menudo el tratamiento requiere la administración pulmonar del fármaco. En el caso de bebés pequeños, esto lleva a un estrés considerable. Por lo tanto, existe una necesidad de más agentes eficaces que, preferiblemente, se puedan administrar sin provocar estrés o que lo disminuyan en bebés y niños.

40

[0007] Recientemente se ha descrito que la administración de preparados para bebés enriquecidos con prebióticos (galactooligosacáridos), probióticos, nucleótidos y LC-PUFA y con un nivel bajo de lactosa es útil para bebés que padecen infecciones respiratorias (Rivero et al (2004), J Pediatr Gastroenterol Nutr 39:suppl.1, P1121).

45

[0008] US2003/0022863 proporciona una preparación farmacéutica o dietética para reducir y/o bloquear la adhesión de sustancias y organismos patógenos a células eucariotas, en particular células de mamífero, que contiene al menos un carbohidrato antiadhesivo con un ácido urónico en uno de sus extremos.

Resumen de la invención

50

[0009] En un ensayo clínico multicéntrico, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la administración enteral de una combinación tal y como se define en la reivindicación 1 produce una incidencia reducida de infecciones de las vías respiratorias, véase el ejemplo 6.

55

[0010] El presente método tiene la ventaja de que el principio activo es seguro y se puede añadir adecuadamente al alimento. Esto lleva a una reducción considerable del estrés, particularmente en el caso de bebés. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención comprende la administración oral de una composición nutritiva que reduce la incidencia de infección de las vías respiratorias.

60

[0011] La presente invención es particularmente sorprendente porque, hasta ahora, se creía que un contenido bajo de lactosa era esencial para la prevención de trastornos respiratorios en bebés. Los presentes inventores han descubierto que la administración de una composición nutritiva con un transgalactooligosacárido y rica en lactosa es particularmente eficaz para prevenir o tratar las infecciones respiratorias.

65

[0012] Los presentes inventores han descubierto que tanto el oligosacárido no digerible que contiene galactosa como un sacárido de galactosa digerible son esenciales para el tratamiento y/o la prevención óptimos de la

infección respiratoria y/o las enfermedades respiratorias infecciosas. Además, particularmente la lactosa contribuye a una incidencia reducida de infección de las vías respiratorias.

5 [0013] Adicionalmente, la presente invención también tiene una importancia comercial significativa. La producción de preparados bajos en lactosa requiere, por ejemplo, el uso de una fuente de proteínas no lácteas (por ejemplo, proteína de soja) o un tratamiento adicional de la leche en el que se elimina la lactosa (por ejemplo, ultrafiltración). Ambas opciones suelen ser poco deseables, ya que aumentan los costes y pueden proporcionar un alimento subóptimo.

10 [0014] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la infección de las vías respiratorias y las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, que comprende la administración de una composición nutritiva. La administración del presente principio activo como composición nutritiva pretende reducir el estrés y, de manera más idónea, reduce la incidencia de infecciones respiratorias puesto que dicho oligosacárido actúa sinérgicamente con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, la combinación de colina y zinc, probióticos y/o prebióticos distintos del oligosacárido no digerible que contiene galactosa. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de infecciones por virus sincitial respiratorio, dicho método que comprende la administración, a un bebé de edad entre 0 y 2 años, de una composición nutritiva que incluye una cantidad eficaz de transgalactooligosacáridos.

20 [0015] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición para el uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones y enfermedades de las vías respiratorias, dicha composición que comprende dichos oligosacáridos y una inmunoglobulina con actividad neutralizante de virus, por ejemplo inmunoglobulina con actividad neutralizante de parainfluenza o RSV. La inmunoglobulina se obtiene preferiblemente de una vaca hiperinmunizada contra virus respiratorios.

Descripción detallada de formas de realización preferidas

30 [0016] La presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la infección de las vías respiratorias y/o las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, dicho método que comprende administrar oralmente una composición a un mamífero, donde dicho mamífero es un bebé con una edad entre 0 y 4 años. años de edad, dicha composición comprende un oligosacárido no digerible que contiene galactosa que contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, en donde dicho oligosacárido no digerible que contiene galactosa es un transgalactooligosacárido, y al menos 5% en peso de sacárido digerible basado en el peso seco total de la composición, donde dicho sacárido se selecciona del grupo que consiste en galactosa y sacárido digerible que contiene galactosa que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en donde al menos una unidad de sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa, en donde la composición comprende además un segundo oligosacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en fructooligosacáridos, inulina hidrolizada e inulina, y en donde dicha composición administrada no consiste en leche humana .

45 [0017] También se describe una composición adecuada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones de las vías respiratorias y/o enfermedades infecciosas de las vías respiratorias que comprende

- a. un oligosacárido no digerible que contiene galactosa que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en el que al menos una unidad de sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa;
- 50 b. una inmunoglobulina que tiene un efecto neutralizante de virus; y
- c. Una sustancia de origen no humano.

Opcionalmente, esta composición comprende además

- 55 d. al menos 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso seco total de la composición, donde dicho sacárido se selecciona del grupo que consiste en galactosa y sacárido digerible que contiene galactosa que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en donde se selecciona al menos una unidad de sacárido terminal del grupo formado por glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa.

Oligosacáridos

60 [0018] La presente invención comprende la administración de un oligosacárido no digerible que contiene galactosa (GAL-oligo) que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en el que al menos una unidad de sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se

selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa, en donde dicho oligosacárido no digerible que contiene galactosa es un transgalactooligosacárido. Preferiblemente, los sacáridos del GAL-oligo están unidos por enlaces β .

5 [0019] El término "sacárido terminal" se refiere a un sacárido que está unido a otra unidad de sacárido (por ejemplo, galactosa, glucosa, fructosa o fucosa). El presente GAL-oligo preferiblemente contiene no más de 4 sacáridos terminales, preferiblemente no más de 2. El término "oligosacáridos no digeribles", como se usa en la presente invención, se refiere a sacáridos que no son digeridos, o que solo lo son parcialmente, en el intestino por la acción de los ácidos o enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) pero que son fermentados por la flora intestinal humana. Preferiblemente, el oligosacárido consiste en 2 unidades de sacáridos terminales y 2 a 60 unidades de sacáridos en total.

15 [0020] El presente método comprende la administración de transgalactooligosacáridos ($[\text{galactosa}]_n\text{-glucosa}$; en donde n es un número entero entre 1 y 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). Los transgalactooligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente, los sacáridos de los transgalactooligosacáridos están unidos por enlaces β .

20 [0021] La presente composición comprende preferiblemente de 0,1 a 12 gramos de GAL-oligo por 100 gramos de peso seco de la composición, preferiblemente entre 0,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1,0 y 7,5 gramos. Después de la reconstitución del polvo en líquido y la administración del preparado líquido al bebé, estas cantidades de GAL-oligo proporcionan los efectos deseados sin causar molestias intestinales.

Sacárido de galactosa digerible

25 [0022] La composición utilizada en el presente método comprende carbohidrato digerible que contiene sacárido de galactosa digerible. La composición contiene al menos 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso seco total de la composición, seleccionándose dicho sacárido del grupo que consiste en sacárido que contiene galactosa y galactosa digerible que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en donde al menos una unidad de sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa. La composición utilizada en el presente método contiene al menos un 5% en peso de sacárido de galactosa digerible en base al peso seco total de la presente composición, preferiblemente al menos un 10% en peso, incluso más preferiblemente al menos un 25% en peso.

35 [0023] El término "sacárido de galactosa digerible", tal como se usa en la presente invención, se refiere a mono-, di-, tri- o polisacáridos que se digieren en el intestino de un humano normal y sano por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo superior humano (intestino delgado y estómago). Preferiblemente se usa lactosa en el presente método.

40 [0024] Preferiblemente, el sacárido de galactosa digerible es lactosa. Preferiblemente, al menos el 50% en peso del carbohidrato de la composición usada en el presente método es lactosa, preferiblemente al menos 75% en peso, incluso más preferiblemente al menos 90% en peso. El término carbohidrato, como se usa en el presente documento, se refiere a carbohidratos digeribles, como es práctica común. La composición utilizada en el presente método contiene preferiblemente al menos 10% en peso de sacárido de lactosa basado en el peso seco total de la presente composición, preferiblemente al menos 25% en peso, incluso más preferiblemente al menos 40% en peso, de la manera más preferible al menos 50% en peso. Con el fin de proporcionar un alimento óptimo a un niño, es decir, una composición que sea muy similar a la leche humana, el presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende entre 40 y 60% en peso de lactosa basado en el peso seco total de la presente composición.

50 En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere a la administración de aproximadamente 2 a 50 gramos de lactosa por ración, preferiblemente de aproximadamente 10 a 25 gramos de lactosa por ración. Una ración está preferiblemente entre 5 y 500 ml, más preferiblemente entre 100 y 300 ml.

55 [0025] La relación en peso de sacárido de galactosa digerible: oligosacárido no digerible que contiene galactosa es preferiblemente superior a 1, más preferiblemente superior a 5, incluso más preferiblemente superior a 10. La relación es preferiblemente inferior a 1000, más preferiblemente inferior a 100.

Combinaciones de oligosacáridos

60 [0026] El presente método comprende la administración del presente GAL-oligo y un segundo oligosacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en inulina, inulina hidrolizada y fructooligosacáridos.

[0027] La presente composición comprende preferiblemente entre 0,5 y 12 gramos del segundo oligosacárido no digerible, más preferiblemente entre 1 y 8 gramos del segundo oligosacárido no digerible por 100 gramos en peso

seco de la presente composición. El GP del segundo oligosacárido está preferiblemente por debajo de 40, incluso más preferiblemente entre 10 y 30.

[0028] De manera óptima, la presente composición comprende entre 1 y 12 gramos de oligosacáridos no digeribles solubles en agua en total (es decir, con o sin un segundo, tercer, etc. oligosacárido no digerible soluble en agua) por 100 gramos de peso seco de la presente composición, más preferiblemente entre 2 y 9 gramos en total.

[0029] Preferiblemente las relaciones en peso:

- a. (oligosacáridos con un GP de 2 a 5): (oligosacáridos con un GP de 6 a 9); y
- b. (oligosacáridos con un GP de 10 a 60): (oligosacáridos con un GP 6 a 9) están por encima de 1.

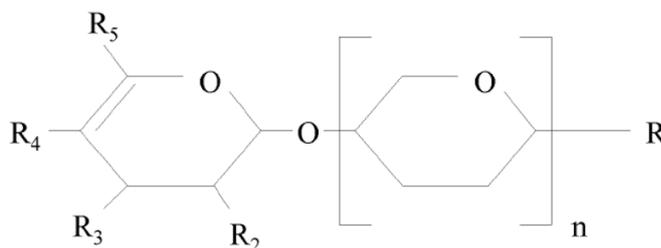
Preferiblemente, ambas relaciones en peso están por encima de 2, incluso más preferiblemente por encima de 5.

[0030] El presente método comprende preferiblemente la administración de 0,5 a 10 gramos de transgalactooligosacáridos con un GP entre 1 y 10 por 100 gramos en peso seco de la composición, más probablemente entre 2 y 5 gramos. La presente invención comprende preferiblemente de 0,5 a 10 gramos de fructopolisacárido con un GP entre 15 y 40 por 100 gramos en peso seco de la composición, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos. El término "fructopolisacárido" se refiere a un hidrato de carbono polisacárido no digerible que comprende una cadena de al menos 10 unidades de fructosa con enlaces β .

[0031] También se describe un oligosacárido ácido. El término oligosacárido ácido se refiere a oligosacáridos que comprenden al menos un grupo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo ácido sulfúrico y grupo ácido fosfórico. El oligosacárido ácido es preferiblemente una polihexosa. Preferiblemente, al menos uno de los grupos ácidos mencionados anteriormente está situado en la unidad de hexosa terminal del oligosacárido ácido. Preferiblemente, el oligosacárido ácido contiene un ácido carboxílico en la unidad de hexosa terminal, donde dicho grupo ácido carboxílico puede estar libre o esterificado. Los métodos para la fabricación de hidrolizados de pectina esterificados que pueden usarse adecuadamente en el presente método y la composición se proporcionan en WO 01/60378 y/o WO02/42484.

[0032] Preferiblemente, el oligosacárido ácido tiene una, preferiblemente dos, unidades de ácido urónico terminales, que pueden estar libres o esterificadas. Preferiblemente, la unidad de ácido urónico terminal se selecciona del grupo que consiste en ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido gulurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, ácido riburónico y ácido aldurónico. Estas unidades pueden estar libres o esterificadas. En una forma de realización aún más preferida, la unidad de hexosa terminal tiene un doble enlace, que está situado preferiblemente entre la posición C₄ y C₅ de la unidad de hexosa terminal. Preferiblemente, una de las unidades de hexosa terminales comprende el doble enlace. La hexosa terminal (por ejemplo, ácido urónico) tiene preferiblemente una estructura de acuerdo con la Fig. 1.

Fig.1: Grupo ácido preferido de la hexosa terminal



donde;

R se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en grupos hidrógeno, hidroxilo o ácido, preferiblemente hidroxilo (véase anteriormente); y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo ácido sulfúrico y grupo ácido fosfórico, y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representa hidroxilo y/o hidrógeno. Preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloinneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo ácido sulfúrico y grupo ácido fosfórico, y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representan hidroxilo y/o hidrógeno. Incluso más preferiblemente, uno seleccionado del grupo que consiste en R₂, R₃, R₄ y R₅ representa ácido

5 carboxílico libre o esterificado y el resto de R₂, R₃, R₄ y R₅ representan hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de polimerización, a continuación), que puede ser cualquier unidad de hexosa. Adecuadamente, n es un número entero entre 1-5000 que representa el número de unidades de hexosa, donde dichas unidades de hexosa preferiblemente son unidades de ácido urónico, incluso más preferiblemente de ácido galacturónico. Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades pueden estar libres o (parcialmente) esterificados, y preferiblemente están al menos parcialmente metilados.

10 Más preferiblemente, R₂ y R₃ representan hidroxilo, R₄ representa hidrógeno y R₅ representa ácido carboxílico libre o esterificado.

15 [0033] El oligosacárido ácido, como se usa en el presente método, tiene un grado de polimerización (GP) entre 1 y 5000, preferiblemente entre 1 y 1000, más preferiblemente entre 2 y 250, incluso más preferiblemente entre 2 y 50, de la manera más preferible entre 2 y 10. Si se usa una mezcla de oligosacáridos ácidos con diferentes grados de polimerización, el GP medio de la mezcla de oligosacáridos ácidos está preferiblemente entre 2 y 1000, más preferiblemente entre 3 y 250, incluso más preferiblemente entre 3 y 50. Los oligosacáridos ácidos se caracterizan preferiblemente por un grado de metoxilación por encima del 20%, preferiblemente por encima del 50%, incluso más preferiblemente por encima del 70%. Preferiblemente, los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación por encima del 20%, preferiblemente por encima del 50%, incluso más preferiblemente por encima del 70%.

20 [0034] El oligosacárido ácido se administra preferiblemente en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos por día, preferiblemente entre 100 mg y 50 gramos por día, incluso más entre 0,5 y 20 gramos por día.

Infección de las vías respiratorias

25 [0035] La presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la infección de las vías respiratorias, que típicamente es causada por una infección bacteriana, vírica o micótica. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infección de las vías respiratorias causada por *Pneumococcus*, *Legionella*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Mycoplasma*, *Mycobacteria*, *Chlamidia*, *Moraxella*, *Coxiella*, *Nocardia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Orthomyxovirida*, *Myxovirus*, *Orthomyxovirus*, *Rhinovirus*, *Echovirus*, *Coxsackievirus*, *Adenovirus*, *Parainfluenzavirus*, virus sincitial respiratorio (RSV), *Coronavirus*, virus del sarampión, *Citomegalovirus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus Aspergillus*, *Mucorales*. El presente método es particularmente adecuado para el tratamiento y/o prevención de la infección por virus sincitial respiratorio.

35 [0036] En una forma de realización preferida, el presente método se refiere al tratamiento y/o la prevención de las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en tuberculosis, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis, neumonía, sinusitis, rinitis, síndrome respiratorio agudo grave (SARS), epiglotitis de grupa, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, criptococosis, aspergilosis, mucormicosis y absceso pulmonar. En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de neumonía y/o bronquitis vírica.

40 [0037] El presente método también es adecuado para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas de la infección de las vías respiratorias seleccionados del grupo que consiste en irritación de los pulmones, congestión en los pulmones, producción excesiva de moco, disnea (es decir, dificultad para respirar), particularmente disnea.

Grupo de tratamiento

45 [0038] El presente método es para el tratamiento y/o la prevención de infecciones respiratorias en niños con edades comprendidas entre 0 y 4 años. El presente método puede usarse ventajosamente para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad, infección y síntomas mencionados anteriormente en bebés prematuros (un bebé nacido antes de las 37 semanas de gestación).

Preparado nutritivo

55 [0039] El tratamiento farmacológico de la infección de las vías respiratorias en niños con edades comprendidas entre 0 y 4 años suele ser complicado porque muchos de los medicamentos deben administrarse por vía pulmonar. La presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de infecciones respiratorias que comprende la administración oral de una composición nutritiva. Por lo tanto, el presente método también resuelve el problema de la administración pulmonar.

[0040] La composición nutritiva adecuada para el uso en el presente método contiene preferiblemente entre 10 y 60 % en de lípidos, entre 5 y 50 % en de proteínas, entre 15 y 90 % en de carbohidratos. Más preferiblemente, la

composición nutritiva contiene entre 7,5 y 12,5% de energía de proteínas; 40 a 55% de energía de carbohidratos; y 35 a 50% de energía de grasas. (%en es la abreviatura para el porcentaje de energía y representa la cantidad relativa que cada constituyente contribuye al valor calórico total del preparado).

5 La composición nutritiva también contiene preferiblemente al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA), seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA, n-3), ácido docosahexaenoico (DHA, n-3) y ácido araquidónico (AA, n-6), ya que reducen aún más las infecciones de las vías respiratorias y/o sus síntomas. Preferiblemente, la presente composición contiene AA y DHA, incluso más preferiblemente AA, DHA y EPA. La presente combinación de oligosacáridos no digeribles y LC-PUFA actúa sinérgicamente.

10 Preferiblemente, la presente composición comprende al menos 0,1% en peso, preferiblemente al menos 0,25% en peso, más preferiblemente al menos 0,5% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,75% en peso de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono del contenido total de grasas. El contenido de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono en la presente composición preferiblemente no excede el 15% en peso del contenido total de grasas, preferiblemente no excede el 10% en peso, incluso más preferiblemente no excede el 5% en peso del contenido total de grasas.

[0041] El contenido de EPA preferiblemente no excede el 15% en peso de las grasas totales, más preferiblemente no excede el 5% en peso, de la manera más preferible no excede el 1% en peso, pero es preferiblemente al menos el 0,05% en peso, más preferiblemente al menos 0,1% en peso. % en peso de las grasas totales. El contenido de DHA preferiblemente no excede el 10% en peso, más preferiblemente no excede el 5% en peso, de la manera más preferible no excede el 1% en peso, pero es al menos el 0,1% en peso de las grasas totales. La presente composición comprende preferiblemente al menos 0,1% en peso de AA, incluso más preferiblemente al menos 0,25% en peso de AA, de la manera más preferible al menos 0,5% en peso de AA en base a las grasas totales. El contenido de AA preferiblemente no excede el 5% en peso, más preferiblemente no excede el 1% en peso de las grasas totales.

[0042] La composición adecuada para la administración a adultos puede comprender cantidades aumentadas de LC-PUFA. El contenido de EPA en este caso preferiblemente no excede el 15% en peso de las grasas totales, más preferiblemente no excede el 10% en peso, pero es preferiblemente al menos el 0,05% en peso, más preferiblemente al menos el 0,1% en peso de las grasas totales. El contenido de DHA preferiblemente no excede el 15% en peso, más preferiblemente no excede el 10% en peso, pero es al menos el 0,1% en peso de las grasas totales. La presente composición comprende preferiblemente al menos 0,1% en peso de AA, incluso más preferiblemente al menos 0,25% en peso de AA, de la manera más preferible al menos 0,5% en peso de AA basado en las grasas totales. El contenido de AA preferiblemente no excede el 15% en peso, más preferiblemente no excede el 10% en peso de las grasas totales.

[0043] El presente método no incluye un método que comprenda la administración de una composición consistente en leche humana. Por lo tanto, preferiblemente el presente método incluye la administración de una composición que comprende una sustancia de origen no humano que es preferiblemente una sustancia nutritiva adecuada para la administración oral a un ser humano, más preferiblemente un carbohidrato de fibra, grasa y/o proteína de origen no humano, preferentemente de origen vegetal, animal, bacteriano o sintético.

Inmunoglobulina

[0044] La presente invención también proporciona una composición que es particularmente adecuada para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de infección de las vías respiratorias, comprendiendo dicha composición los oligosacáridos no digeribles descritos anteriormente y una inmunoglobulina que tiene un efecto neutralizante de virus, preferiblemente una inmunoglobulina capaz de neutralizar un virus seleccionado del grupo que consiste en *Myxovirus*, *Orthomyxovirus*, *Rhinovirus*, *Echovirus*, *Coxsackievirus*, *Adenovirus*, virus sincitial respiratorio (RSV), *Coronavirus*, virus del sarampión y *Citomegalovirus*. La inmunoglobulina es preferiblemente IgA y/o IgG, y preferiblemente se obtiene de un mamífero hiperinmunizado, preferiblemente una vaca. Los métodos para obtener estas inmunoglobulinas de un mamífero hiperinmunizado son ampliamente conocidos por los expertos y se describen, por ejemplo, en GB1573995. El mamífero hiperinmunizado se inmuniza preferiblemente con un antígeno capaz de estimular la producción de inmunoglobulinas con actividad neutralizante del virus, seleccionándose dicho virus del grupo de *Myxovirus*, *Orthomyxovirus*, *Rhinovirus*, *Echovirus*, *Coxsackievirus*, *Adenovirus*, virus sincitial respiratorio (RSV), *Coronavirus*, virus del sarampión y *citomegalovirus*. En una forma de realización particularmente preferida, la presente composición comprende una inmunoglobulina con actividad neutralizante de RSV.

[0045] La presente composición no incluye una composición que consiste en leche humana. Por lo tanto, preferiblemente la presente composición comprende una sustancia de origen no humano, preferiblemente una sustancia nutritiva, más preferiblemente de origen vegetal, animal, bacteriano o sintético. La sustancia es preferiblemente una fibra, carbohidrato, grasa o proteína.

[0046] La presente composición también se combina ventajosamente con al menos uno seleccionado del grupo

que consiste en LC-PUFA (como se ha descrito anteriormente), sacárido de galactosa digerible (véase antes), probióticos (como se describe a continuación), colina (véase más adelante) y zinc (véase más adelante).

Probióticos

5 [0047] En una forma de realización preferida adicional, el presente método comprende la administración del/de los oligosacárido(s) no digerible(s) y los probióticos descritos anteriormente. Preferiblemente el probiótico se selecciona del grupo *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Pediococcus*, *Bacillus* y *Streptococcus* y más preferiblemente del grupo que consiste en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. El probiótico es preferiblemente una bacteria productora de ácido láctico no patógena. La combinación del/de los presente(s) oligosacárido(s) no digerible(s) y las bacterias probióticas actúa sinérgicamente.

10 Colina y zinc

[0048] En una forma de realización preferida adicional, la presente composición incluye zinc y/o colina. Tanto el zinc como la colina estimulan la formación de membranas de tejido pulmonar saludables y, por lo tanto, dan como resultado una mejor resistencia a la infección. Las composiciones que incluyen zinc y/o colina pueden usarse ventajosamente en el presente método.

15 [0049] La presente composición contiene preferiblemente entre 5 y 500 mg de colina por 100 gramos de peso seco de la composición, más preferiblemente entre 20 y 100 mg de colina, incluso más preferiblemente entre 40 y 60 mg de colina. La presente composición contiene preferiblemente entre 1 y 100 mg de zinc por 100 gramos de peso seco de la composición, más preferiblemente entre 2 y 50 mg de zinc, incluso más preferiblemente entre 10 y 25 mg de zinc.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (no forma parte de la invención)

25 [0050] Preparado de leche para bebés envasado provisto de una etiqueta que indica que el preparado se puede usar adecuadamente para prevenir la infección de las vías respiratorias por el virus sincitial respiratorio, preparado que contiene por cada 100 ml de producto final (y por 13,1 g de polvo):

8% energía de proteína	1,4 g (mezcla de caseína y suero)
45 % energía de carbohidratos digeribles	7,5 g
47 % energía de grasas	3,5 g
transgalactooligosacáridos (TOS)	0,3 g

Ejemplo 2 (no forma parte de la invención):

[0051] Preparado de leche para bebés envasado según el ejemplo 1, en el que el envase está provisto de una etiqueta que indica que el preparado puede usarse adecuadamente para reducir la disnea.

30 **Ejemplo 3:**

[0052] Preparado de leche para bebés envasado según el ejemplo 1, que contiene además, por cada 100 ml de producto final (y por 13,1 g de polvo);

Raftilin HP, Orafti BE)	0,1 g
<i>Bifidobacterium breve</i> :	1,3x10 ⁸ UFC
aceite de atún	0,3 gramos
40% aceite de ácido araquidónico	0,3 gramos

(DSM Food Specialties, Delft, Países Bajos)

35 **Ejemplo 4:**

[0053] Preparado de leche para bebés envasado según el ejemplo 3, que contiene además, por cada 100 ml de producto final (y por 13,1 g de polvo);

colina	6,5 mg
zinc	2 mg

Ejemplo 5:

5 [0054] Preparado de leche para bebés envasado según el ejemplo 1, que contiene además inmunoglobulina con actividad neutralizante del virus sincitial respiratorio como se describe en la EP0808173.

[0055] **Ejemplo 6:** Efectividad de los transgalactooligosacáridos en preparados infantiles estándar para la prevención de infecciones de las vías respiratorias en bebés de hasta 1 año.

10

[0056] *Método:* Se realizó un ensayo clínico multicéntrico en Italia, que incluyó 7 centros y 56 pediatras. En el momento en que se interrumpió la lactancia, los bebés se dividieron en dos grupos. A los bebés del grupo A (n = 69) se les administró Nutrilon™ 1 o 2 suplementado con oligosacáridos a una concentración final de 0,36 g de transgalactooligosacáridos/100 ml (Vivinal-GOS™; Borculo Domo Ingredients, Países Bajos) y 0,04 g de fructopolisacárido/100 ml (Raftiline HP™, Orafti, Tienen, Bélgica). Los bebés del grupo de control B (n = 82) recibieron Nutrilon™ estándar 1 o 2. Nutrilon 1™ contiene 45 %en de carbohidratos, 8 %en de proteínas y 47 %en de grasas; aproximadamente el 97% en peso de lactosa basado en los carbohidratos totales; 7,3 gramos de lactosa por 100 ml; aproximadamente 54 gramos de lactosa por 100 gramos de peso seco de la composición completa.

15

20 [0057] Nutrilon 2™ contiene 47 %en de carbohidratos, 10 %en de proteínas y 43 %en de grasas; aproximadamente el 96% en peso de lactosa basado en los carbohidratos totales; 7,9 gramos de lactosa por 100 ml; aproximadamente 54 gramos de lactosa por 100 gramos de peso seco de la composición completa.

25

[0058] *Resultados:* La edad de los bebés variaba entre 2 y 9 meses y se realizó un seguimiento de los bebés durante 6 meses. Ninguno de los grupos mostró diferencias en la ingesta nutricional. En el grupo A se observó un total de 32 episodios de infección de las vías respiratorias superiores. En el grupo de control B se observó un total de 60 episodios de infección de las vías respiratorias superiores. Por lo tanto, la incidencia de episodios de infección respiratoria superior fue significativamente ($p < 0,01$) más baja en el grupo A que en el grupo B.

Ejemplo 7: Sobre

30 [0059] Un sobre que contiene 1 gramo de lactosa y 0,5 gramos de transgalactooligosacáridos, para su adición a un alimento líquido que contiene grasas, proteínas y carbohidratos diseñado para ser ingerido por pacientes que padecen EPOC o diabetes. Dicho sobre está provisto de una etiqueta que indica que la adición del contenido del sobre al alimento reduce la incidencia del desarrollo de infecciones de las vías respiratorias.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición para usar en el tratamiento y/o la prevención de infecciones de las vías respiratorias y/o enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, donde dicha composición se administra por vía oral a un mamífero, siendo dicho mamífero un bebé con una edad entre 0 y 4 años, comprendiendo dicha composición

a) un oligosacárido no digerible que contiene galactosa que contiene al menos dos unidades de sacáridos terminales, en donde dicho oligosacárido no digerible que contiene galactosa es transgalactooligosacáridos; y

10 b) al menos 5% en peso de sacárido de galactosa digerible basado en el peso seco total de la composición, seleccionándose dicho sacárido del grupo que consiste en un sacárido que contiene galactosa y galactosa digerible que contiene al menos dos unidades de sacárido terminales, en donde al menos una unidad de sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en glucosa y galactosa; y al menos un sacárido terminal se selecciona del grupo que consiste en galactosa y fucosa,

15 donde la composición comprende además un segundo oligosacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en fructooligosacáridos, inulina hidrolizada e inulina, y donde dicha composición administrada no consiste en leche humana.

20 2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para usar en la reducción de la incidencia de infecciones de las vías respiratorias.

25 3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el oligosacárido no digerible que contiene galactosa es un transgalactooligosacárido con un grado de polimerización (GP) de entre 2 y 10.

4. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que la composición comprende de 0,1 a 12 gramos de oligosacárido no digerible que contiene galactosa por 100 gramos de peso seco de la composición.

30 5. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la infección de las vías respiratorias es una infección por virus sincitial respiratorio, bronquiolitis infantil y/o neumonía pediátrica.

35 6. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende, por 100 gramos de peso seco de la composición, de 1,0 a 12 gramos de dicho oligosacárido no digerible que contiene galactosa, y de 0,5 a 8 gramos de dicho segundo oligosacárido no digerible.

40 7. Composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que la composición contiene al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA, n-3), ácido docosahexaenoico (DHA, n-3) y ácido araquidónico (AA, n-6).

45 8. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende además bacterias probióticas seleccionadas del grupo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Streptococcus*.

9. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende una inmunoglobulina con actividad neutralizante del virus sincitial respiratorio.