

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 957**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/12** (2006.01)  
**A23L 33/125** (2006.01)  
**A23L 33/22** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61K 31/702** (2006.01)  
**A61K 31/733** (2006.01)  
**A61K 31/592** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 31/715** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2012 PCT/NL2012/050442**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12177135**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2012 E 12732726 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2723195**

54 Título: **Método para reducir la aparición de infecciones en niños pequeños**

30 Prioridad:

**22.06.2011 WO PCT/NL2011/050449**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SIJBEN, JOHANNES WILHELMUS CHRISTINA y  
ALLES, MARTINE SANDRA**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 704 957 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Método para reducir la aparición de infecciones en niños pequeños

5 [0001] La invención está en el campo de la reducción de la aparición de infecciones en niños pequeños y/o reducción del número de episodios infecciosos en niños pequeños.

Antecedentes de la descripción

10 [0002] Los niveles sanguíneos de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) son típicamente más altos en bebés amamantados que en fórmulas de alimentación de bebés que no contienen estos ácidos grasos. Por estas razones, los fabricantes de fórmulas infantiles y consumidores están interesados en proporcionar DHA y ARA directamente a bebés. Según las recomendaciones presentes, la fórmula infantil debería ser suplementada con ARA en cantidades al menos iguales a las cantidades de DHA.

15 [0003] La WO 2005/122790 divulga una composición que comprende oligosacáridos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) para mejorar la integridad de la barrera intestinal. Los LC-PUFA implican una combinación de DHA, ácido eicosapentanoico (EPA) y ARA, donde ARA resultó ser particularmente eficaz en la reducción de permeabilidad de la unión estrecha y por tanto favorable en cantidades relativamente altas, preferiblemente, al menos 0,1 % en peso de ARA de la grasa total.

20 [0004] La WO 2006/022543 divulga una combinación de oligosacáridos e inmunoglobulinas para tratar infecciones. La combinación se puede incorporar en una fórmula infantil que comprende además LC-PUFA, donde se cree que ARA, DHA y EPA actúan sinérgicamente con los oligosacáridos. Se proponen cantidades altas de ARA. La WO 2006/115412 muestra de forma similar.

25 [0005] Fuera del campo, la EP 1.71.564 y la WO 2008/054192 se refieren a insuficiencia respiratoria inducida por los ácaros del polvo y alergia a los ácaros del polvo y adiposidad visceral, respectivamente. Para ese fin, ambos generalmente describen 0,1 - 5 % en peso de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono, basados en contenido de grasa total, pero sus descripciones reales implican estudios en los que un grupo de tratamiento recibió cantidades significativas de ARA y recetas de nutrición infantil con solo 0,25 - 0,27 % en peso, basado en contenido lipídico, de DHA y EPA.

30 Resumen de la invención

35 [0006] Los inventores han observado en un estudio clínico con niños pequeños que por administración de una fórmula específica, el número de episodios de infecciones y la aparición de infecciones en niños pequeños se reducen significativamente. Un resumen del estudio se presenta en el ejemplo 1 (incluyendo las figuras 1 y 2). El porcentaje de niños pequeños que ha sufrido episodios infecciosos disminuyó significativamente cuando se administró una fórmula enriquecida con oligosacáridos específicos y una composición de LC-PUFA que comprende cantidades insignificantes de ARA. Un segundo estudio clínico con bebés como se describe en el ejemplo 2 confirmó que estos niveles de ARA inferiores no comprometen los niveles de suero LC-PUFA n-3 (por ejemplo, DHA y EPA). De hecho, se ha observado que excelentes valores de suero DHA y EPA fueron liberados cuando se administraba a los bebés bajas cantidades de ARA pero cantidades significativas de DHA y EPA. Los detalles están previstos adicionalmente más abajo.

40 [0007] En vistas de la técnica, en el campo, es sorprendente que se otengan estos resultados en niños pequeños. Por ejemplo, muchos beneficios han sido asignados a composiciones que comprenden ARA en la técnica. Sin embargo, la presente composición tiene un contenido en ARA bajo. Los estudios también demuestran que se requieren cantidades significativas de LC-PUFA n-3 (por ejemplo, DHA y EPA), para reducir la aparición de infecciones y conseguir niveles de LC-PUFA de suero satisfactorios.

45 [0008] Adicionalmente, es sorprendente que los beneficios fueron observados en una sub-población que ya consume una variedad de alimentos y solo una parte relativamente pequeña de las dietas está proporcionada por las composiciones descritas (leches de crecimiento) con componentes y cantidades presentes. Es particularmente difícil de predecir el efecto de la mezcla de componentes en niños pequeños.

Descripción detallada de la invención

60 [0009] La invención se describe mejor por las reivindicaciones. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o nutricional para usar en el tratamiento y/o prevención de infecciones en niños pequeños; reducción de la aparición de infección en niños pequeños y/o reducción del número de episodios infecciosos en niños pequeños, dicha composición comprende:

65 a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácido graso; y comprenden:

- (i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y
- (ii) 0,2-0,4 gramos de ácido eicosapentanoico (EPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos;

y

b1) entre 1,5 y 2,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 kcal, que comprende:

- (i) 1,4-2 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- (ii) 0,1 - 0,5 gramos de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2 - 150; o

b2) entre 4 y 8 gramos de oligosacáridos no digeribles por cantidad diaria, que comprenden, al día:

- i) 3,7 - 6,4 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- ii) 0,3 - 1,6 gramos de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2 -150,

[0010] Dicho de otro modo, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de infecciones; reduciendo la aparición de infecciones; y/o reduciendo el número de episodios infecciosos, por administración de la composición como se ha caracterizado a un niño pequeño.

[0011] La invención también se refiere al uso de una composición caracterizada aquí en la producción de una composición (farmacéutica o nutricional) para el tratamiento y/o prevención de infecciones en niños pequeños; reduciendo la aparición de infecciones; y/o reduciendo el número de episodios infecciosos en niños pequeños.

#### Ácidos grasos poliinsaturados

[0012] Los presentes inventores sorprendentemente descubrieron que los LC-PUFA n-3, particularmente de ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5 n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), más particularmente DHA, en la ausencia/cantidad significativamente baja/muy limitada de ARA, y en combinación con los oligosacáridos específicos eficazmente ayuda a reducir la aparición y gravedad de infecciones y el número de episodios infecciosos.

[0013] Los presentes inventores descubrieron que concentraciones inferiores de LC-PUFA fueron eficaces en la reducción de la aparición y gravedad de infecciones. Por lo tanto, el contenido de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono en la presente composición, preferiblemente, no excede el 2,0 % en peso del contenido de grasa total, más preferiblemente no excede el 1,5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1,4 % en peso, de la forma más preferible no excede el 1,2 % en peso del contenido de grasa total. LC-PUFA usado en la presente invención se refiere ácidos grasos poliinsaturados con una cadena de 20 o 22 carbonos. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos 0,50 % en peso, preferiblemente, al menos 0,60 % en peso, más preferiblemente, al menos 0,70 % en peso de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono del contenido de grasa total.

[0014] El contenido EPA varía preferiblemente entre 0,25 y 0,35 % en peso de los ácidos grasos, más preferiblemente no excede 0,30 % en peso de los ácidos grasos. El contenido DHA varía preferiblemente entre 0,35 y 0,55 % en peso, más preferiblemente no excede 0,50 % en peso de los ácidos grasos.

[0015] Se prefiere que al menos 80 % en peso, más preferiblemente al menos 85 % en peso, más preferiblemente 85 - 100 % en peso de los LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono se proporcione por la combinación de EPA y DHA.

[0016] Sin embargo, mientras la técnica promueve el uso de cantidades significativas de ARA en preparados para lactantes, los presentes inventores descubrieron que se obtienen resultados excelentes cuando los niveles de ARA son de hecho bajos, preferiblemente inferiores a 0,05 % en peso de grasa total. Se prefiere que la composición comprenda cantidades relativamente bajas, preferiblemente menos del 0,04 % en peso de la grasa total. La cantidad de ARA es preferiblemente entre 0 y 0,05 % en peso, más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 % en peso.

[0017] Si el ARA está presente, la proporción en peso ARA:DHA está preferiblemente por debajo de 0,2, más preferiblemente por debajo de 0,15, de la forma más preferible por debajo de 0,10. Si el ARA está presente, la proporción en peso ARA:EPA es preferiblemente menos del 0,8, más preferiblemente menos del 0,5, de la forma más preferible menos del 0,2. La proporción en peso DHA:EPA está preferiblemente en el rango de 1:1 a 2:1, preferiblemente aproximadamente 3:2. Cabe señalar que este es meramente un límite aproximado.

[0018] El contenido en ácido docosapentaenoico (DPA) varía preferiblemente entre 0,01 y 0,20 % en peso de los ácidos grasos totales. Preferiblemente, la presente composición comprende 0,01- 0,15 gramos de ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5 n-3) por 100 g de ácidos grasos.

[0019] Se prefiere que la proporción en peso de LC-PUFA omega-6: LC-PUFA omega-3 esté entre 1:1 y 7:1, más preferiblemente entre 2:1 y 6:1, de la forma más preferible entre 3:1 y 5:1, de la forma más preferible menos de 5:1, en particular menos de 4.8:1,

[0020] La presente composición preferiblemente comprende entre 5 y 75 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados basados en grasa total, preferiblemente entre 10 y 50 % en peso, de la forma más preferible entre 10 y 25 % en peso.

5 [0021] Los LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono pueden estar provistos como ácidos grasos libres, en forma de triglicérido, en forma fosfolípida o como una mezcla de uno de más de los anteriores. La presente composición preferiblemente comprende al menos uno de EPA y DHA, más preferiblemente al menos DHA, en la forma de triglicérido. Preferiblemente, la presente composición contiene aceite de pescado.

10 [0022] La presente composición nutricional preferiblemente también proporciona ácido graso omega-9 (n-9) (preferiblemente ácido oleico, 18:1), para proporcionar nutrición suficiente. Preferiblemente, la presente composición proporciona al menos 15 % en peso de ácido graso n-9 basado en el peso de los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 25 % en peso. El contenido de ácidos grasos n-9 está preferiblemente por debajo de 80 % en peso.

15 [0023] Se prefiere mantener proporciones en peso de ácido estearidónico (18:4) a DHA y a EPA por debajo de 0,1.

#### Oligosacáridos

20 [0024] La composición preferiblemente comprende entre 1,5 y 2,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 kcal, que comprende:

- i) 1,4-2 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- ii) 0,1 - 0,5 gramos de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2 -150,

25 [0025] En una forma de realización, la composición preferiblemente comprende una cantidad diaria entre 4 y 8 gramos, preferiblemente 5-7 gramos de oligosacáridos no digeribles por cantidad diaria, que comprende, al día:

- i) 3,7 – 6,4 gramos, preferiblemente 4,5 – 5,6 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- 30 ii) 0,3 - 1,6 gramos, preferiblemente 0,5 - 1,4 gramos de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2 -150.

[0026] El término "fructopolisacáridos" comprende fructanos e inulina, e hidrolizados de los mismos, y se considera equivalente con el término "fructooligosacáridos". Los galactooligosacáridos preferidos son transgalactooligosacáridos. Se prefiere que al menos 95 % en peso, preferiblemente 95 - 100 % en peso de los oligosacáridos no digeribles se proporciona por galactooligosacáridos y fructopolisacáridos.

40 [0027] En una forma de realización particularmente preferida, la presente composición comprende transgalactooligosacáridos. Los transgalactooligosacáridos se pueden definir como [galactosa]<sub>n</sub>-glucosa y/o [galactosa]<sub>n</sub>-glucosa-[galactosa] donde n es un número entero de 1 a 7, inclusive. Preferiblemente, la presente composición comprende [galactosa]<sub>n</sub>-glucosa donde n es un número entero de 1 a 6, inclusive. Este tipo de galactooligosacáridos a veces se refiere como scGOS.

45 [0028] El término "fructo-polisacárido" como se utiliza en este caso preferiblemente se refiere a un carbohidrato de polisacárido no digerible que comprende una cadena de al menos 2 unidades de fructosa con enlaces β, con un grado de polimerización (DP) de 2 a 250, preferiblemente 7 a 100, más preferiblemente 20 a 60. Preferiblemente se usa inulina. La inulina está disponible bajo el nombre comercial "Raftilin HP®" (Orafti). El promedio DP del presente fructopolisacárido es preferiblemente al menos 7, más preferiblemente al menos 10, preferiblemente debajo de 100, de la forma más preferible entre 10 y 30, de la forma más preferible entre 20 y 50 23. El fructopolisacárido con un promedio DP entre 10 y 30 a veces se refiere como lcFOS. El fructopolisacárido usado preferiblemente tiene las (mayoría de) unidades de fructosa enlazadas con un enlace β(2→1). Otros términos para fructopolisacáridos incluyen inulina, fructooligosacárido, polifruktosa, fructanos y oligofruktosa. La presente composición preferiblemente comprende fructopoli/oligosacáridos con un DP de 2 a 100,

#### 55 Fórmula

[0029] La composición es preferiblemente administrada por vía oral.

60 [0030] La presente composición incluye preferiblemente proteína, carbohidrato y grasa. Es preferiblemente administrado en forma líquida. El término "alimento líquido" como se usa en la presente invención incluye alimento seco (por ejemplo, polvos) que se acompañan con instrucciones en cuanto a mezclar dicha mezcla de alimento seco con un líquido adecuado (por ejemplo, agua).

65 [0031] La presente composición está preferiblemente provista como un polvo empaquetado o fórmula lista para tomar empaquetada. Para evitar la alteración del producto, el tamaño de envasado de la fórmula lista para tomar preferiblemente no excede una porción, por ejemplo, preferiblemente no excede 1500 ml; y el tamaño de

envasado de la presente composición en forma de polvo preferiblemente no excede 250 porciones. Los tamaños de envasado adecuados para el polvo son 2000 gramos o menos, preferiblemente por 1000 gramos o menos.

5 [0032] Porque la lactosa es una fuente de carbohidrato importante para niños pequeños, la presente composición preferiblemente comprende al menos 35 % en peso de lactosa basado en peso de carbohidrato digerible total, más preferiblemente al menos 50 % en peso, de la forma más preferible al menos 75 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende al menos 1 g de lactosa/100 ml, más preferiblemente al menos 2 g/100ml, aún más preferiblemente al menos 5 g por 100 ml. La presente composición preferiblemente comprende 4 g a 18 g, más preferiblemente 4 a 14 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición.

10 [0033] Preferiblemente, la composición comprende 4 a 20 % en energía de proteínas, 20 a 50 % en energía de grasas y 25 a 85 % en energía de carbohidratos. Más preferiblemente, la composición comprende 8 a 10 % en energía de proteínas, 35 a 45 % en energía de grasas y 45 a 55 % en energía de carbohidratos. "% en energía" es la abreviatura para el porcentaje en energía y representa la cantidad relativa que cada constituyente contribuye al valor calórico total de la preparación. El valor calórico se proporciona por carbohidratos digeribles, proteína y grasa. La proteína puede comprender un elemento seleccionado del grupo que consiste en proteína de la leche hidrolizada, proteína vegetal y/o aminoácidos.

15 [0034] En una forma de realización preferida, la composición comprende vitamina D. La vitamina D es un grupo de secoesteroides liposolubles. Hay dos formas pertinentes mayores fisiológicamente que son vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol). Estos se conocen colectivamente como calciferol. En el contexto de la invención, el término 'vitamina D' se refiere a todos los tipos de vitamina D, bien D1, D2, D3 o D4, en particular D2 y D3 o cualquier mezcla de las mismas. Los resultados excelentes se obtienen con la inclusión de vitamina D para inmunidad e infección, Vitamina D puede estar provista en una forma activa (1,25(OH)<sub>2</sub>D) o inactiva (Vit D3 o D2).

20 [0035] Los productos empaquetados que preferiblemente están provistos de etiquetas dirigidas explícita o implícitamente al consumidor hacia el uso de dicho producto conforme a uno o más de los fines anteriores o de abajo, se incluyen en la presente invención. Tales etiquetas pueden por ejemplo hacer referencia al actual método mediante la inclusión de palabras como "infección reducida", "episodios infecciosos reducidos", " protege a tu hijo", "defensa frente a bacterias y virus" o expresiones similares, conforme a las conclusiones del estudio clínico.

25 [0036] En una forma de realización, la composición es preferiblemente un suplemento nutricional o dietético adecuado para la población infantil prevista, renunciando por tanto a la nutrición de (leche) infantil.

30 [0037] La presente composición está preferiblemente preparada añadiendo una composición en polvo que comprende agua. La presente invención así también se refiere a una composición energética empaquetada donde dicho paquete dispone de instrucciones para mezclar el polvo con una cantidad adecuada de líquido.

35 [0038] En una forma de realización preferida, la presente composición se administra a un niño pequeño, donde los oligosacáridos anteriormente mencionados se administran en una dosificación de 0,8 - 1,6 g/100 ml, preferiblemente 1,0 - 1,4 g/100 ml, y donde dichos LC-PUFA n-3 se administran en una dosificación de 15 - 25 mg/100 ml, preferiblemente 18 - 22 mg/100 ml.

40 [0039] En una forma de realización preferida, la presente composición se administra a un niño pequeño, donde los oligosacáridos anteriormente mencionados se administran en una dosificación diaria de 4 - 8 g, preferiblemente 4,5 - 7,5 g, más preferiblemente 5 - 7 g, y donde dicho LC-PUFA n-3 se administra en una dosificación diaria de 60 - 130 mg, preferiblemente 70 - 120 mg, más preferiblemente 80 - 110 mg.

45 [0040] Preferiblemente, la presente composición se administra en forma líquida a un niño pequeño en una cantidad diaria de 250 - 750 ml, más preferiblemente 400 - 750 ml al día, más preferiblemente 400 - 600 ml al día, óptimamente aproximadamente 500 ml al día. Se prefiere que la dosificación diaria de los oligosacáridos no digeribles (preferiblemente GOS y fructopolisacáridos) sea al menos 3,5 gramos y la dosificación diaria de los LC-PUFA n-3 es al menos 55 mg. Sin embargo, se prefiere que los oligosacáridos y los LC-PUFA n-3 se administren en una dosificación diaria de aproximadamente 5,0 - 7,0 g y 80 - 110 mg, respectivamente. Las cantidades diarias recomendadas son aproximadamente 6,0 y 100 mg para los oligosacáridos y los LC-PUFA n-3, respectivamente. Cabe señalar que estos valores recomendados son meramente límites aproximados. En este párrafo, "los oligosacáridos" se deben entender como la combinación de (i) galactooligosacáridos de cadena corta y (ii) fructopolisacáridos de cadena larga de aquí arriba. El término "LC-PUFA n-3" en este párrafo se refiere a la combinación de DHA y EPA.

50 [0041] Según una forma de realización, la vitamina D se administra en una cantidad de 200 - 800 µg por dosificación diaria, preferiblemente 300 - 700 µg, más preferiblemente 400 - 600 µg por dosificación diaria. Según una forma de realización, la vitamina D se usa en una cantidad de 40 - 160 µg por 100 ml, preferiblemente 60 -

140 µg, más preferiblemente 80 - 120 µg por 100 ml. Los números anteriores se pueden convertir en UI si se considera apropiado.

[0042] Preferiblemente, la presente composición se administra al niño pequeño al menos dos veces por semana, más preferiblemente al menos 5 veces por semana, más preferiblemente a diario. Preferiblemente, la composición se administra durante al menos 10 semanas consecutivas, preferiblemente al menos 26 semanas consecutivas, más preferiblemente al menos 50 semanas consecutivas.

Infecciones

[0043] La presente invención se refiere al uso de la presente composición en niños pequeños con la edad entre 10 y 48 meses, preferiblemente entre 10 y 36 meses, más preferiblemente con la edad entre 11 y 40 meses, más preferiblemente de 1 año a 3 años. Preferiblemente los niños pequeños son niños sanos, preferiblemente niños pequeños no diagnosticados con una enfermedad o dolencia.

[0044] La presente invención preferiblemente se refiere a infecciones de tracto intestinal y/o respiratorio. El tracto respiratorio e intestinal son sitios comunes para infección por patógenos. En una forma de realización, la invención preferiblemente se refiere a reducir la incidencia de infecciones de tracto respiratorio. En otra forma de realización, la invención preferiblemente se refiere a reducir la incidencia de infecciones intestinales. La presente composición está preferiblemente administrada para niños pequeños que presencian centros de cuidado diario. Estos niños están expuestos a una pluralidad de microorganismos que pueden causar infecciones.

[0045] La presente invención también proporciona una composición líquida o en polvo empaquetada adecuada para niños con la edad entre 10 y 48 meses, dicha composición proporciona por 100 ml de composición líquida o 100 ml de composición en polvo reconstituida en agua:

a. 15 - 25 mg de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácidos grasos; y comprende:

(i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA, n-3) por 100 g de ácidos grasos; y

(ii) 0,2-0,4 gramos de ácido eicosapentanoico (EPA, n-3) por 100 g de ácidos grasos; y

b. 1 - 1,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 ml y entre 1,5 y 2,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 kcal, que comprende:

(i) 1,4-2 gramos por 100 kcal de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y

(ii) 0,1 - 0,5 gramos por 100 kcal de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2 -150, y un grado de polimerización medio entre 10 y 30;

c. 8 a 10 % en energía de proteínas, 35 a 45 % en energía de grasas y 45 a 55 % en energía de carbohidratos.

[0046] En una forma de realización, la presente invención también proporciona una composición líquida o en polvo empaquetada para usar en reducir la aparición de infección en niños pequeños, reducción del número de episodios infecciosos en niños pequeños y/o el tratamiento y/o prevención de infecciones en niños pequeños, dicha composición proporciona por dosificación diaria:

a) 60 - 130, preferiblemente 70 - 120 mg, más preferiblemente 80 - 110 mg de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturada (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácidos grasos; y comprende:

(i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y

(ii) 0,2-0,4 gramos de ácido eicosapentanoico (EPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y

b) 4 - 8 gramos, preferiblemente 5-7 gramos de oligosacáridos no digeribles al día, que comprenden, al día:

(i) 3,7 - 6,4 gramos, preferiblemente 4,5 - 5,6 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y

(ii) 0,3 - 1,6 gramos, 0,5 - 1,4 gramos de fructopolisacáridos con grados de polimerización de 2 -150 y un grado de polimerización medio entre 10 y 30,

[0047] La composición preferiblemente comprende 4 a 20 % en energía de proteínas, 20 a 50 % en energía de grasas y 25 a 85 % en energía de carbohidratos. Más preferiblemente, la composición comprende 8 a 10 % en energía de proteínas, 35 a 45 % en energía de grasas y 45 a 55 % en energía de carbohidratos.

[0048] En una forma de realización, la composición líquida o en polvo empaquetada comprende además vitamina D, preferiblemente en las formas y cantidades indicadas arriba.

#### **Ejemplo 1.** Estudio clínico en la incidencia de infecciones

[0049] El objetivo de estudio fue investigar el efecto de la composición de la invención en la aparición de infecciones en niños que asisten a guarderías, con una edad de 1-3 años. El diseño de estudio se muestra en la figura 1, las estadísticas se dan en la tabla 1.

[0050] Las composiciones del control y la 'la dieta de la invención' se enumeran en la tabla 2 (tabla 2A que muestra las composiciones de ácido graso). La dieta de invención tenía un contenido de ácidos grasos saturados totales de 25,2 % (de todos los ácidos grasos); una proporción en peso omega-6: omega-3 de 4.1:1; y una proporción en peso de LA:ALA de 5.4:1. Los números para la dieta de control fueron 24,9%, 5.5:1 y 5.4:1, respectivamente.

5

Tabla 1. Número de participantes en el estudio

Seleccionados	907
Aleatorizados	768
Grupo de referencia	37
SF a V2	103
Abandonados después de V2	73
Completados	731

10

Tabla 2. Componentes [por 100 kg de polvo]

Componentes	Control	Dieta de la invención
Suero de leche desmineralizado [kg]	21,0	19,4
Aceites vegetales [kg]	21,2	19,1
Leche desnatada [kg]	17,7	16,3
Maltodextrina [kg]	17,3	13,5
Fibras dietéticas [kg]:	-	12,7
- galactooligosacáridos [kg]	-	11,9
- fructopolisacáridos [kg]	-	0,798
Lactosa [kg]	16,6	12,6
Concentrado de proteína de suero de leche [kg]	3,97	3,58
Fosfato de tricalcio [kg]	0,460	0,398
Aceite de pescado [kg]	-	0,384
Carbonato cálcico [kg]	0,366	0,356
Citrato tripotásico [kg]	0,288	0,257
Citrato trisódico [kg]	0,125	0,140
Ácido L-ascórbico [g]	95,1	87,4
Cloruro de magnesio [g]	79,7	66,8
Lecitina de soja [g]	37,8	59,5
Taurina [g]	36,7	34,1
Cloruro de colina [g]	34,2	30,1
Vanillina [g]	32,5	30,0
L-ascorbato de sodio [g]	32,5	29,9
Sulfato ferroso [g]	25,9	23,8
Cloruro de potasio [g]	21,5	23,0
Sulfato de zinc [g]	15,4	13,9
Acetato de tocoferilo DI-alfa [g]	3,89	3,62
Nicotinamida [g]	3,13	2,87
Ácido fólico [g]	1,32	1,21
Colecalciferol [g]	1,30	1,19
D-pantotenato de calcio [g]	1,24	1,08
Sulfato cúprico [g]	1,16	1,07
Palmitato de retinilo [g]	0,959	0,879
DI-alfa tocoferol [g]	0,913	0,836
D-biotina [g]	0,694	0,638
Acetato de retinilo [g]	0,661	0,627
Clorhidrato de tiamina [g]	0,436	0,402
Cianocobalamina [g]	0,251	0,325
Clorhidrato de piridoxina [g]	0,246	0,245
Riboflavina [g]	0,206	0,226
Yoduro de potasio [mg]	87,4	67,0
Sulfato de manganeso [mg]	75,6	54,6
Fitomenadiona [mg]	29,9	27,4
Sodio selenita [mg]	21,9	20,3

Tabla 2A. Composición de ácido graso para el ejemplo 1\*

	Control		La dieta de la invención	
	Por 100 g de ácidos grasos	Por 100 g de polvo	Por 100 g de ácidos grasos	Por 100 g de polvo
C16:0 Ácido palmítico	19,2	3,96	19,2	3,62
C18:0 Ácido esteárico	3,48	0,72	3,50	0,66
C18:1 Ácido oleico	57,3	11,8	56,3	10,7
C18:2 Ácido linoleico	14,2	2,93	14,0	2,65
C18:3 Ácido alfa-linolénico	2,64	0,542	2,60	0,492
C20:0 Ácido araquídico	0,42	0,09	0,42	0,08
C20:1 Ácido de eicosaenoico	0,55	0,11	0,268	0,051
C20:4 Ácido araquidónico	-	-	0,034	0,006
C20:5 Ácido eicosapentanoico	-	-	0,268	0,051
C22:0 Ácido behénico	0,44	0,09	0,44	0,08
C22:1 Ácido erúcido	0,11	0,02	0,11	0,02
C22:5 Ácido docosapentaenoico	-	-	0,06	0,01
C22:6 Ácido docosahexaenoico	-	-	0,402	0,076

5

[0051] La lista de ácidos grasos no es exhaustiva. Se enumeran aquellos presentes en cantidades significativas y considerados pertinentes con motivo del estudio.

10

[0052] En una intervención aleatorizada, de doble ciego, controlada, paralelamente, prueba de intervención multi-país, 767 niños sanos, de 11-29 meses de edad, recibieron la 'dieta de la invención' con scGOS/lcFOS/LC-PUFA o 'dieta de control' (sin scGOS/lcFOS/LC-PUFA) durante 52 semanas.

15

[0053] Para la dieta de invención, la toma diaria dirigida fue al menos 6,0 g de scGOS/lcFOS y 100 mg de LC-PUFA n-3 (DHA y EPA) en 500 ml. La composición incluyó 1,2g/100 ml de scGOS/lcFOS (aproximadamente proporción en peso 9:1) y 19,2 mg/100 ml de LC-PUFA n-3 (DHA y EPA).

20

[0054] Los padres completaron un registro diario al aparecer los síntomas de la enfermedad (sin distinguir entre infecciones de tracto respiratorio superior e infecciones gastrointestinales). Se usó un modelo de regresión binominal negativo cero inflado que combina dos partes separadas: una parte binominal (un sujeto contraería una infección: sí/no) y una parte binominal negativa que se ajusta a los recuentos de infecciones para los sujetos.

#### Resultados

25

[0055] Los niños en el grupo de la 'dieta de la invención' comparados con el grupo de control tenían un menor riesgo de tener al menos una infección (299/388 (77%) vs. 313/379 (83%), respectivamente, RR = 0,93,95% CI 0,87-1; chi-cuadrada  $p=0,057$ ; regresión logística  $p=0,0259$ ).

30

[0056] En otras palabras, los resultados muestran una tendencia a un efecto significativo en el número de episodios infecciosos ( $p=0,0743$ ). Esta tendencia se conduce por una oportunidad aumentada significativa de no tener ningún episodio infeccioso, como se muestra en la figura 2, en cuanto al porcentaje de niños pequeños que no declararon haber sufrido episodios infecciosos ( $p<0,05$ ).

35

#### Ejemplo 2. Estudio clínico en los niveles de suero de LC-PUFA

[0057] El objetivo de este estudio fue medir el efecto de un suplemento con scGOS/lcFOS (aproximadamente proporción 9:1 en peso) y LC-PUFA n-3 en niños sanos.

40

[0058] En este estudio de doble ciego controlado por placebo, 195 niños de 1-3 años de edad se aleatorizaron para recibir una composición con scGOS/lcFOS y 16,9 mg/100 ml de LC-PUFA n-3 (grupo 1), una composición con scGOS/lcFOS y 1,3 mg/100 ml de LC-PUFA n-3 (grupo 2) o una composición sin scGOS/lcFOS y 1,3 mg/100 ml de LC-PUFA n-3 (grupo 3) durante 12 semanas. La toma diaria media fue aproximadamente 540 ml de dichas composiciones.

45

[0059] La tabla 3 muestra el contenido de ácido graso de las composiciones.

Tabla 3. Composición de ácido graso para el ejemplo 2\*

	Grupos 2 y 3	Grupo 1
--	--------------	---------

	por 100 g de ácidos grasos	por 100 g de polvo	por 100 g de ácidos grasos	por 100 g de polvo
C16:0 Ácido palmítico	19,5	2,09	19,4	2,01
C18:0 Ácido esteárico	3,43	0,37	3,44	0,36
C18:1 Ácido oleico	54,9	5,88	54,0	5,58
C18:2 Ácido linoleico	14,4	1,54	14,1	1,46
C18:3 Ácido alfa-linolénico	2,53	0,271	2,49	0,258
C20:0 Ácido araquídico	0,41	0,04	0,41	0,04
C20:1 Ácido eicosaenoico	0,51	0,11	0,53	0,06
C20:4 Ácido araquidónico	0,108	0,012	0,04	0,004
C20:5 Ácido eicosapentanoico	0,011	0,001	0,305	0,032
C22:0 Ácido behénico	0,44	0,05	0,43	0,04
C22:1 Ácido erúcico	0,11	0,01	0,11	0,01
C22:5 Ácido docosapentaenoico	-	-	0,06	0,01
C22:6 Ácido docosahexaenoico	0,054	0,006	0,475	0,049

La lista de ácidos grasos no es exhaustiva. Están enumerados aquellos presentes en cantidades significativas y considerados pertinentes con motivo del estudio.

[0060] Las muestras de suero fueron obtenidas en 128 niños al principio del estudio y en la semana 12.

5 [0061] Como se muestra en la tabla 3, concentraciones ARA y LC-PUFA n-3 en el suplemento del grupo 1 fueron aproximadamente 0,04 g y 0,84 g por 100 g de ácidos grasos, respectivamente, conforme a aquellos proporcionados para la dieta de intervención del ejemplo 1 (es decir, 0,034 g y 0,73 g por 100 g, respectivamente). Las concentraciones ARA y LC-PUFA n-3 en los suplementos del grupo 2 y 3 fueron aproximadamente 0,108 g y 0,065 g por 100 g de ácidos grasos. En los grupos 1 y 3, los niveles de scGOS/lcFOS fueron similares a aquellos en el ejemplo 1, es decir, ingesta diaria deseada de al menos 6,0 g de  
10 scGOS/lcFOS.

#### Resultados

15 [0062] No había diferencias en las características de referencia entre grupos de estudio. La ingesta media de la composición fue similar en todos los grupos durante el estudio (rango de 530-542 ml/día). Entre el principio del estudio y la semana 12, hubo un aumento significativo en el suero DHA (46,0 - 53,7 mg/L,  $p < 0,001$ ) y EPA (7,0 - 8,6mg/L,  $p = 0,001$ ) en el grupo 1, mientras la reducción significativa en el suero DHA y EPA en ambos grupo 2 (45,6 - 40,0mg/L y 7,2 - 4,6mg/L, respectivamente, ambos  $p < 0,001$ ) y grupo 3 (45,4 - 39,0mg/L,  $p < 0,001$  y 7,1 - 5,4mg/L,  $p = 0,007$ , respectivamente). Estos cambios fueron significativamente diferentes en el grupo 1 en  
20 comparación con el grupo 3 y el grupo 2 (ambos  $p < 0,001$ ) pero no diferentes cuando se compara el grupo 2 con el grupo 3 ( $p = 0,858$ ).

25 [0063] La reducción de suero DHA y EPA observada en el grupo 2 y grupo 3 (con 1,3 mg/100 ml de DHA+EPA) durante el periodo de 12 semanas indica que se puede producir una disminución de LC-PUFA n-3. Por lo tanto, la nutrición infantil con niveles de LC-PUFA n-3 adecuadamente altos (con cantidades bajas de ARA) puede ayudar a mejorar el estado de LC-PUFA n-3 en niños pequeños de 1-3 años de edad.

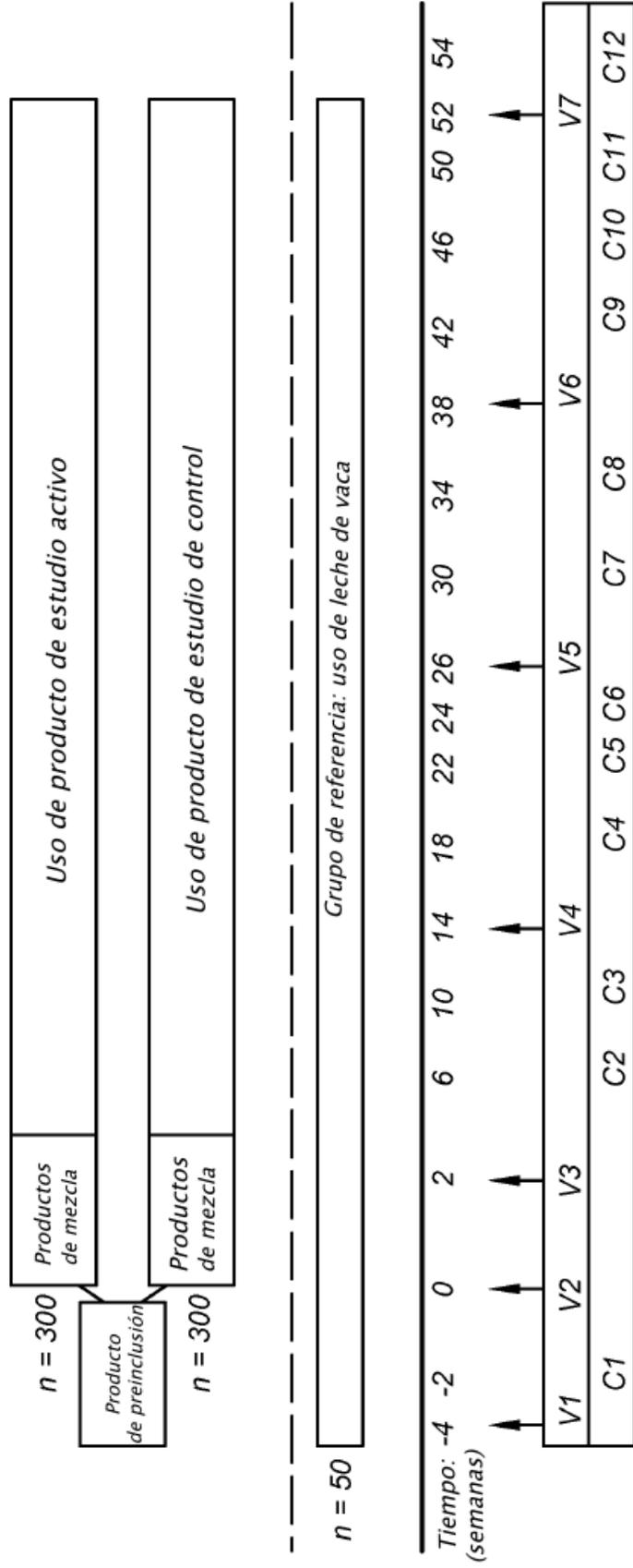
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición para usar en la reducción de la aparición de infecciones en niños pequeños, reducción del número de episodios infecciosos en niños pequeños y/o el tratamiento y/o prevención de infecciones en niños pequeños, dicha composición comprende:
- a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácido graso; y comprenden:
- (i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y
- (ii) 0,2-0,4 gramos ácido eicosapentanoico (EPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos;
- 10 y uno de b1) o b2):
- b1) entre 1,5 y 2,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 kcal, que comprenden:
- (i) 1,4-2 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2-7; y
- (ii) 0,1 - 0,5 gramos de fructopolisacáridos con un grado de polimerización de 2 - 150; o
- 15 b2) entre 4 y 8 gramos de oligosacáridos no digeribles por cantidad diaria, que comprende, al día:
- i) 3,7 - 6,4 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; e
- ii) 0,3 - 1,6 gramos de fructopolisacáridos con grado de polimerización de 2-150,
- 20 2. Composición para uso según la reivindicación 1, donde al menos 80 % en peso de dichos LC-PUFA se proporcionan por la combinación de EPA y DHA.
3. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,01-0,2 gramos de ácido docosapentaenoico (DPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos.
- 25 4. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,25 - 0,35 g de EPA y 0,35 - 0,55 g de DHA por 100 g de ácidos grasos.
5. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos 95 % en peso de los oligosacáridos no digeribles se proporcionan por galactooligosacáridos y fructopolisacáridos.
- 30 6. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 8-10 % en energía de proteínas, 45- 55 % en energía de carbohidratos y 35-45 % en energía de grasas; y 0,5-0,75 kcal por 100 ml.
- 35 7. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dichas infecciones comprenden infecciones de tracto respiratorio e infecciones intestinales.
8. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con una proporción en peso de ARA:DHA por debajo de 0,2,
- 40 9. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con una proporción en peso de ARA:EPA por debajo de 0,8.
10. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con una proporción en peso LC-PUFA omega-6:LC-PUFA omega-3 entre 1:1 y 7:1,
- 45 11. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con una proporción en peso de DHA:EPA en el rango de 1:1 a 2:1,
- 50 12. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además vitamina D, preferiblemente en una dosificación diaria de 200 - 800 µg.
13. composición líquida o en polvo empaquetada adecuada para niños con una edad entre 10 y 48 meses, dicha composición proporciona por 100 ml de composición líquida o 100 ml de composición en polvo reconstituida en agua:
- 55 a. 15 - 25 mg de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácido graso; y comprende:
- (i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y
- (ii) 0,2-0,4 gramos de ácido eicosapentanoico (EPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y
- 60 b. 1 - 1,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 ml y entre 1,5 y 2,5 gramos de oligosacáridos no digeribles por 100 kcal comprende:
- (i) 1,4-2 gramos por 100 kcal de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- (ii) 0,1 - 0,5 gramos por 100 kcal de fructopolisacáridos con grados de polimerización de 2 - 150 y un
- 65 grado de polimerización medio entre 10 y 30;

c. 8 a 10 % en energía de proteínas, 35 a 45 % en energía de grasas y 45 a 55 % en energía de carbohidratos.

- 5 14. Composición líquida o en polvo empaquetada para usar en la reducción de la aparición de infecciones en niños pequeños, reducción del número de episodios infecciosos en niños pequeños y/o el tratamiento y/o prevención de infecciones en niños pequeños, dicha composición proporciona por dosificación diaria:
- a) 60 - 130, preferiblemente 70 - 120 mg, más preferiblemente 80 - 110 mg de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) con 20 y 22 átomos de carbono, donde la cantidad de ácido araquidónico (ARA) es inferior a 0,06 gramos por 100 gramos de ácidos grasos; y comprende:
- 10 (i) 0,3-0,6 gramos de ácido docosahexaenoico (DHA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y  
(ii) 0,2-0,4 gramos de ácido eicosapentanoico (EPA; n-3) por 100 g de ácidos grasos; y
- b) 4 - 8 gramos, preferiblemente 5-7 gramos de oligosacáridos no digeribles al día, que comprenden, al día:
- (i) 3,7 - 6,4 gramos, preferiblemente 4,5 - 5.6 gramos de galactooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 - 7; y
- 15 (ii) 0,3 - 1,6 gramos, preferiblemente 0,5 - 1,4 gramos de fructopolisacáridos con un grado de polimerización de 2 -150 y un grado de polimerización medio entre 10 y 30; y opcionalmente
- c. 8 a 10 % en energía de proteínas, 35 a 45 % en energía de grasas y 45 a 55 % en energía de carbohidratos.

Fig. 1



*Fig. 2*

