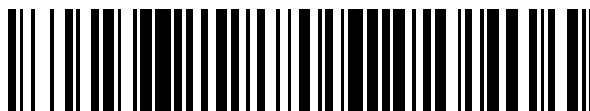


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 255**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2011 PCT/NL2011/050356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11149345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2011 E 11723737 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2575504**

54 Título: **Composición nutricional con huella inmunitaria**

30 Prioridad:

25.05.2010 WO PCT/NL2010/050311

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

30.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEN AMOR, KAOUTHER;
KNIPPELS, LEON MATTHIEU JOHANNES;
NAUTA, ALMA JILDOU y
GARSSSEN, JOHAN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 711 255 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 nutricional con huella inmunitaria

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a un alimento para lactantes que comprende probióticos que tiene efectos a largo plazo en el sistema inmunitario, en particular en el asma, más allá del tiempo en el que la composición se ha administrado y/o que evita la medicación para el asma.

10

Antecedentes de la invención

[0002] En las últimas décadas, la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los países occidentales. Existe la hipótesis de que este aumento resulta de una disminución de la exposición microbiana, que lleva a una composición alterada de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que la composición de microbiota intestinal difiere entre niños con y sin atopía.

15

[0003] Se han realizado varios ensayos con control aleatorizados para investigar si la manipulación de la microbiota intestinal con probióticos, microorganismos vivos con efectos inmunomoduladores, reduce la gravedad de la dermatitis atópica (DA). Los niños con DA tienen una probabilidad de aproximadamente el 40% de desarrollar asma más tarde en la infancia, en comparación con el 5-10% de la población general. Ya que la DA es a menudo el punto de partida de la denominada marcha alérgica, los probióticos pueden detener la marcha atópica en estos niños. Sin embargo, hasta el momento, los ensayos en humanos que investigan la prevención de la enfermedad de la alergia con probióticos en niños con riesgo elevado no han descubierto ningún efecto en la prevalencia de asma o síntomas asmáticos más tarde en la vida y tienen un efecto a largo plazo, superior al periodo en el que administra la composición.

20

25

[0004] Dos estudios de prevención que investigan el efecto de los probióticos en bebés sanos con riesgo elevado de enfermedad alérgica no han demostrado ningún efecto sobre la prevalencia de sibilancia recurrente a la edad de 1-2 años (Taylor et al, 2007, J Allerg Clin Immunol 119: 184-191; Abrahamsson et al, 2007, J Allerg Clin Immunol 119: 1174-1180) y un estudio incluso demostró una prevalencia aumentada de episodios de bronquitis con sibilancias recurrentes (≥ 5) en el grupo de probióticos (Kopp et al, 2008, Pediatrics 121: e850-e.856). En dos otros estudios de prevención en bebés con riesgo elevado, uno con probióticos y uno con simbióticos, se determinó la prevalencia de asma en la edad de 4-5 años y no se encontró ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento y de placebo (Kalliomaki et al, 2003, Lancet 361: 1869-1871, Kuitinen et al, 2009, J Allerg Clin Immunol 123: 335-341). En Kukkonen et al, 2007 J Allergy Clin Immunol. 2007 Jan;119(1):192-8 a la edad de 2 años no se observó ningún efecto en el total de las enfermedades alérgicas, excepto en el subgrupo de bebés positivos en IgE. Arslanoglu et al, 2008, J. Nutr. 138:1091-1095, divulga el efecto de la administración temprana de una composición que comprende prebióticos en la incidencia acumulativa de sibilancia recurrente hasta la edad de 2 años.

30

35

40

[0005] US 2006/233772 divulga el uso perinatal de L GG para la prevención del asma en niños. Se describen experimentos con ratones.

45

[0006] WO 2008/153391 divulga el uso de *B. breve* inactivada y una mezcla de oligosacáridos no digeribles para, entre otros, el tratamiento y/o la prevención del asma.

50

[0007] WO 2006/091103 enseña el uso de una composición que comprende *B. breve* y oligosacárido no digerible para el tratamiento y/o la prevención de trastornos gastrointestinales, inmunitarios o endocrinos, como el asma, en un bebé de entre 0-12 meses.

Resumen de la invención

[0008] Los inventores han descubierto sorprendentemente que los niños a los que se había administrado una composición probiótica que comprendía *B. breve* durante la infancia tuvieron una prevalencia inferior estadísticamente significativa de síntomas asmáticos y usaron menos medicación contra el asma cuando se les examinó durante una visita de seguimiento más tarde en la vida que los niños a los que se había administrado un placebo durante la infancia. Estos resultados indican que esta composición probiótica específica tiene un efecto preventivo en el desarrollo del asma más tarde en la vida.

55

60 Descripción detallada de la invención

[0009] La presente invención trata, por lo tanto, sobre una composición nutricional que comprende *Bifidobacterium breve* para la administración a un sujeto humano con una edad de 0 a 6 meses, para usar en la prevención del asma o la prevención de síntomas asmáticos seleccionados del grupo que consiste en hiperreactividad bronquial, sibilancia, respiración ruidosa y respiración crepitante, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de los 16 meses, y donde dicho sujeto humano al que se debe administrar la composición nutricional

65

padece dermatitis y/o eczema, donde la composición nutricional comprende además proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de leche hidrolizada y donde la composición comprende además oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo consistente en fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.

Bifidobacterium breve

[0010] La presente composición comprende *Bifidobacterium breve*. *Bifidobacterium breve* es una bacteria en forma de barra grampositiva anaeróbica ramificada. La presente *B. breve* tiene preferiblemente al menos un 95 % de identidad de la secuencia de ARNr 16S cuando se compara con la cepa tipo *B. breve* ATCC 15700, más preferiblemente al menos un 97% de identidad (Stackebrandt & Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol. 44:846-849). Las cepas de *B. breve* preferidas son las aisladas de heces de bebés sanos alimentados con leche humana. Típicamente, estas están disponibles comercialmente por los productores de bacterias de ácido láctico, pero también se pueden aislar directamente de heces, identificar, caracterizar y producir. Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos una *B. breve* seleccionada del grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia/Danisco), *B. breve* M-16V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute Rosell, Lallemand), *B. breve* BR03 (Probiotal), *B. breve* BR92) (Cell Biotech), DSM 20091, LMG 11613, YIT4065, FERM BP-6223 y CNCM 1-2219. Más preferiblemente, la *B. breve* se selecciona del grupo que consiste en *B. breve* M-16V y *B. breve* CNCM 1-2219.

[0011] La presente composición contiene preferiblemente de 10^2 a 10^{13} unidades formadoras de colonias (ufc) de *B. breve* por gramos de peso en seco de la presente composición, preferiblemente de 10^4 a 10^{12} , más preferiblemente 10^5 a 10^{10} , de la manera más preferible de 10^5 a 1×10^9 ufc de *B. breve* por gramos de peso en seco de la presente composición. La dosis de *B. breve* según la presente invención se administra preferiblemente en una dosis diaria de 10^2 a 10^{13} , más preferiblemente de 10^5 a 10^{12} , más preferiblemente de 10^8 a 5×10^{10} unidades formadoras de colonias (ufc). Preferiblemente, la composición comprende de 103 a 10^{13} ufc de *B. breve* por 100 ml, más preferiblemente de 10^6 a 10^{11} ufc de *B. breve* por 100 ml, más preferiblemente de 10^7 a 10^{10} ufc de *B. breve* por 100 ml.

[0012] La presente composición comprende preferiblemente *B. breve* viable. Alternativamente, la presente composición comprende preferiblemente *B. breve* no viable equivalente a las cantidades de UFC como se ha descrito anteriormente. El equivalente en ufc se puede determinar realizando el ensayo de la nucleasa 5' con las sondas y cebadores de *B. breve* como se describe en WO 2005/039319 en el producto (es decir, una fórmula para lactantes) que comprende *B. breve* no viable y comparándolo con una curva de calibración obtenida a partir de un producto comparable (por ejemplo, una fórmula para lactantes estándar) al que se han añadido cantidades conocidas en ufc de *B. breve* viable, preferiblemente seca. La bifidobacteria viable seca se puede obtener comercialmente como se ha descrito anteriormente. Las células de *B. breve* se pueden convertir en no viables por métodos conocidos en la técnica, incluyendo pasos de tratamiento térmico (con esterilización, pasteurización, tratamiento UHT), radiación (UV), tratamiento con oxígeno, tratamiento con bactericidas como etanol, sonicación, aplicación de presión ultra elevada, homogeneización de alta presión y uso de un disruptor celular. Preferiblemente, la *B. breve* se mata por calor. La presencia de *B. breve* no viable proporciona ventajosamente muchos beneficios tecnológicos al producto, incluyendo un aumento de la vida útil, una reducción de la incidencia de contaminación bacteriana, una disminución de la post-acidificación del producto, una mejora del control de dosificación y una mejora de la conveniencia de reconstitución.

[0013] La *B. breve* de la presente invención preferiblemente no está genéticamente modificada. La modificación genética es desventajosa respecto a la seguridad y la aceptación por el consumidor. Además, la modificación genética es costosa y suele afectar negativamente a las propiedades de crecimiento de la cepa. se prefiere el uso de

Oligosacáridos no digeribles

[0014] Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) de entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60. Los oligosacáridos no digeribles mantienen además el efecto preventivo sobre el asma más tarde en la vida y en la medicación contra el asma. Estos efectos son sinérgicos. El término "oligosacárido" como se usa en la presente invención preferiblemente se refiere a un sacárido con un grado de polimerización (GP) de 2 a 250, preferiblemente un GP de 2 a 100, más preferiblemente de 2 a 60. Se entiende que, en el contexto de esta invención, un sacárido con un GP en un rango determinado puede incluir una mezcla de sacáridos con GP medios diferentes, por ejemplo, si un oligosacárido con un GP de 2 a 100 se incluye en la presente composición, esto puede incluir composiciones que contienen oligosacáridos con un GP medio entre 2 y 5, un GP medio entre 50 y 70 y un GP medio entre 7 y 60. El término "oligosacárido no digerible" como se usa en la presente invención se refiere a oligosacáridos que no son digeridos, o solo parcialmente, en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) pero que son fermentados por la flora intestinal humana. Por ejemplo, la

sacarosa, la lactosa, la maltosa y las maltodextrinas son consideradas digeribles. Por ejemplo, los galacto-oligosacáridos, los fructo-oligosacáridos son considerados oligosacáridos no digeribles.

[0015] El oligosacárido no digerible se selecciona del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos (tal como inulina), galacto-oligosacáridos (tal como transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (tal como gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico. Preferiblemente, la composición comprende goma arábiga en combinación con un oligosacárido no digerible.

[0016] Preferiblemente la presente composición comprende fructo-oligosacáridos y/o galacto-oligosacáridos, más preferiblemente galacto-oligosacáridos, más preferiblemente transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Preferiblemente, la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un GP de 2-10, preferiblemente con un GP medio entre 2 y 10, y/o fructo-oligosacáridos con un GP de 2-60, preferiblemente con un GP medio entre 2 y 60, preferiblemente con un GP medio entre 10 y 60, preferiblemente con un GP medio entre 20 y 60. Preferiblemente, la composición comprende galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos en una proporción en peso de 20 a 0,5, más preferiblemente de 20 a 1, más preferiblemente de 12 a 2.

[0017] El galacto-oligosacárido se selecciona preferiblemente del grupo consistente en transgalacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilada. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método comprende la administración de transgalacto-oligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; 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 transgalacto-oligosacáridos (TOS), por ejemplo, se venden bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente los sacáridos de los transgalacto-oligosacáridos con enlaces β.

[0018] La presente composición contiene preferiblemente fructo-oligosacárido. El término "fructo-oligosacárido" como se utiliza en este caso se refiere a un polisacárido no digerible que comprende una cadena de al menos 2 unidades de fructosa con enlaces β, con un GP de 2 a 250, preferiblemente de 7 a 100, más preferiblemente de 20 a 60. Preferiblemente se usa inulina. La inulina está disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial "Raftilin HP®", (Orafti). El GP medio del presente fructo-oligosacárido es preferiblemente al menos 7, más preferiblemente al menos 10, preferiblemente inferior a 100. El fructo-oligosacárido usado preferiblemente tiene (la mayoría de) las unidades de fructosa enlazadas con un enlace β(2→1). Otros términos para los fructo-oligosacáridos incluyen inulina, fructopolisacárido, polifruetosa, fructanos y oligofruetosa. La presente composición comprende preferiblemente fructo-oligosacáridos con un GP de 2 a 200.

[0019] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1,50 g, aún más preferiblemente de 300 mg a 1 g por 100 ml. Basándose en el peso en seco, la composición comprende preferiblemente del 0,25 % en peso al 20 % en peso, más preferiblemente del 0,5 % en peso al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 1,5 % en peso al 7,5 % en peso de oligosacáridos no digeribles. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz para prevenir el asma más tarde en la vida, mientras que una cantidad demasiado alta dará lugar a efectos secundarios de hinchazón y malestar abdominal.

[0020] Preferiblemente, la composición comprende de 10² a 10¹³ ufc de *B. breve* por gramo y del 0,25 % en peso al 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco, más preferiblemente de 10⁵ a 10¹⁰ ufc de *B. breve* por gramo y del 0,5 % en peso al 10 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco.

[0021] Preferiblemente, la composición comprende de 10³ a 10¹³ ufc de *B. breve* y de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 10⁶ a 10¹¹ ufc de *B. breve* y de 300 mg a 1 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml.

[0022] Preferiblemente, la composición nutricional comprende i) de 1x10⁵ ufc a 1x10¹⁰ de ufc *B. breve* por g de peso en seco, más preferiblemente de 1x10⁶ ufc a 1x10¹⁰ ufc; y bien ii) de 0,5 a 20 % en peso de galacto-oligosacáridos basados en peso en seco, más preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso de galacto-oligosacáridos o iii) del 0,05 al 2 % basado en peso en seco de fructo-oligosacáridos, más preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso de fructo-oligosacáridos o tanto ii) como iii).

Composiciones

[0023] La presente composición se administra preferiblemente por vía enteral, más preferiblemente por vía oral.

[0024] La presente composición es preferiblemente una fórmula nutricional, preferiblemente una fórmula infantil. La presente composición se puede aplicar ventajosamente como un alimento completo para lactantes. La presente

composición comprende preferiblemente lípidos, proteínas y carbohidratos y preferiblemente se administra en forma líquida. La presente invención incluye composiciones secas, por ejemplo polvos, que van acompañadas de instrucciones sobre cómo mezclar dichas composiciones secas, en particular fórmula nutricional, con un líquido adecuado, por ejemplo agua.

5

[0025] La presente invención se refiere ventajosamente a una composición donde el lípido proporciona del 5 al 50% de las calorías totales, la proteína proporciona del 5 al 50% de las calorías totales, y el carbohidrato proporciona del 15 al 90% de las calorías totales. Preferiblemente, en la presente composición el lípido proporciona del 35 al 50% de las calorías totales, la proteína proporciona del 7,5 al 12,5% de las calorías totales, y el carbohidrato proporciona del 40 al 55% de las calorías totales. Para cálculo del % de calorías totales para el componente de proteína, se debe tener en cuenta el total de energía proporcionada por las proteínas, péptidos y aminoácidos.

10

[0026] La presente composición comprende preferiblemente al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en lípidos animales (excluyendo lípidos humanos) y lípidos vegetales. Preferiblemente, la presente composición comprende una combinación de lípidos vegetales y al menos un aceite seleccionado del grupo consistente en aceite de pescado, aceite animal, aceite de algas, aceite fúngico y aceite bacteriano. La presente composición que comprende oligosacáridos no digeribles excluye la leche humana. El componente proteico usado en la preparación nutricional se selecciona preferiblemente del grupo consistente en proteínas de animal no humano (preferiblemente proteínas de leche, preferiblemente proteínas de leche de vaca), proteínas vegetales (preferiblemente proteína de soja y/o proteína de arroz), aminoácidos libres y sus mezclas derivadas. La presente composición contiene preferiblemente caseína, suero de leche, caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizada. Preferiblemente la proteína comprende proteínas intactas, más preferiblemente proteínas intactas de suero de leche bovino y/o proteínas intactas de caseína bovina. Como la presente composición es para ser usada por bebés que padecen alergia, la proteína se selecciona preferiblemente del grupo consistente en proteína de leche hidrolizada, más preferiblemente proteína de suero de leche hidrolizada.

15

20

25

[0027] La composición nutricional líquida tiene preferiblemente una densidad calórica de entre 0,1 y 2,5 kcal/ml, incluso más preferiblemente una densidad calórica de entre 0,5 y 1,5 kcal/ml, de la manera más preferible entre 0,6 y 0,8 kcal/ml.

30

[0028] La cantidad de composición nutricional administrada al día es preferiblemente entre 50 y 2000 ml, más preferiblemente entre 200 y 1500, más preferiblemente entre 400 y 1000 ml.

35

Aplicación

[0029] Se ha descubierto que el alimento para lactantes y/o niños pequeños según la presente invención es particularmente útil como un alimento para bebés nacidos prematuramente, bebés a término (nacidos tanto vaginalmente como por cesárea), bebés que están en el periodo de adaptación al alimento sólido, bebés y/o niños pequeños con un riesgo aumentado o que padecen eczema alérgico, de alergia, y/o bebés y/o niños pequeños con un riesgo aumentado de infecciones, tal como bebés y/o niños pequeños que asisten a guarderías, o que padecen infecciones. La invención es particularmente ventajosa para bebés nacidos por parto vaginal. La invención es particularmente ventajosa para bebés nacidos por cesárea, ya que estos bebés tienen una colonización microbiana alterada del intestino grueso y un riesgo aumentado de desarrollar asma más tarde en la vida. La invención es particularmente ventajosa para bebés nacidos por parto vaginal. La invención es particularmente ventajosa para bebés que padecen eczema alérgico (también llamado dermatitis atópica, eczema atópico o dermatitis alérgica), ya que estos bebés tienen un riesgo aumentado de desarrollar asma más tarde en la vida.

40

45

[0030] En este documento se describe un método para proporcionar alimento a un lactante y/o niño humano, dicho método que comprende administrar al lactante y/o niño la presente composición. El lactante y/o niño tiene una edad de entre 0 y 6 meses. El efecto sobre el asma, la medicación contra el asma y los síntomas del asma se da cuando el sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de 16 meses, más preferiblemente por encima de 24 meses, más preferiblemente por encima de 36 meses, más preferiblemente por encima de 5 años. Se destaca que la frase "entre x e y meses" significa que los números x e y están incluidos, por ejemplo entre 0 y 12 meses significa desde el día en el que nace un sujeto hasta e incluyendo el último día del 12º mes después del nacimiento del sujeto, por lo tanto de 0 a 12 meses. Por lo tanto, "entre x e y meses" significa "de x a y meses".

50

55

[0031] Preferiblemente, la composición de la presente invención se administra durante un periodo de al menos 4 semanas, más preferiblemente al menos 8 semanas, más preferiblemente al menos 12 semanas. Un periodo de administración más corto dará lugar a menos efectos más tarde en la vida.

60

[0032] Particularmente, la presente invención proporciona una composición como se ha descrito antes acompañada de indicaciones (por ejemplo, material escrito) que comprende una declaración de que la administración de la composición (por ejemplo, al lactante) previene el asma más tarde en la vida y/o reduce y/o evita el uso de medicación contra el asma más tarde en la vida.

65

[0033] El asma se define como un trastorno en el que la inflamación crónica de los tubos bronquiales (bronquios) hace que los tubos bronquiales se hinchen y estrecha las vías respiratorias. El asma afecta a todos los grupos de edad pero a menudo comienza en la infancia. Se trata de una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de disnea y sibilancia, que varían en gravedad y frecuencia de persona a persona. En el caso de un individuo, pueden ocurrir cada hora y cada día. Esta afección se debe a la inflamación de los pasajes de aire de los pulmones y afecta a la sensibilidad de las terminaciones nerviosas en las vías respiratorias, que se irritan fácilmente. En un ataque, el revestimiento de los pasajes se hincha, causando que las vías respiratorias se estrechen y reduciendo el flujo de aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones.

[0034] Se han identificado varios factores predictivos para el desarrollo real del asma. Estos incluyen el tener DA, sibilancia frecuente y sibilancia independiente de resfriados. Ya que todos los niños incluidos en nuestro estudio tienen DA y se encontraron diferencias de grupos significativas en estas variables predictivas específicas, los inventores creen que también habrá diferencias de grupo en la prevalencia de asma más tarde en la vida.

[0035] La presente invención también se puede usar para evitar o reducir la medicación contra el asma, en particular más tarde en la vida. La medicación contra el asma puede comprender el uso de fármacos antiinflamatorios y broncodiladores.

[0036] Los fármacos antiinflamatorios son el tipo más importante de terapia para la mayoría de personas con asma porque estos medicamentos contra el asma evitan ataques de asma recurrentes. Los esteroides, también llamados "cortisonas" o "corticosteroides", son un tipo importante de medicamentos antiinflamatorios para personas que padecen asma. Estos medicamentos contra el asma reducen la inflamación y la producción de moco en las vías respiratorias. Como resultado, las vías respiratorias son menos sensibles y tienen menos probabilidad de reaccionar a estímulos desencadenantes. Los efectos secundarios potenciales incluyen la muerte cuando el tratamiento se interrumpe repentinamente o se hace una discontinuación gradual demasiado rápida. También se puede retardar la detección de infecciones, lo cual puede ser peligroso y reduce la capacidad de hacer frente a traumatismos, cirugías e infecciones. Otros efectos secundarios incluyen acné, exceso de vello, retraso en el crecimiento, aumento del apetito, aumento de peso, cara de luna llena, dolor abdominal, aumento de la presión sanguínea, cataratas, sequedad bucal, hematoma, fatiga, calambres en las piernas, y aumento de la transpiración, candidiasis (aftas), disfonía, ronquera, retención de líquidos, cambios de humor, aumento del colesterol, osteoporosis, adelgazamiento de la piel, diabetes, cataratas y debilidad muscular.

[0037] Los broncodilatadores alivian los síntomas del asma al relajar las bandas musculares que se contraen alrededor de las vías respiratorias. Esta acción abre rápidamente las vías respiratorias, dejando que entre y salga más aire de los pulmones. Como resultado, la respiración mejora. Los broncodilatadores también ayudan a vaciar la mucosidad de los pulmones. A medida que las vías respiratorias se abren, la mucosidad se mueve más libremente y se puede expectorar más fácilmente. Incluyen beta-antagonistas, teofilina y anticolinérgicos. Los potenciales efectos secundarios generales son náuseas, vómitos, cefaleas, nerviosismo, inquietud, insomnio. Los efectos secundarios específicos de los beta-agonistas son agitación, temblores, rubor, cefaleas, ritmo cardíaco rápido y/o irregular, y el uso excesivo puede causar broncoespasmo. Los efectos secundarios específicos de la teofilina son malestar intestinal, náuseas, vómitos, inestabilidad, diarrea, cefaleas, insomnio, depresión, ritmo cardíaco aumentado y/o irregular, y calambres en las piernas. Los efectos secundarios específicos de los anticolinérgicos son cefaleas, sequedad bucal, tos.

45 **Ejemplo 1**

[0038] Se seleccionaron noventa bebés nacidos a término, con edades de 0 a 7 meses, que cumplieran los criterios de Hanifin y Rajka para la dermatitis atópica. Los criterios de inclusión incluyeron una puntuación SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) > 15, haber sido alimentados exclusivamente con fórmula para lactantes en el momento de la incorporación al ensayo, la ausencia de otros problemas médicos importantes y ningún uso de probióticos o medicación inmunomoduladora durante las 4 semanas antes de la incorporación al ensayo. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de ambos padres de todos los participantes. Los participantes fueron aleatorizados para recibir como composición de prueba una fórmula a base de suero de leche extensivamente hidrolizado (Nutrilon Pepti®, Nutricia, Zoetermeer, Países Bajos) con simbióticos adicionales o, como placebo, la misma fórmula sin simbióticos durante un periodo de 12 semanas. Los investigadores, los propios médicos de los participantes y los padres fueron todos ciegos a los grupos de tratamiento. Un año después del inicio de la intervención, los participantes volvieron para una visita de seguimiento, realizada por el mismo investigador, que seguía estando ciego a los grupos de tratamiento. Durante esta visita, se preguntó a los padres acerca de los síntomas respiratorios (tos, disnea, respiración ruidosa/crepitante, sibilancia) y el uso de medicación de su hijo usando un cuestionario convalidado. Los simbióticos consistieron en *Bifidobacterium breve* M16-V, 1,3 x 10⁹ ufc/100 ml y una mezcla de 90% de galacto-oligosacáridos (fuente Vivinal GOS, Borculo) y 10% de fructo-oligosacáridos (fuente raffilin HP, Orafit), 0,8 g/100 ml. Los niños con una edad por debajo de los 6 meses recibieron una fórmula de iniciación. Los niños con una edad de 0 por encima de 6 meses recibieron una fórmula de seguimiento). La fórmula se daba a petición.

[0039] El criterio principal de valoración para este ensayo con control aleatorizado fue el cambio en la gravedad de la dermatitis atópica después de 12 semanas de intervención. Los criterios de valoración respiratoria en el seguimiento fueron: 1) prevalencia de síntomas respiratorios predictivos del asma: sibilancia frecuente, definida como ≥ 3 episodios después del periodo de intervención, y sibilancia independiente de resfriados, 2) uso actual de medicación contra el asma (beta-2 agonistas, anticolinérgicos, corticosteroides inhalados).

[0040] Los datos paramétricos se analizaron con pruebas t no pareadas. Los datos no paramétricos se analizaron con la prueba de la U de Mann-Whitney. Se analizaron datos binarios usando la prueba de χ^2 , o la prueba exacta de Fisher cuando era apropiado, y los resultados se representan como reducción del riesgo absoluto (RRa) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se usó el software SPSS (15.0) para todos los análisis.

[0041] Noventa bebés fueron aleatorizados en el estudio original, y la población de análisis por intención de tratar consistió en 85 bebés, de los cuales 75 (el 88%) completó la evaluación de seguimiento tras un año. Los datos iniciales de los niños (género, edad, índice SCORAD, duración de la lactancia, asma de los padres, tabaquismo de los padres, animales domésticos, guardería, hermanos mayores, uso de probióticos después del periodo de intervención, uso de medicación contra el asma, tos, sibilancia y respiración ruidosa/crepitante) no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos. La incidencia y la gravedad de la dermatitis atópica según se midió por SCORAD no fue significativamente diferente entre los dos grupos al final de la intervención a las 12 semanas. La edad media en el seguimiento fue de 17,5 meses (DE 1,6) en el grupo de prueba y 17,2 (DE 1,8) en el grupo de placebo.

[0042] La prevalencia de síntomas asmáticos y el uso de medicación contra el asma más tarde en la vida en el grupo de prueba y el grupo de placebo se muestran en la tabla 1. La sibilancia frecuente (≥ 3 episodios después del periodo de intervención), la sibilancia independiente de resfriados y la sibilancia y/o respiración ruidosa/crepitante independiente de resfriados fueron significativamente menos predominantes en el grupo de prueba que en el grupo de placebo (el RRa de sibilancia sin resfriados fue significativo, pero el valor p de la prueba de χ^2 fue 0,056). Significativamente menos niños del grupo de prueba que del grupo de placebo usaban medicación contra el asma en el momento del seguimiento. También había significativamente menos usuarios nuevos de medicación contra el asma (niños que estaban usando medicación contra el asma en el seguimiento, pero no al inicio) en el grupo de prueba que en el grupo de placebo.

[0043] En conclusión, se demostró que los bebés con DA que recibieron *Bifidobacterium breve* durante un periodo de 12 semanas tienen una prevalencia inferior de síntomas asmáticos y un menor uso de medicación contra el asma en el seguimiento tras un año que aquellos que recibieron placebo. Estos resultados son indicativos de un efecto preventivo sobre los síntomas asmáticos y también en el desarrollo posterior del asma.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas asmáticos y uso de medicamentos para el asma a 1 año de seguimiento

	Prueba comp. n = 36 n (%)	Placebo n = 39 n (%)	Diferencia (RRa) (IC 95%)%	Valor P
Sibilancias frecuentes ^a	5 (13,9)	13 (34,2) [n = 38]	-20,3 (-39,2 a -1,5)	0,04
Sibilancias independientes de resfriados	1 (2,8)	7(17,9)	-15,2 (-28,4 a -2,0)	0,056
Sibilancias y/o respiración ruidosa independiente de resfriados	1 (2,8)	12 (30,8)	-28,0 (-43,4 a -12,5)	0,001
Medicación para el asma	5 (13,9)	13 (33,3)	-19,4 (-38,1 a -0,8)	0,049
Medicamentos para el asma en el seguimiento y no al inicio (nuevos usuarios)	2 (5,6)	10 (25,6)	-20,1 (-35,7 a - 4,5)	0,02
^a ≥ 3 episodios después del período de intervención				

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional que comprende *Bifidobacterium breve* viable para su administración a un sujeto humano con una edad de 0 a 6 meses, para usar en la prevención del asma o en la prevención de síntomas asmáticos seleccionados del grupo que consiste en hiperreactividad bronquial, sibilancia, respiración ruidosa y respiración crepitante, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de los 16 meses, y donde dicho sujeto humano al que se debe administrar la composición nutricional padece dermatitis y/o eczema, donde la composición nutricional comprende además proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de leche hidrolizada y donde la composición comprende además oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo consistente en
- 10 fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.
- 15 2. Composición nutricional para su uso según la reivindicación 1, donde la composición nutricional se administra durante un periodo de al menos 4 semanas, más preferiblemente al menos 8 semanas.
- 20 3. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende al menos 1×10^5 ufc de *B. breve* por g de peso en seco.
- 25 4. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la *B. breve* es *B. breve* M16-V.
- 30 5. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende galacto-oligosacáridos y/o fructo-oligosacáridos.
- 35 6. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende más del 0,25 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco.
- 40 7. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende
- i. de 1×10^5 ufc a 1×10^{10} ufc de *B. breve* por g de peso en seco, y o bien
- ii. del 0,5 al 20 % en peso de galacto-oligosacáridos basado en el peso en seco o bien
- iii. del 0,05 al 2 % de fructo-oligosacáridos basado en el peso en seco o tanto ii. como iii.
- 45 8. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende lípido que proporciona del 5 al 50% de las calorías totales, proteína que proporciona del 5 al 50% de las calorías totales, y carbohidrato que proporciona del 15 al 90% de las calorías totales.
9. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de composición que se ha de administrar al día es de al menos 50 ml.