

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 149**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/732** (2006.01)

**A61K 31/353** (2006.01)

**A23L 33/105** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2016 PCT/EP2016/079423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2016 E 16805397 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021 EP 3383379**

54 Título: **Polifenoles de cacao y fibra dietética soluble para uso en el tratamiento o prevención de trastornos asociados a un número superior al normal de granulocitos en un tejido**

30 Prioridad:

**04.12.2015 US 201562262990 P**

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

**07.10.2021**

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)  
Entre-deux-Villes  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**BLANCHARD, CARINE;  
HOLVOET, SÉBASTIEN;  
RAN-RESSLER, RINAT y  
KUSLYS, MARTINAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 862 149 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

Polifenoles de cacao y fibra dietética soluble para uso en el tratamiento o prevención de trastornos asociados a un número superior al normal de granulocitos en un tejido

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden polifenoles de cacao y fibra dietética para uso en el tratamiento o prevención de trastornos asociados a un número superior al normal de granulocitos en un tejido, en particular un trastorno gastrointestinal eosinofílico, alergia alimentaria, alergia asociada a aeroalérgenos, y trastornos relacionados.

10

Antecedentes

15

Un número elevado de granulocitos, tales como eosinófilos o mastocitos, en un tejido está asociado a una diversidad de trastornos, tales como diversos trastornos gastrointestinales, alergias alimentarias, y dermatitis atópica.

20

Por ejemplo, la esofagitis eosinofílica es una afección inflamatoria del esófago que puede desencadenarse o no por un antígeno. Los síntomas incluyen dolor abdominal funcional, vómitos, dificultad para crecer, dificultad para tragar, impactación de alimentos y acidez estomacal. Estas enfermedades se describieron inicialmente en niños pero también se producen en adultos. Los eosinófilos no se encuentran habitualmente en la mucosa esofágica normal. Sin embargo, en la esofagitis eosinofílica, los eosinófilos infiltran el epitelio del esófago y a menudo pueden encontrarse en racimos cerca de la superficie del epitelio. Frecuentemente, la infiltración de los eosinófilos está asociada a un engrosamiento de la capa basal como reacción a la actividad inflamatoria en el epitelio. Los mastocitos son granulocitos que también aumentan en trastornos gastrointestinales eosinofílicos y son parte de la patogénesis.

25

Existen diferentes estrategias disponibles para el tratamiento de trastornos asociados a un número superior al normal de granulocitos en un tejido que incluyen terapia médica, dilatación mecánica, y modificación de la dieta.

30

En la terapia médica, se ha descubierto que los corticosteroides y los inhibidores de la bomba de protones mitigan los síntomas de infiltración de granulocitos. También se ha observado que la respuesta alérgica puede reducirse por administración de antihistamínicos. La dilatación mecánica del esófago se consideraría en casos graves en los que la inflamación del epitelio amenaza con bloquear el esófago.

35

Los regímenes previos de tratamiento nutricional tenían principalmente el objetivo de eliminar el alérgeno (o alimentos causantes) de la dieta. La modificación dietética a menudo conduce al uso de composiciones proteicas hipoalérgicas tales como composiciones que solo comprenden aminoácidos libres o proteínas hidrolizadas extensamente. Por ejemplo, el documento de Patente US 2008/0031814 describe una composición nutricional que carece de ingredientes alérgicos y de ese modo previene el desarrollo de afecciones inflamatorias alérgicas. De ese modo, en lugar de tratar la enfermedad mediante la elección de ciertos ingredientes nutricionales, las dietas de la técnica anterior tienen el objetivo de evitar los ingredientes alérgicos en la dieta.

40

Por lo tanto, existe la necesidad de una composición que comprenda compuestos naturales que no solo carezca de alérgenos principales, sino que pueda prevenir o tratar activamente enfermedades inflamatorias gastrointestinales inducidas por alimentos tales como trastornos gastrointestinales eosinofílicos (EGID). EGID incluye esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, enterocolitis eosinofílica y colitis eosinofílica.

45

Sumario

50

El objetivo de la invención es proporcionar soluciones nuevas y alternativas al problema de prevenir o tratar trastornos asociados a un número superior al normal de granulocitos en un tejido.

55

Se ha descubierto sorprendentemente que una combinación de polifenoles de cacao con fibra dietética soluble es útil en la prevención o tratamiento de trastornos asociados a un número superior al normal de eosinófilos y mastocitos en un tejido. La evaluación de ingredientes que son útiles en el tratamiento o prevención de esofagitis eosinofílica se realiza usando un modelo de ratón establecido para esofagitis eosinofílica (Akei *et al.*, "Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice", *Gastroenterology*, septiembre de 2005;129(3):985-94). Este modelo usa diversos parámetros que incluyen el número de eosinófilos en el esófago como indicador para el efecto en la esofagitis eosinofílica o el número de mastocitos en el tracto gastrointestinal para inflamación alérgica gastrointestinal o intestinal tal como EGID. Por consiguiente, este modelo se adapta idealmente al ensayo de los compuestos que son candidatos para el tratamiento o prevención de inflamación gastrointestinal alérgica tal como trastornos gastrointestinales eosinofílicos.

60

Breve descripción de las figuras

65

Figura 1. Efectos de composiciones que comprenden bajo contenido en fibra, alto contenido en fibra, un extracto de cacao, y la combinación de extracto de cacao combinado con la dieta de alto contenido en fibra en el número de

mastocitos (mastocitos en el yeyuno) en respuesta a una estimulación y opcionalmente sensibilización con un extracto de *Aspergillus fumigatus*.

#### Definiciones

- 5
- Los "trastornos gastrointestinales eosinofílicos" (EGID) son un grupo crónico y complejo de enfermedades que pueden afectar a adultos y niños. Estos trastornos se caracterizan por tener cantidades superiores a la normal de eosinófilos y mastocitos, tipos de leucocitos, en uno o más sitios específicos en algún lugar del sistema digestivo. Los mastocitos son células efectoras de inflamación alérgica que son responsables directos de la degranulación de histamina en caso
- 10 de reacción alérgica. EGID se subdividen además en diagnóstico específica de órgano. Por ejemplo, gastritis eosinofílica significa eosinófilos que infiltran el estómago. Aunque no siempre está presente inflamación visual, la inflamación puede ser evidente al microscopio. EGID, en el sentido de la invención, puede ser esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, o colitis eosinofílica.
- 15 Los "granulocitos", en la presente solicitud, incluyen, pero no están restringidos a, eosinófilos y mastocitos. Los eosinófilos son marcadores de EGID ya que se encuentran en número aumentado en la patología. Los mastocitos también se encuentran aumentados en la patología, pero en su lugar son células efectoras de inflamación alérgica que son responsables directos de la degranulación de histamina en caso de reacción alérgica.
- 20 La "esofagitis eosinofílica" es una afección inflamatoria del esófago. Los síntomas incluyen dolor abdominal funcional, vómitos, dificultad para crecer, dificultad para tragar, impactación de alimentos, reflujo ácido y acidez estomacal. Se caracteriza por la presencia de eosinófilos y mastocitos infiltrados en el epitelio del esófago. La infiltración de los eosinófilos puede estar asociada a un engrosamiento de la capa basal. Según la CIE-9 (clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión), se designa 530.13. Si se encuentran más de 15 eosinófilos por "campo de gran aumento"
- 25 (definido a continuación) en una biopsia de mucosa del esófago, la enfermedad de esofagitis eosinofílica puede considerarse diagnosticada.
- La "alergia alimentaria" es una respuesta inmunitaria adversa a ciertos tipos de alimentos. Las alergias alimentarias son diferentes a intolerancia alimentaria, reacciones farmacológicas, y reacciones mediadas por toxinas. El
- 30 componente alérgico más común es la proteína de los alimentos. Este tipo de alergias se producen cuando el sistema inmunológico del cuerpo identifica erróneamente una proteína como perjudicial. El sistema inmunológico, pensando que el organismo (el individuo) está siendo invadido, envía glóbulos blancos para atacar, y eso desencadena una reacción alérgica. Estas reacciones pueden variar de leves a graves. Las respuestas alérgicas incluyen dermatitis, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, EGID) y dificultad respiratoria.
- 35 Los "fenoles vegetales" son una clase de compuestos orgánicos naturales. Comprenden uno o más grupos fenólicos. Solo se consideran aquí los fenoles originados en plantas y los fenoles sintetizados artificialmente que son idénticos a los fenoles de origen natural de las plantas.
- 40 Los "grupos fenólicos" son grupos que comprenden un grupo fenilo unido a un grupo hidroxilo. El hidrógeno de los carbonos anulares de los grupos fenólicos puede estar sustituido con otros restos (tales como restos hidroxilo, alcano, alqueno, anillo C formado como carboxilo, etc.) una sustitución particularmente preferente es un grupo hidroxilo adicional. Los "polifenoles vegetales", en el sentido de la invención, son fenoles que comprenden más de 2 grupos
- 45 fenólicos.
- La "prociánidina" es una forma de polifenol. Los polifenoles consisten en más de un anillo aromático, conteniendo cada uno al menos un grupo hidroxilo. Los flavonoides son una subclase de polifenoles que tiene una estructura de cadena principal C6-C3-C6. Un grupo de los flavonoides, las procianidinas, está compuesto por monómeros de flavan-3-ol y sus respectivos oligómeros, unidos habitualmente mediante un enlace 4→6 o 4→8. Las formas multiméricas de dicha
- 50 procianidina también son de origen natural. Para una definición de las procianidinas en el sentido de la invención, se hace referencia a Hammerstone, John F.; Lazarus, Sheryl A.; Schmitz, Harold H. (agosto de 2000; "Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods". The Journal of nutrition 130 (8S Supl.): 2086S-92S. PMID 10917927), en particular la introducción.
- 55 "Campo de gran aumento (HPF)", cuando se usa con respecto a la invención, se refiere al área visible con el máximo poder de aumento del objetivo del microscopio que se usa. Esto puede representar un nivel de aumento de 400x.
- "Tópica-oral", cuando se usa en la presente invención, es una forma de administración en la que se aplica una
- 60 composición por vía tópica a una mucosa accesible, en particular, la mucosa esofágica para adsorción directa de la composición por la respectiva mucosa. Esta forma de administración pretende evitar la adsorción de la composición a través del tracto digestivo que comienza después del esófago. Una forma habitual de administración tópica-oral es la administración en forma de pulverización que se pulveriza a través de la cavidad oral y a continuación se traga al esófago.
- 65 Los "aminoácidos en forma libre" son aminoácidos que están comprendidos en una composición en forma de aminoácidos libres, y de ese modo no están contenidos en péptidos ni proteínas.

Por lo tanto, los "aminoácidos en forma unida" son aminoácidos que son parte de péptidos, proteínas, o están unidos covalentemente a otros compuestos.

5 Los "aminoácidos proteínicos" son los aminoácidos que se encuentran en proteínas producidas de forma natural, incluyendo los que se usan en la maquinaria de traducción para producir proteínas y los que se modifican en las proteínas posteriormente a la traducción.

10 Los "aminoácidos no proteínicos" son los aminoácidos que no se encuentran en proteínas producidas de forma natural, pero que son metabolitos o componentes estructurales de células y organismos.

La expresión "grado de hidrólisis" se refiere a la medida en la que se rompen los enlaces peptídicos mediante un método de hidrólisis. Los péptidos presentes después de una hidrólisis pueden estar hidrolizados en diversa medida.

15 La expresión "hidrolizado parcialmente" significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor que un 0 % pero menor que un 50 %.

La expresión "hidrolizado extensamente" significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor o igual a un 50 %.

20 La presente invención contempla proteínas hidrolizadas parcialmente y extensamente.

Pueden observarse números de eosinófilos superiores al normal en la mucosa del esófago, del estómago, o el colon, o pueden observarse en la piel. De ese modo, pueden observarse números superiores al normal de eosinófilos en cualquier tejido que esté expuesto a antígenos extraños, es decir, antígenos que no se encuentran en el individuo que alberga los tejidos. Cada tejido de un individuo sano tendrá un número característico de eosinófilos o mastocitos que también puede ser cero. Este número de granulocitos puede aumentar debido a trastornos gastrointestinales eosinofílicos (esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, o colitis eosinofílica), una alergia (alimentaria), o dermatitis atópica.

25 De ese modo, "un número superior al normal de granulocitos en un tejido" define que el número de eosinófilos o mastocitos aumenta en un sujeto que padece uno de esos trastornos en comparación con un individuo sano. Si el tejido de una persona sana no contiene normalmente ningún granulocito, "un número superior al normal de eosinófilos en un tejido" es al menos 1, 10, 100 eosinófilos en un campo de gran aumento (HPF) o 400x en un tejido histológico al microscopio o un lavado de un tejido en un portaobjetos. Si el tejido de una persona sana contiene normalmente granulocitos, "un número superior al normal de granulocitos en un tejido" significa un aumento de al menos un 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, 500 %, o un 1000 % en comparación con el número de granulocitos encontrado en el mismo tejido de un individuo sano.

40 Descripción detallada de la invención

Los encabezamientos de sección sirven para aclarar la materia objeto y no se deberían interpretar como limitantes de la materia objeto. Si se desvelan intervalos de valores, cada valor individual se considera que queda cubierto por el intervalo, en particular, cada número entero. Si no se indica de otro modo, los valores en % se refieren a valores peso/peso (p/p). Se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de polifenoles de cacao con fibra dietética soluble es útil en la disminución de la cantidad de eosinófilos. Este descubrimiento se realizó en un modelo de ratones para esofagitis eosinofílica. Por lo tanto, puede concluirse que los polifenoles vegetales pueden usarse en el tratamiento o prevención de trastornos asociados a un número superior al normal de eosinófilos en diversos tejidos (por ejemplo, colon, esófago, piel, etc.).

50 Composiciones

Las composiciones de la invención comprenden al menos dos ingredientes, polifenoles vegetales y fibra dietética soluble. Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, los presentes inventores suponen que los polifenoles (vegetales) que se encuentran en un extracto de cacao representan los ingredientes activos (polifenoles de cacao). De ese modo, la invención se refiere a composiciones que comprenden polifenoles vegetales, en particular polifenoles vegetales que se encuentran en extracto de cacao, y fibra dietética fermentable y/o soluble. La fibra dietética fermentable conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) mediante la microbiota que ejercen efecto antiinflamatorio sistémicamente.

60 El polifenol preferente es al menos una procianidina. La procianidina puede estar comprendida en extractos o concentrados de cacao. En particular, la composición de la invención puede comprender extractos o concentrados de cacao que a su vez comprenden polifenoles que comprenden al menos una procianidina. En una realización particular, la composición comprende polifenoles que comprenden al menos una procianidina y otros polifenoles. En una realización preferente, los polifenoles están presentes en una concentración en los extractos o concentrados y/o una relación que puede encontrarse en extractos o concentrados de cacao.

65

## Polifenoles vegetales

- La composición comprende al menos un polifenol vegetal. Los polifenoles vegetales comprenden al menos 2, 3, 4, 5, o 6 restos fenólicos. Los fenoles vegetales particularmente preferentes son los que comprenden 2 restos fenólicos.
- 5 Preferentemente, los fenoles vegetales consisten solamente en hidrógeno, carbono, y oxígeno. Preferentemente, los fenoles vegetales comprenden o consisten en un resto seleccionado entre el grupo que consiste en al menos un resto de ciclohexano, un resto fenólico, un resto H-, un resto OH-, un resto C=, un resto CO<sub>2</sub>H-, un resto etilo, o un resto -O-.
- La composición puede comprender al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro polifenoles vegetales diferentes. Puede esperarse que una combinación de polifenoles vegetales con fibra dietética muestre efectos sinérgicos en un trastorno asociado a un número superior al normal de eosinófilos en un tejido. Los fenoles son fenoles que provienen de fuentes vegetales naturales. Las fuentes naturales pueden ser cacao (o uva). Los fenoles pueden extraerse de las fuentes naturales mediante cualquier técnica de extracción conocida, tal como una extracción con agua o un disolvente orgánico, tal como etanol o éter.
- 15 Las composiciones comprenden "procianidina". En particular, la composición puede comprender procianidina B1 (cis,trans"-4,8"-bi-(3,3',4',5,7-pentahidroxiflavano)), procianidina B2 (4,8"-bi-[(+)-epicatequina],cis,cis"-4,8"-bi(3,3',4',5,7-pentahidroxiflavano)), otras procianidinas que no son procianidina B1 o B2. En particular, las composiciones pueden comprender multímeros de dichas procianidinas. Son particularmente preferentes dímeros a eicosámeros, pentámeros a pentadecámeros, heptámeros a decámeros.
- 20 La composición puede comprender al menos una procianidina B1 o/y uno o más multímeros de la misma. La composición puede comprender al menos una procianidina B2 o/y uno o más multímeros de la misma. La composición puede comprender al menos una procianidina que no es procianidina B1 o B2 o/y uno o más multímeros de la misma.
- 25 La composición puede comprender al menos una procianidina B1 y al menos una procianidina B2 o/y uno o más multímeros de procianidina B1 y procianidina B2. La composición puede comprender al menos una procianidina B1 o/y uno o más multímeros de la misma; y al menos una procianidina que no es procianidina B1 o B2 o/y uno o más multímeros de la misma.
- 30 La composición puede comprender al menos una procianidina B2 o/y uno o más multímeros de la misma; y al menos una procianidina que no es procianidina B1 o B2 o/y uno o más multímeros de la misma.
- La composición puede comprender al menos una procianidina B1 o/y uno o más multímeros de la misma; y al menos una procianidina B2 o/y uno o más multímeros de la misma; y al menos una procianidina que no es procianidina B1 o B2 o/y uno o más multímeros de la misma.
- 35 También se contempla incluir en la composición polifenoles adicionales que no son procianidinas. También se contemplan mezclas de estos polifenoles vegetales. En particular, la mezcla puede comprender al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 de los polifenoles descritos anteriormente. La composición puede comprender cualquier permutación de los fenoles descritos anteriormente en la composición.
- 40 En una realización particular, se incluye epicatequina en la composición. La epicatequina puede incluirse en la composición en una cantidad de un 0,1 % a un 5 %, de un 0,5 % a un 1,5 %, o de un 0,75 % a un 1,25 % (p/p) de la composición.
- En una realización preferente, las composiciones que comprenden polifenoles que comprenden procianidina y epicatequina para uso en el tratamiento o prevención de esofagitis eosinofílica se obtienen del cacao y de ese modo son extractos de polifenoles de cacao.
- 45 La cantidad total de polifenoles en el extracto o concentrado puede estar entre un 20 % y un 60 %, entre un 30 % y un 55 %, o entre un 40 % y un 50 % en peso. Los extractos o concentrados pueden comprender de un 0,01 % a un 5 %, o de un 0,1 % a un 0,5 %, o de un 0,5 % a un 0,15 % en peso de procianidina B1 o multímeros de dicha procianidina. En una realización preferente, los extractos o concentrados comprenden de un 1 % a un 0 %, o de un 2 % a un 7 %, o de un 3 % a un 5 % en peso de procianidina B2 o multímeros de dicha procianidina.
- 50 En una realización preferente, los extractos o concentrados comprenden de un 0,5 % a un 10 %, o de un 1 % a un 5 %, o de 1,5 % a un 2 % en peso de otras procianidinas que no son procianidina B1 o B2 o multímeros de dichas procianidinas.
- 55 Los extractos o concentrados pueden diluirse para uso en una composición en la prevención o tratamiento de esofagitis eosinofílica.
- 60 En algunas realizaciones, la composición puede comprender los extractos o concentrados en una cantidad de aproximadamente un 1 % a un 20 %, de un 2 % a un 15 %, de un 3 % a un 10 %, o de un 5 % a un 7 % en peso basado en el peso total de la composición.
- En una realización preferente, la composición para uso en la prevención o tratamiento de EGID comprende de un 0,01 % a un 0,5 %, o de un 0,02 % a un 0,1 %, o de un 0,04 % a un 0,07 % en peso de procianidina B1 o multímeros de dicha procianidina.
- 65

En una realización preferente, la composición comprende de un 0,01 % a un 1,0 %, o de un 0,1 % a un 0,9 %, o de un 0,2 % a un 0,3 % en peso de procianidina B2 o multímeros de dicha procianidina. En una realización preferente, la composición comprende de un 0,5 % a un 10 %, o de un 1 % a un 5 %, o de un 1,5 % a un 2 % en peso de otras procianidinas que no son procianidina B1 o B2 o multímeros de dichas procianidinas.

5 Son particularmente preferentes dímeros a eicosámeros, pentámeros a pentadecámeros, heptámeros a decámeros de procianidina B1, procianidina B2, u otras procianidinas que no son procianidina B1 o B2.

#### Fibra dietética soluble

10 La composición también comprende fibra dietética soluble. Una fibra soluble preferente es pectina. También se conoce que las fibras dietéticas solubles junto con bacterias probióticas estimulan varios efectos beneficiosos en la salud, incluyendo la producción de ácidos grasos de cadena corta que a su vez tienen efectos beneficiosos en los organismos. Aquí se describe que la pectina en combinación con los compuestos encontrados en el extracto de cacao y otros extractos vegetales (por ejemplo, polifenoles) estimula un efecto sinérgico en el número de eosinófilos en trastornos asociados a un número superior al normal de eosinófilos en diversos tejidos.

15 Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, se presenta que los efectos beneficiosos para una fibra dietética fermentable y/o soluble, pectina, también pueden esperarse para otras fibras dietéticas solubles. Por lo tanto, es plausible que todas las fibras que ejercen un efecto positivo en la flora intestinal, siendo el efecto, por ejemplo, la producción elevada de ácidos grasos de cadena corta, presenten el efecto sinérgico observado. De ese modo, la invención se refiere a fibras dietéticas solubles, en particular, fibra dietética fermentable y/o soluble capaz de aumentar la producción de al menos un ácido graso de cadena corta en el intestino de un animal. El al menos un ácido graso de cadena corta se selecciona entre el grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutílico (ácido 2-metilpropanoico), ácido butírico, ácido isovalérico (ácido 3-metilbutanoico), ácido valérico (ácido pentanoico), o combinaciones de los mismos. La fibra dietética soluble puede aumentar alternativamente la producción de al menos 2, 3, 4, 5, 6, o los 7 ácidos grasos de cadena corta.

20 Las fibras dietéticas solubles en el sentido de la invención son pectina, ácidos alginicos, fructanos de tipo inulina, fructo o galactooligosacáridos, rafinosa, xilosa, polidextrosa, lactulosa, goma arábiga, goma guar incluyendo goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG), oligosacáridos obtenidos de la leche, fibras parcialmente hidrolizadas o una combinación de los mismos.

#### Formulaciones

35 Las composiciones descritas anteriormente pueden formularse en forma líquida o sólida. La forma líquida puede formularse para estar en una forma adecuada para pulverización, es decir, en forma de una pulverización. Esto puede conseguirse conectando un compartimento que contiene la composición con una boquilla de pulverización. El líquido, cuando se transporta a través de la boquilla de pulverización, se atomiza permitiendo que las gotas obtenidas se distribuyan regularmente sobre una superficie. El experto en la materia conoce diversas formas de transportar un líquido a través de una boquilla de pulverización. Por ejemplo, el recipiente que contiene la composición puede estar a presión en comparación con la presión del aire atmosférico circundante. Alternativamente, un mecanismo de bomba puede transportar la pulverización a través de la boquilla. El uso de una pulverización permite, por ejemplo, pulverizar la composición a través de la cavidad oral al esófago y de ese modo poner la composición en contacto directo con la mucosa esofágica. Posteriormente, la composición puede absorberse por la mucosa y entonces conseguir una distribución sistémica en el cuerpo.

Las composiciones pueden comprender además al menos un agente activo, portador, vehículo, excipiente o agente auxiliar adicional identificable por el experto en la materia tras la lectura de la presente divulgación.

50 La composición puede estar en forma de un suplemento nutricional oral, una composición nutricional o un producto farmacéutico. Una composición nutricional, suplemento nutricional oral, o producto farmacéutico puede comprender la composición o un kit de la invención.

#### Composición nutricional

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición nutricional" incluye, pero no se limita a, composiciones nutricionales completas, composiciones nutricionales parciales o incompletas, y composiciones nutricionales específicas de enfermedad o afección. Una composición nutricional completa (es decir, la que contiene todos los macro y micronutrientes esenciales) puede usarse como única fuente de nutrición para el paciente o como suplemento nutricional oral (ONS). Los pacientes pueden recibir un 100 % de sus requisitos nutricionales a partir de tal composición nutricional completa. Una composición nutricional parcial o incompleta no contiene todos los macro y micronutrientes esenciales y no puede usarse como única fuente de nutrición para el paciente. Las composiciones nutricionales parciales o incompletas pueden usarse como suplemento nutricional. Una composición de suplemento nutricional oral (ONS) puede proporcionar una composición nutricional parcial o completa o puede contener principalmente o exclusivamente los ingredientes activos esenciales de la composición reivindicada (fenoles vegetales) y puede consumirse además de la nutrición habitual de un paciente.

Una composición nutricional específica de enfermedad o afección es una composición que suministra nutrientes o compuestos farmacéuticos y puede ser una composición nutricional completa o parcial.

5 Una composición nutricional completa tiene una densidad de energía que tiene una densidad calórica de 0,5-3 kcal/ml (2,0-10,5 kJ/ml).

10 Una composición nutricional puede comprender además los siguientes nutrientes y micronutrientes; una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de carbohidratos, vitaminas o minerales. Una composición nutricional completa comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de carbohidratos, vitaminas y minerales.

15 Una composición nutricional completa comprende un 10-40 % de energía de proteínas, un 10-60 % de energía de carbohidratos, y un 20-80 % de energía de grasas. "% de energía" es la cantidad de energía provista al total de energía de la composición nutricional.

La composición también puede contener antioxidantes, estabilizantes (cuando se proporciona en forma sólida) o emulgentes (cuando se proporciona en forma líquida).

20 Fuente de proteínas

La fuente de proteínas se elige para que complemente o potencie los efectos de la composición en el número de eosinófilos. De ese modo, las fuentes de proteínas deberían ser hipoalergénicas, o menos alergénicas que la leche.

25 Por consiguiente, la fuente de proteínas es una fuente conocida de proteínas hipoalergénicas/de baja alergenicidad y puede consistir en aminoácidos libres, proteína intacta, en particular, una proteína hipoalergénica, hidrolizados de proteínas, preferentemente proteínas hidrolizadas extensamente, o combinaciones de las mismas. Algunas proteínas hipoalergénicas útiles son proteínas vegetales. De ese modo, la composición puede ser una fórmula basada en aminoácidos, es decir, la única fuente de aminoácidos es aminoácidos libres, una fórmula basada en proteínas vegetales, es decir, las proteínas de la composición son proteínas vegetales, o una fórmula basada en proteínas hidrolizadas, es decir, las proteínas de la composición son todas proteínas hidrolizadas (extensamente), no proteínas intactas.

35 La composición comprende aminoácidos esenciales, semiesenciales, y esenciales en forma libre o unida.

Cada aminoácido está presente en una cantidad de un 0,5 %-25 % de los aminoácidos totales independientemente de si el aminoácido está presente en forma libre o unida.

40 Aminoácidos como fuente de proteínas

De ese modo, en otra realización, la composición nutricional incluye además uno o más aminoácidos libres. Algunos ejemplos no limitantes de aminoácidos libres incluyen alanina, arginina, asparagina, aspartato, citrulina, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, hidroxiprolina, hidroxiserina, hidroxitirosina, hidroxilisina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina, valina. Algunos ejemplos de aminoácidos no proteínicos son citrulina, HICA (ácido alfa-hidroxiisocaproico), HIVA (ácido alfa-hidroxiisovalérico), HIMVA (ácido alfa-hidroxi metilvalérico) o una combinación de los mismos.

50 Los aminoácidos libres pueden ser la única fuente de proteínas de la composición o combinarse con otras fuentes de proteínas. Cada aminoácido está presente en una cantidad de un 0,5 %-25 % de los aminoácidos totales.

Proteínas vegetales como fuente de proteínas

55 Una fuente preferente de proteínas es la proteína vegetal debido a que numerosas proteínas vegetales son hipoalergénicas. Las proteínas vegetales como proteínas intactas tienen ventajas con respecto al uso de proteínas hidrolizadas o aminoácidos en forma libre debido a que son superiores en composición nutricional con respecto al sabor y la textura. De ese modo, las proteínas vegetales presentan superioridad organoléptica. La superioridad organoléptica es especialmente importante para asegurar el cumplimiento del tratamiento dietético de los niños más mayores y adolescentes, que es bajo con composiciones que comprenden proteína hidrolizada o aminoácidos en forma libre. Una ventaja adicional es el coste inferior en comparación con las composiciones nutricionales que comprenden proteína hidrolizada o aminoácidos en forma libre. Otra ventaja adicional es que al consumidor le parece una dieta más normal.

65 De ese modo, la fuente de proteínas puede ser una proteína vegetal seleccionada entre el grupo que consiste en proteína de patata, proteína de arroz, proteínas de legumbres (tales como, pero no limitadas a, guisante, garbanzo, judía), proteínas no provenientes de legumbres (verduras), así como mijo, quinoa, altramuz, canola, tapioca o una combinación de las mismas.

La proteína de patata puede ser un aislado de proteína de patata (por ejemplo, PROGO, Solanic, NL).

La proteína de arroz puede ser proteína de arroz blanco o arroz integral.

5 Las proteínas vegetales pueden ser la única fuente de proteínas de la composición o combinarse con otras fuentes de proteínas, en particular, para suplementarla con aminoácidos que no están presentes o presentes en menores cantidades en las proteínas vegetales para proporcionar las cantidades requeridas de aminoácidos requeridos por un animal o ser humano. Las proteínas pueden estar en forma intacta, parcialmente hidrolizada, hidrolizada  
10 extensamente, cocinada o en cualquier otra forma modificada para reducir la alergenicidad.

Proteína hidrolizada como fuente de proteínas

15 La fuente de proteínas puede ser proteína hidrolizada, preferentemente proteína hidrolizada extensamente. La hidrólisis conduce a fragmentos peptídicos menores y finalmente a aminoácidos, retirando de ese modo epítomos de acción potencialmente alergénica. Las proteínas adecuadas para hidrólisis son proteínas vegetales, animales y leche. Las proteínas hidrolizadas parcialmente o extensamente preferentes son proteínas de la leche. Las proteínas de la leche pueden ser caseína o proteínas de suero. Las proteínas hidrolizadas pueden ser la única fuente de proteínas en  
20 la composición o combinarse con otras fuentes de proteínas.

Fuente de grasas

La presente composición nutricional puede comprender además grasa.

25 La grasa puede ser una grasa animal o una grasa vegetal o ambas. Aunque las grasas animales tienen sustancialmente valores calóricos y nutricionales iguales y pueden usarse de forma intercambiable, son preferentes los aceites vegetales en la práctica de la presente invención debido a su fácil disponibilidad, facilidad de formulación, y concentración inferior de ácidos grasos saturados. Las fuentes de grasas que se usan comprenden aceite de pescado, aceite de algas, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de canola, aceite de oliva, aceite  
30 de girasol de alto contenido oleico, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de cacahuete, aceite de uva, aceites procedentes de palma, aceites de aguacate, aceite de almendras, aceite de pescado, aceite de coco y/o aceite de soja o combinaciones de los mismos. En una realización preferente, la mezcla de grasas proporcionará una relación óptima de ácido linoleico (LA) con respecto a ácido alfa-linolénico (ALA). Preferentemente, el nivel de LA proporcionado es de un 2-80 % en peso del contenido de grasa total. Preferentemente, el nivel de ALA proporcionado está entre un  
35 0,5 % y un 25 % en peso del contenido de grasa total.

La grasa puede incluir triglicéridos de cadena media (MCT, preferentemente de 8 a 10 átomos de carbono de longitud, pero también podría incluir de 12 a 14 átomos de carbono así como incluir isómeros de cadena ramificada y ácidos grasos con número par o impar de átomos de carbono), triglicéridos de cadena larga (LCT, y sus isómeros de cadena  
40 ramificada) o cualquier combinación de los dos tipos. Los MCT son beneficiosos debido a que se absorben y metabolizan fácilmente en un paciente con estrés metabólico especialmente porque sirven como alternativa de sustrato de combustible y como compuestos bioactivos y como fuente de cuerpos cetónicos. Además, el uso de MCT reducirá el riesgo de mala absorción de nutrientes. Las fuentes de LCT, tales como aceite de canola, o cualquier aceite de la lista anterior, tal como aceite de colza o aceite de maíz, son preferentes debido que pueden reducir la  
45 supresión inmunitaria asociada a ciertos tipos de ácidos grasos concentrados en el cuerpo.

Para un efecto antiinflamatorio aumentado, la mezcla de grasas comprende preferentemente ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico. Los aceites marinos que contienen DHA están presentes preferentemente en la composición de acuerdo con la invención en una cantidad menor o igual que un 25 % en peso, basado en la grasa total. Por otra  
50 parte, la inclusión de ácido eicosapentanoico (EPA) es altamente deseable para obtener el máximo efecto de salud. En una realización, la cantidad de EPA varía preferentemente entre un 4 % en peso y un 15 % en peso, más preferentemente entre un 8 % en peso y un 13 % en peso, basado en los ácidos grasos totales.

También es preferente incluir ácidos grasos de cadena ramificada (BCFA) en la composición. En los BCFA, la cadena  
55 acilo grasa a menudo está saturada y la ramificación es un grupo metilo. Se conocen por ser importantes para el funcionamiento eficaz del intestino humano y son una familia de ácidos grasos saturados encontrados en ubicaciones específicas, tales como las glándulas sebáceas cutáneas y la glándula de Moll ocular. Se conoce que los BCFA desempeñan un papel importante en mantener la fluidez de membranas en condiciones oxidativas. Los BCFA pueden formar una biopelícula protectora en el lumen del tracto digestivo, proporcionando un nicho único que fomenta el  
60 desarrollo de una microbiota intestinal saludable e interacciona positivamente con otros componentes de la composición.

La composición nutricional líquida de acuerdo con la invención puede comprender de forma beneficiosa un emulgente. Pueden usarse emulgentes conocidos habitualmente y el emulgente contribuye generalmente al contenido de energía  
65 de la grasa en dicha composición.

## Minerales

En una realización adicional, la composición nutricional puede comprender minerales tales como boro, calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, cloruro, cromo, cloruro de cromo, picolonato de cromo, cobre, sulfato de cobre, gluconato de cobre, sulfato cúprico, fluoruro, hierro, carbonil-hierro, hierro férrico, fumarato ferroso, ortofosfato férrico, trituración de hierro, hierro polisacárido, yoduro, yodo, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, fosfato potásico, yoduro potásico, cloruro potásico, acetato potásico, selenio, azufre, sodio, docusato sódico, cloruro sódico, seleniato sódico, molibdato sódico, cinc, óxido de cinc, sulfato de cinc y mezclas de los mismos. Derivados a modo de ejemplo no limitantes de compuestos minerales incluyen sales, sales alcalinas, ésteres y quelatos de cualquier compuesto mineral citado anteriormente.

Los minerales están incluidos en cantidades para cumplir los requisitos diarios definidos por la FDA.

## 15 Vitaminas

En una realización adicional, la composición nutricional comprende vitaminas adicionales tales como vitamina B1 (tiamina, pirofosfato de tiamina, TPP, trifosfato de tiamina, TTP, clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina), vitamina B2 (riboflavina, mononucleótido de flavina, FMN, dinucleótido de flavina y adenina, FAD, lactoflavina, ovoflavina), vitamina B3 (niacina) ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, dinucleótido de nicotinamida y adenina, NAD, mononucleótido de ácido nicotínico, NicMN, ácido piridina-3-carboxílico), triptófano precursor de vitamina B3, vitamina B6 (piridoxina, piridoxal, piridoxamina, clorhidrato de ácido piridoxina), ácido pantoténico (pantotenato, pantenol), folato (ácido fólico, folacina, ácido pteroilglutámico), vitamina B12 (cobalamina, metilcobalamina, desoxiadensilcobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina), biotina, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina (retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ésteres de retinilo con otros ácidos grasos de cadena larga, retinal, ácido retinoico, ésteres de retinol), vitamina D (calciferol, colecalciferol, vitamina D3, 1,25-dihidroxitiamina D), vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol, acetato de  $\alpha$ -tocoferol, succinato de  $\alpha$ -tocoferol, nicotinato de  $\alpha$ -tocoferol,  $\alpha$ -tocoferol), vitamina K (vitamina K1, filoquinona, naftoquinona, vitamina K2, menaquinona-7, vitamina K3, menaquinona-4, menadiona, menaquinona-8, menaquinona-8H, menaquinona-9, menaquinona-9H, menaquinona-10, menaquinona-11, menaquinona-12, menaquinona-13), colina, inositol, 6-caroteno y cualquier combinación de las mismas.

Las vitaminas están incluidas en cantidades para cumplir los requisitos diarios definidos por la FDA.

## 35 Formato de la composición nutricional

En una realización, la composición nutricional se selecciona entre el grupo que consiste en una composición de alimentación para infantes, una fórmula de continuación, una leche de crecimiento, un cereal para infantes, o una composición nutricional para bebés. Estos productos son particularmente adecuados para abordar y solucionar el problema de la prevención o reducción de síntomas de trastornos tales como trastornos asociados a un número superior al normal de eosinófilos, tales como esofagitis eosinofílica en bebés y niños pequeños. Sin embargo, también pueden elegirse otros productos tales como bebidas y polvos (en forma de sobre) para niños mayores y adultos, como se describe en lo sucesivo.

En una realización adicional, la composición nutricional se selecciona entre el grupo que consiste en un producto de bebida, una bebida basada en aminoácidos, un producto de yogur, leche fermentada, un zumo de frutas, un polvo seco en formato de sobre o una barra de cereales. Estas composiciones nutricionales son adecuadas para administrar fenoles vegetales a los niños mayores y a adultos. Las composiciones nutricionales pueden enriquecerse con fenoles vegetales y tener una imagen creíble para proporcionar una composición nutricional funcional orientada a la salud para los consumidores.

Una necesidad particular de los productos para reducir síntomas de esofagitis eosinofílica puede estar en el entorno clínico, tal como en hospitales, clínicas y residencias de ancianos. Por lo tanto, en otra realización adicional, la composición nutricional es un alimento con fines médicos específicos tal como una composición nutricional para el cuidado de la salud para alimentación oral, y/o un producto nutricional para alimentación enteral o parenteral. En el último caso, solo se incluirán ingredientes que son adecuados para alimentación parenteral. El experto en la materia conoce los ingredientes que son adecuados para alimentación parenteral. En particular, una composición de alimentación parenteral contendrá los fenoles vegetales y la fibra dietética soluble en forma pura o sustancialmente pura (es decir, habitualmente no se proporciona en forma de extractos vegetales que solo están enriquecidos con el fenol vegetal), pero la composición también puede comprender otros ingredientes conocidos por ser adecuados para nutrición parenteral. Una ventaja adicional de la invención es que puede proporcionar fenol vegetal en una concentración local relativamente alta y bajos volúmenes de una composición nutricional médica y por lo tanto administrarse eficazmente a pacientes con tal necesidad.

Viscosidad

Si la composición nutricional es un líquido, tiene una viscosidad inferior a 150 mPa.s, preferentemente inferior a 100 mPa.s, más preferentemente inferior a 80 mPa.s, incluso más preferentemente inferior a 70 mPa.s. La viscosidad se determina en un reómetro rotacional usando una geometría de cono-placa a 20 °C con una tasa de cizalladura de 50 1/s.

5 Si la composición se proporciona como producto texturizado (pudin, etc.) listo para consumo para tomarse con una cuchara, es preferente una viscosidad de al menos 350 mPa.s, preferentemente superior a 750 mPa.s, más preferentemente entre 1000 y 4000 mPa.s.

10 Kits

15 Las composiciones anteriores también pueden proporcionarse en forma de kits. En estos kits, la totalidad o una parte de los ingredientes de las composiciones descritas anteriormente se proporciona en forma separada (es decir, no mezclada). Un kit de la invención puede comprender, por una parte, los fenoles vegetales y, por otra parte, todos los demás ingredientes (la fibra dietética soluble y los demás) de forma separada. Un kit de la invención puede comprender al menos dos o tres fenoles vegetales provistos en forma separada. En una realización alternativa, los kits pueden comprender cada uno de los ingredientes de la composición descrita anteriormente en forma separada.

20 Usos y métodos terapéuticos

La composición o el kit de la invención puede usarse en el tratamiento o prevención de trastornos o métodos para el tratamiento o prevención de trastornos asociados a un número superior al normal de eosinófilos en diversos tejidos. En particular, esto se refiere a la prevención o tratamiento de un trastorno gastrointestinal eosinofílico, alergias, en particular alergias alimentarias, o dermatitis atópica cutánea.

25 "Superior al normal" significa más de un 10 %, 20 %, 50 %, 100 % del número normal de eosinófilos encontrados en el tejido respectivo.

30 Un tratamiento da como resultado una reducción del número de eosinófilos, en particular, en el epitelio o mucosa, en particular, en el epitelio del esófago.

35 Una reducción en el número de eosinófilos se define como la reducción de eosinófilos que se encuentran en un campo de gran aumento de un microscopio en una biopsia de mucosa del esófago inferior a un valor de 10-20, particularmente 15 en un ser humano que padece esofagitis eosinofílica. De ese modo, una reducción en el sentido de la invención es una reducción significativa en comparación con un control positivo en modelos animales. Una reducción en el sentido de la invención puede ser una reducción a valores inferiores a 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o a 0 en un campo de gran aumento de un microscopio en una biopsia de un tejido, en particular, una biopsia de mucosa del esófago humano. Alternativamente, la reducción puede definirse por referencia al número de eosinófilos que un sujeto con un número superior al normal de eosinófilos en un tejido, por ejemplo, que padece esofagitis eosinofílica, tiene o espera tener si no se toma ninguna medida preventiva usando la composición de la invención. De ese modo, una reducción puede ser un porcentaje de reducción (de al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, o 100 %) por referencia al número de eosinófilos encontrado en un campo de gran aumento de un microscopio en una biopsia del respectivo tejido, por ejemplo biopsia de mucosa del esófago de un animal o ser humano que padece esofagitis eosinofílica. Alternativamente, una reducción en el sentido de la invención puede ser una reducción en números absolutos en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más de 20 por referencia al número de eosinófilos encontrados en un campo de gran aumento de un microscopio en una biopsia de mucosa del esófago humano de un ser humano que padece esofagitis eosinofílica. El valor de referencia puede estar en el intervalo de 10-20, o ser 15. La reducción puede observarse después de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 120 días de tratamiento.

50 Las composiciones y los kits pueden proporcionarse en una forma que sea adecuada para administración oral o tópica, y a continuación administrarse en consecuencia. La administración puede comenzar antes de que se produzcan síntomas en un sujeto, simultáneamente a la aparición de los síntomas o después de que se hayan mostrado los síntomas. La administración puede realizarse durante 1, 20, 30, 60, 120, 360 días o más. Si el sujeto es un ser humano, el sujeto al que se administra la composición puede tener una edad entre 4 meses y 6 años, entre 6 años y 18 años, o ser una persona adulta.

60 En una realización, la composición está destinada al consumo animal, preferentemente de un gato o un perro. Del mismo modo que en los seres humanos, puede observarse esofagitis eosinofílica en animales, en particular en animales domesticados y animales mantenidos como mascotas. De forma ventajosa, la presente invención proporciona un líquido que el dueño puede proporcionar a un animal de compañía.

65 La suma de los fenoles vegetales en la composición que se administra a un ser humano es una cantidad preferentemente en el intervalo de 3 mg/kg de peso corporal al día a 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 10 a 50 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, la composición proporciona aproximadamente de 25 mg a 10 g al día, de 50 mg a 10 g al día, preferentemente de 100 mg a 5 g al día, incluso más preferentemente de 300 mg a 1 g al día.

La suma de la fibra dietética soluble en la composición que se administra a un ser humano es preferentemente una cantidad igual a suministrar 1-40 g/día si se administrara como única fuente de nutrición o 0,25-10 g/servicio si se administrara como alimentación parcial.

5 Estas dosis preferentes permiten proporcionar, por una parte, suficientes fenoles vegetales y fibra dietética diaria a una persona pertinente al día para proporcionar el beneficio de salud esperado y, por otra parte, no administrar una sobredosis de fenoles vegetales y fibra para prevenir el riesgo de cualquier efecto tóxico o indeseable potencial al paciente.

#### Métodos de producción

10 Se proporciona un método para producir la composición descrita anteriormente y comprende proporcionar al menos uno de los fenoles vegetales descritos anteriormente, añadir la fibra dietética soluble, y añadir opcionalmente al menos un ingrediente adicional, por ejemplo, seleccionado entre el grupo que consiste en uno o más aminoácidos, grasa, o carbohidrato, añadir opcionalmente al menos un nutriente o micronutriente, añadir un vehículo y/o agua.

15 Los expertos en la materia entenderán que pueden combinar libremente todas las características de la presente invención desvelada en el presente documento. En particular, pueden combinarse características descritas para diferentes realizaciones de la presente invención. Son evidentes ventajas y características adicionales de la presente invención a partir de las figuras y los ejemplos.

#### 20 Ejemplos

##### EJEMPLO 1: EFECTO DE POLIFENOLES EN EL RECUENTO DE EOSINÓFILOS

25 Se sensibilizaron ratones Balb/c hembra de 5-8 semanas de edad por aplicación epicutánea de 200 µg de un extracto alérgico. Se afeitó una pequeña parte de la parte posterior del ratón. Se aseguró un parche de gasa estéril (1 x 1 cm) con el alérgeno a la piel con un apósito transparente biooclusivo 2461 (Johnson & Johnson) y una tirita. El parche permaneció en la piel durante un período de sensibilización de 7 días consecutivos hasta que se sintió o se eliminó el día 8 (día 8 al día 15). Los ratones se expusieron el día 36 a una estimulación intranasal (100 µg) en ratones anestesiados y los ratones se recogieron el día 38.

30 El extracto de antígeno de *Aspergillus fumigatus* se obtuvo de Greer Laboratories, Lenoir, NC y se diluyó a 2 mg/ml con solución salina normal (denominado A.f.).

35 La exposición intranasal al alérgeno se realizó con 100 µg de A.f. en un volumen total de 50 µl (25 µl por fosa nasal).

El efecto de los polifenoles del cacao y las fibras dietéticas solubles se sometió a ensayo usando un extracto de fenoles vegetales en el alimento de extracto de cacao.

40 Las dietas fueron las siguientes:

	Dieta base	Cantidad de fibra dietética soluble en la vida respectiva (p/p)	Cantidad de polifenoles de cacao en la dieta respectiva
Dieta regular	Kliba NAFAG dieta 3437	4,5 %	-
Dieta baja en fibra	Kliba NAFAG dieta 2122	0,6 %	-
Dieta alta en fibra	Kliba NAFAG dieta 3437	Pectina de cítrico al 30 % Classic CU 201	-
Dieta regular, extracto de cacao al 6 %	Kliba NAFAG dieta 2122	4,5 %	Extracto de cacao al 6 % (que comprende polifenoles al 45 %) adquirido en Monteloeder (España)
Dieta alta en fibra, extracto de cacao al 6 %	Kliba NAFAG dieta 3437	Pectina de cítrico al 30 % Classic CU 201	Extracto de cacao al 6 % (que comprende polifenoles al 45 %) adquirido en Monteloeder (España)

45 Los ratones se trataron de acuerdo con el protocolo contenido en la siguiente tabla:

	Número de ratones	Sensibilización epicutánea	Estimulaciones	Tratamiento
Grupo A	8	Solución salina 2x	A.f. 1x	Dieta regular D0 a D38
Grupo B	8	A.f. 2x	A.f. 1x	Dieta regular D0 a D38
Grupo C	8	A.f. 2x	A.f. 1x	Dieta baja en fibra D0 a D38
Grupo D	8	A.f. 2x	A.f. 1x	Dieta alta en fibra D0 a D38
Grupo E	8	A.f. 2x	A.f. 1x	Dieta regular D0 a D38
				Extracto de cacao al 6 % D28 a D38
Grupo F	8	A.f. 2x	A.f. 1x	Dieta alta en fibra D0 a D28
				Dieta alta en fibra, extracto de cacao al 6 % D28 a D38

5 Como se puede observar a partir de la Figura 1, la dieta baja en fibra no dio como resultado la reducción del número de mastocitos. Tanto la dieta alta en fibra como la dieta baja en fibra/extracto de cacao efectuaron una reducción sustancial del número de eosinófilos. Sorprendentemente, la administración combinada de dieta alta en fibra y extracto de cacao dio como resultado una reducción incluso más drástica del número de mastocitos.

#### EJEMPLO 2: ENSAYO CLÍNICO

10 Siete grupos de 20-30 sujetos de 1 a 60 años de edad que padecen EGID según indica la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alto aumento en una biopsia de mucosa obtenida durante esofagogastroduodenoscopia reciben una composición basada en aminoácidos VIVONEX® PEDIATRIC, una fórmula basada en alfa-aminoácidos o proteína vegetal que contiene además los extractos indicados en la Tabla posterior.

15 A dilución estándar, VIVONEX® PEDIATRIC es una fórmula de 0,8 kcal/ml que tiene en % de kcal: 12 % de proteínas (aminoácidos libres); 63 % de carbohidratos y 25 % de grasas. Una relación MCT:LCT de 70:30; una relación n6:n3 de 7,7:1; Osmolalidad (mOsm/kg de agua) de 360; agua libre al 89 %; cumple o excede el 100 % de DRI para proteínas y 25 vitaminas y minerales clave; glutamina suplementaria: 3,0 g/l; L-arginina suplementaria: 2,0 g/l. La fórmula de proteína vegetal puede incluir la distribución de macronutrientes que se ha descrito anteriormente: 0,5-3 kcal/ml, 20 10-40 % de energía de proteínas, 10-60 % de energía de carbohidratos y 20-80 % de energía de grasa.

20 La composición para el grupo B contiene extracto de cacao que contiene un 6 % de polifenoles (elaborado a partir de extracto de cacao al 45 % en polifenoles de Monteloeder, España). Este extracto de cacao de Monteloeder contiene un 1,0 % de catequina, un 9,0 % de epicatequina, un 1,0 % de procianidina B1, un 4,0 % de procianidina B2, un 30 % de monómeros a decámeros de otras procianidinas). La composición del grupo C comprende pectina de cítrico al 30 % 25 Classic CU 201, Herbstreith. La composición para el grupo D comprende tanto el extracto de cacao como la pectina de cítrico en las cantidades indicadas anteriormente.

	Número de sujetos	Agente(s)
Grupo A	15	Agua
Grupo B	15	Extracto de cacao al 6 %
Grupo C	15	Pectina al 30 %
Grupo D	15	Extracto de cacao al 6 % Pectina al 30 %

30 Los sujetos reciben los extractos en tal cantidad que se administran diariamente 500 mg del polifenol o polifenoles respectivos. El número de eosinófilos se determina como el número de eosinófilos visibles en campo de gran aumento de una biopsia de mucosa obtenida durante esofagogastroduodenoscopia en los días 15 y 30 después del inicio del estudio. En el estudio, también se observan síntomas asociados conocidos tales como dificultad para tragar, impactación de comida, y acidez estomacal.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un polifenol de cacao y al menos una fibra dietética soluble para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos en un tejido, en donde el trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos en un tejido es un trastorno gastrointestinal eosinofílico, una alergia, en particular una alergia alimentaria, un síndrome gastrointestinal, alergia asociada a aeroalérgenos incluyendo asma y rinitis alérgica, inflamación alérgica pulmonar o dermatitis atópica cutánea.
- 10 2. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno gastrointestinal eosinofílico está causado por una alergia alimentaria o aeroalérgenos.
- 15 3. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de eosinófilos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno gastrointestinal eosinofílico es esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, o colitis eosinofílica; en donde el trastorno gastrointestinal eosinofílico es preferentemente esofagitis eosinofílica.
- 20 4. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fibra dietética soluble es pectina, beta-glucano, inulina, fructo o galactooligosacáridos, pectina, ácidos alginicos, fructanos de tipo inulina, rafinosa, xilosa, polidextrosa, lactulosa, goma arábica, goma guar, oligosacáridos procedentes de la leche, fibra hidrolizada, preferentemente pectina, más preferentemente pectina de cítrico.
- 25 5. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende de un 2 a un 80 %, de un 10 % a un 60 % (p/p), de un 20 % a un 40 % (p/p), o de un 25 % a un 35 % (p/p) de fibra dietética fermentable.
- 30 6. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una fuente de proteína, seleccionándose opcionalmente dicha fuente de proteína entre el grupo que consiste en proteína hipoalérgica y/o aminoácidos libres; seleccionándose opcionalmente la proteína hipoalérgica entre el grupo de una proteína vegetal intacta, proteína hidrolizada parcialmente o extensamente.
- 35 7. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los polifenoles de cacao son procianidina o/y epicatequina.
- 40 8. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de eosinófilos de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la procianidina se selecciona entre el grupo que consiste en procianidina B1, procianidina B2, una procianidina que no es procianidina B1 o B2, uno o más multímeros de procianidina B1, procianidina B2 o dichas procianidinas que no son B1 o B2, siendo dicho multímero cualquiera de un dímero a un decámero; o una combinación de dichas procianidinas.
- 45 9. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende de un 0,01 % a un 0,5 %, o de un 0,02 % a un 0,1 %, o de un 0,04 % a un 0,07 % (p/p) de procianidina B1 o multímeros de dicha procianidina.
- 50 10. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende de un 0,01 % a un 1,0 %, o de un 0,1 % a un 0,9 %, o de un 0,2 % a un 0,3 % (p/p) de procianidina B2 o multímeros de dicha procianidina.
- 55 11. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende de un 0,5 % a un 10 %, o de un 1 % a un 5 %, o de un 1,5 % a un 2 % (p/p) de procianidinas que no son procianidina B1 o B2 o multímeros de dichas procianidinas.
- 60 12. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende de un 0,01 % a un 0,5 %, o de un 0,02 % a un 0,1 %, o de un 0,04 % a un 0,07 % (p/p) de epicatequina.
- 65 13. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los polifenoles de cacao están comprendidos en un extracto vegetal o un concentrado.

14. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición es para administrarse por vía oral, tópica-oral, o en forma de una pulverización.

5  
15. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición es para administrarse a un ser humano o un animal doméstico, en particular un gato o un perro, en donde el ser humano es opcionalmente un infante desde el nacimiento hasta un año de edad, un niño joven con una edad entre un año y seis años, un niño mayor con una edad de 6 a 18 años, o una persona adulta.

10  
16. Composición para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno asociado a un número superior al normal de granulocitos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una composición nutricional, un suplemento nutricional oral provisto como única fuente de nutrición o como nutrición parcial, nutrición completa o incompleta o un producto farmacéutico, en donde dicha composición nutricional, opcionalmente

- 15  
20  
25
- a. se selecciona entre el grupo que consiste en una composición de alimentación para infantes, una bebida o fórmula basada en aminoácidos, una fórmula de continuación, una leche de crecimiento, un cereal para infantes, o una composición nutricional para bebés,
  - b. se selecciona entre el grupo que consiste en un producto de bebida, un producto de yogur, un producto de pudin, leche fermentada, un zumo de frutas, barra, *mousse*, refrigerio, patatas fritas, comida, o reemplazo de comida,
  - c. es una composición nutricional para el cuidado de la salud para alimentación oral, un producto nutricional para alimentación enteral o un producto para alimentación parenteral.

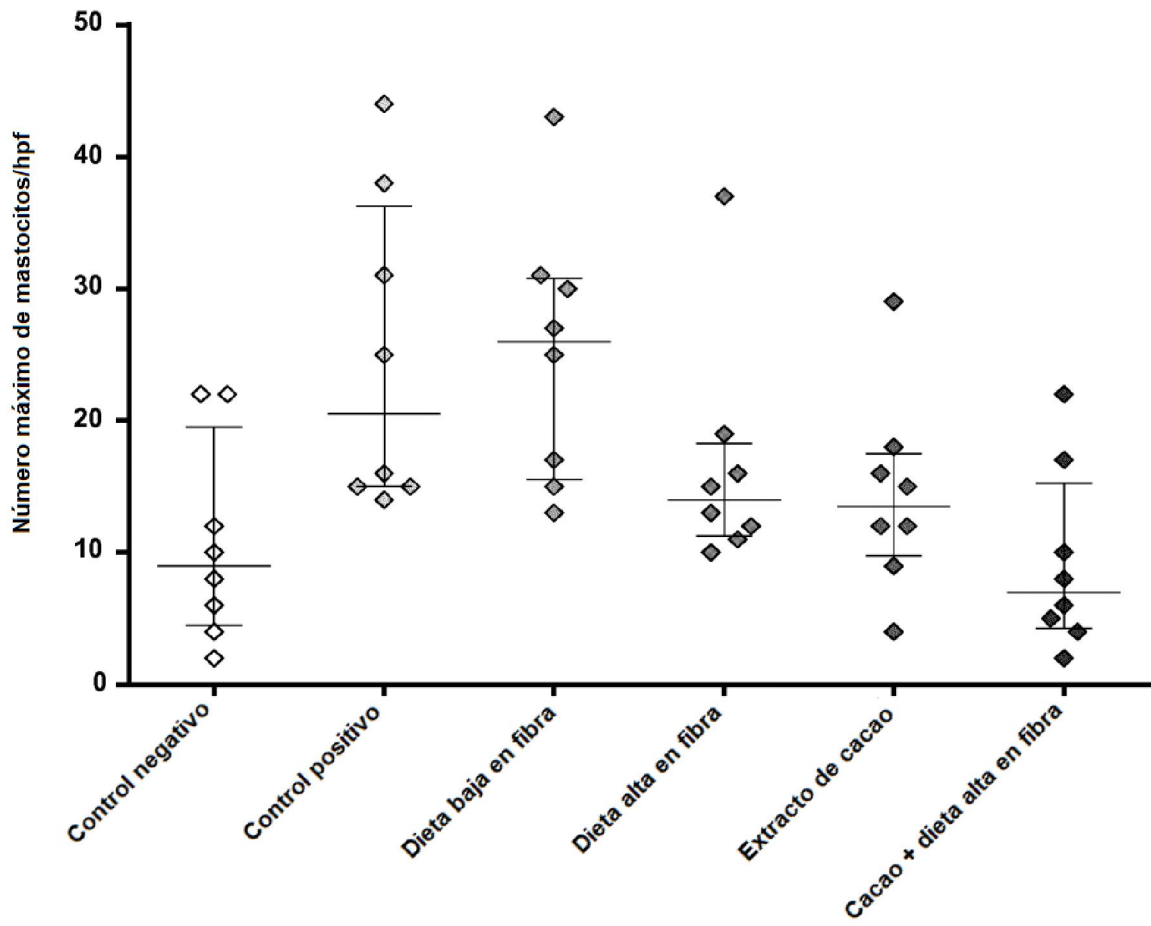


Figura 1