(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 981 377**

(51) Int. Cl.:

***A61K 35/747*** (2015.01)
***A61K 31/702*** (2006.01)
***A61K 31/718*** (2006.01)
***A61K 45/06*** (2006.01)
***A23L 33/125*** (2006.01)
***A23L 33/135*** (2006.01)
***A61P 31/04*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2018 PCT/IB2018/057720**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2019 WO19069266**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2018 E 18864783 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3691665**

(54) Título: **Una composición farmacéutica que comprende un probiótico y un prebiótico para prevenir la adquisición de o tratar infecciones resistentes a fármacos**

(30) Prioridad:

**04.10.2017 IN 201731035103**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**08.10.2024**

(73) Titular/es:

**CHR. HANSEN A/S (100.0%)**
**Boege Allé 10-12**
**2970 Hoersholm, DK**

(72) Inventor/es:

**MISRA, PRAVAS RANJAN**

(74) Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

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

Una composición farmacéutica que comprende un probiótico y un prebiótico para prevenir la adquisición de o tratar infecciones resistentes a fármacos

### Campo

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un probiótico y un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar síntomas asociados con infecciones por bacterias que contienen beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos. Más en particular, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende al menos una especie(s) de *Lactobacillus* como un probiótico y al menos un oligosacárido como un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar síntomas asociados con infecciones por bacterias que contienen beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos.

### Antecedentes

La descripción de antecedentes incluye información que puede ser útil en entender la presente invención. No es una admisión de que alguna de la información proporcionada en el presente documento sea estado de la técnica o relevante para la invención actualmente reivindicada, o que alguna publicación específica o implícitamente referenciada sea estado de la técnica.

Una infección es la colonización dañina de un organismo huésped por especies exógenas. Con frecuencia, el organismo que infecta intenta utilizar los recursos del huésped para fomentar su propia multiplicación. De esta manera, el organismo que infecta, o patógeno, puede interferir con el funcionamiento normal del huésped y puede producir más trastornos relacionados con la infección que pueden tener una gravedad variable y que pueden llevar en el peor caso a la muerte. La infección bacteriana se puede tratar mediante antibióticos apropiados. Sin embargo, la selección de una medicación apropiada requiere definir el tipo de infección que se va a tratar. Tomar los antibióticos erróneos en un error para tratar una infección no vírica específica no tratará la infección e incluso puede ser perjudicial. Además, un uso extenso de antibióticos podría contribuir a la generación de especies infecciosas resistentes a antibióticos. Un medio de prevenir la propagación rápida de patógenos resistentes a fármacos en humanos es reducir significativamente el uso de antibióticos. Sin embargo, antes de que el uso de antibióticos profiláctico se interrumpa por completo debe estar disponible una alternativa antimicrobiana adecuada.

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública mundial serio y está en aumento. Mientras la gestión de antibióticos está solo empezando a instituirse a un puñado de centros médicos gubernamentales principales, el uso indiscriminado de antibióticos sigue en áreas tanto urbanas, así como rurales. Los organismos gram negativos resistentes, en particular organismos productores de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), son de preocupación clínica creciente en países desarrollados. Las BLEE se encuentran predominantemente en *Enterobacteriaceae* (Bradford PA: Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Micro Rev. 2001, 14(4):933-951) siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* los dos organismos más comunes que albergan los genes que codifican BLEE: SHV, TEM y CTX-M. Estos genes llevados por plásmidos confieren la capacidad para hidrolizar cefalosporinas y monobactámicos de espectro extendido (Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new β-lactamases. *N Eng J Med.* 2005, 352:380-391). Ciertos organismos BLEE también han adquirido corresistencia a otros antibióticos, incluyendo fluoroquinolonas, aminoglucósidos (Isendahl et al, Fecal carriage of ESBL-producing E. coli and K. pneumonia in children in Guinea-Bissau: A hospital-based cross-sectional study. PLoS One. 2010, 7(12) e51981; Guimaraes et al, Genetic detection of extended-spectrum β-lactamase-containing Escherichia coli isolates and vancomycin-resistant Enterococci in fecal samples of healthy children. Microb Drug Res. 2009, 15(3):211-216; Lautenbach et al Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia. Clin Infect Dis. 2001, 33:1288-1294; Ben-Ami et al, A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis. 2009, 49:682-90) y recientemente también a carbapenémicos (Yong et al Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009, 53:5046-3054; Pitout et al The latest threat in the war on antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2010, 10:578-9; Kamarasamy et al Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010, 10:597-602; Price et al Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. 2013, 13:185-96), que son el pilar en el tratamiento de infecciones causadas por organismos productores de BLEE.

Ha habido informes de la India de una subida en cepas gram negativas productoras de BLEE en hospitales de cuidado terciario (Lal et al, Occurrence of TEM & SHV gene in extended spectrum β-lactamases (ESBLs) producing Klebsiella sp. isolated from a tertiary care hospital. Indian J Med Res. 2007, 125:173-178; Jemima et al Multiplex PCR for blaCTX-M & blaSHV in the extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing Gram-negative isolates. Indian J Med Res. 2008, 128:313-317) incluyendo brotes en unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN) (Jain *et al,* Prevalence of

extended-spectrum b-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicaemic neonates in a tertiary care hospital. J Med Microbiol. 2003, 52: 421-425; Cartelle *et al,* Risk factors for colonization and infection in a hospital outbreak caused by a strain of Klebsiella pneumoniae with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins. J Clin Microbiol. 2004, 42:4242-4249; Lebessi *et al,* Extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumonia in a neonatal intensive care unit in the high-prevalence area of Athens, Greece. J Clin Microbiol. 2002, 40:99-804; Royle *et al,* Outbreak of extended spectrum beta lactamase producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999, 80:F64-8; Venezia *et al,* Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis. 1995, 21:915-23; Jiang *et al,* Detection of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Ag Chemother. 2006, 50:2990-2995, Chandel *et al,* Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in India in rural and urban settings. J Medical Micro. 2011, 60:500-507). La situación se considera peor cuando se ven artículos de tal resistencia en bacterias comensales en individuos sanos (Pallecchi *et al,* Detection of CTX-M-type β-lactamase genes in fecal Escherichia coli isolates from healthy children in Bolivia and Peru. Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(12): 4556-4561, Kothari *et al,* Community acquisition of β-lactamase producing Enterobateriaceae in neonatal gut. BMC Microbiology. 2013, 13:136-141, Rahman *et al,* High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing Enterobacteriacae among healthy individuals. J Investig Med. 2011, 59:1284-1286; Luvsansharav *et al,* Prevalence of risk factors associated with fecal carriage of CTX-M β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. J Antimicrob Chemother. 2012, 67:1769-1774). Aunque los estudios hospitalarios muestran un alto grado de adquisición y transferencia de BLEE a otros pacientes, hay una escasez de datos sobre la carga de BLEE en el marco de la comunidad en general, y específicamente en India. Los probióticos son bacterias que fomentan la salud que se han examinado como una alternativa o suplemento a terapias de antibióticos (Saavedra JM, Clinical applications of probiotic agents. Am J Clin Nutr. 2001, 73:1147S-1151S). Un estudio reciente en ratones demostró el potencial beneficio de los probióticos contra infecciones debidas a *S. typhimurium* DT104 resistente a fármacos (Asahara *et al,* Protective effect of Lactobacillus casei strain Shirota against lethal infection with multi-drug resistant Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 in mice. J Appl Microbiol. 2011, 110:163-73). En seres humanos, se ha mostrado que el consumo de queso que contiene probióticos durante el tratamiento con amoxicilina-clavulanato reducía la aparición de enterococos resistentes a fármacos en heces (Bertrand *et al,* Effect of cheese consumption on emergence of antimicrobial resistance in the intestinal microflora induced by a short course of amoxicillin-clavulanic acid. J Appl Microbiol. 2007, 102:1052-9). Por lo que saben los inventores de la presente divulgación, tal actividad de probióticos no se ha descrito en neonatos y lactantes pequeños.

La leche humana en general es un alimento de elección para neonatos y recién nacidos a término debido a su composición nutricional y beneficios inmunológicos. El valor nutricional de la leche donante cruda o convencionalmente procesada, sin embargo, varía y en la mayoría de los casos, no es suficiente para cumplir las necesidades de los neonatos y lactantes. En el pasado reciente, ciertas cepas de bacterias han atraído considerable atención porque se ha encontrado que muestran propiedades valiosas para el hombre si se ingieren. En particular, se ha encontrado que cepas específicas de los géneros *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* son capaces de colonizar la mucosa intestinal, reducir la capacidad de bacterias patógenas de adherirse al epitelio intestinal, tener efectos inmunomoduladores y ayudar en el mantenimiento del bienestar. Tales bacterias se llaman probióticos. Los prebióticos son azúcares que ayudan a las bacterias probióticas a crecer mejor en el intestino. Sin embargo, no se ha mostrado que los prebióticos mismos tengan tal efecto solos.

Hay una necesidad continua en la técnica para desarrollar composiciones farmacéuticas más nuevas y eficaces para neonatos, lactantes, niños y adultos para tratar infecciones por bacterias que contienen beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos. También se siente la necesidad de composiciones que también proporcionen otros beneficios tal como fomentar la maduración del intestino, aumentar la salud del intestino, aumentar la protección después en la vida, fomentar la maduración del sistema inmunitario, contribuir al apoyo de las defensas naturales, y aumentar el bienestar del intestino mientras se reduce el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos.

**Objetos**

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica que incluye una combinación de un prebiótico y un probiótico.

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar una composición farmacéutica que encuentre utilidad en la prevención de la adquisición de y/o el tratamiento de infecciones por bacterias que contienen beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos.

Es otro objeto de la presente divulgación proporcionar una composición farmacéutica que fomente la maduración del intestino y aumente la salud del intestino y la protección después en la vida de neonatos y lactantes.

Es aun otro objeto de la presente divulgación proporcionar una composición farmacéutica que fomente la maduración del sistema inmunitario y contribuya al apoyo de las defensas naturales para aumentar el bienestar del intestino y reduzca en tiempo de llanto, calambres y/o cólicos en neonatos y lactantes.

Otros objetos de la presente divulgación serán aparentes de la descripción de la invención en el presente documento posteriormente.

**Compendio**

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que incluye un probiótico y un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar los síntomas asociados con infecciones causadas por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos. Más en particular, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende al menos una especie(s) de *Lactobacillus* como un probiótico y al menos un oligosacárido como un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar síntomas asociados con infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir la adquisición de o para aliviar síntomas asociados con una infección causada por un organismo productor beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un sujeto, la composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un probiótico y una cantidad eficaz de un prebiótico.

En una forma de realización, el probiótico comprende al menos una especie(s) de *Lactobacillus*. En una forma de realización, el prebiótico comprende al menos un oligosacárido. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano. En una forma de realización, el organismo productor beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) comprende bacterias gram negativas productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En una forma de realización, el probiótico comprende *Lactobacillus plantarum*. En la invención el probiótico comprende *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido se selecciona del grupo que comprende (a) un fructooligosacárido (FOS), (b) una pectina o un polisacárido péctico, (c) un manano, (d) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano o un galactano, y (e) mezclas de los mismos. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido comprende el fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición se administra por cualquiera de una ruta oral de administración y una ruta parental de administración. En una forma de realización, la composición comprende 1-10 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y 100-500 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición comprende 1-5 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y 150-350 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de prevenir la adquisición de o aliviar síntomas asociados con una infección causada por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un sujeto en necesidad de ello, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un probiótico y una cantidad eficaz de un prebiótico. En una forma de realización, la administración comprende administración oral o parenteral de dicho probiótico y dicho prebiótico. En una forma de realización, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico y la cantidad eficaz del prebiótico. En una forma de realización, la composición además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, administrar comprende la administración simultánea, secuencial o intermitente de la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico y la cantidad eficaz del prebiótico. En una forma de realización, el probiótico comprende al menos una especie de *Lactobacillus*. En una forma de realización, el prebiótico comprende al menos un oligosacárido. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido se selecciona del grupo que comprende (a) un fructooligosacárido (FOS), (b) una pectina o un polisacárido péctico, (c) un manano, (d) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano o un galactano, y (e) mezclas de los mismos. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico comprende 1-10 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, la cantidad eficaz del prebiótico comprende 100-500 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico comprende 1-5 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, la cantidad eficaz del prebiótico comprende 150-350 mg del fructooligosacárido.

En una forma de realización, dicho prebiótico se selecciona de un grupo que consiste en (a) un oligosacárido, (b) un fructooligosacárido ("FOS"), tal como un fructooligosacárido de soja, inulina o fibra de banana, (c) una pectina o un polisacárido péctico, (d) un manano, tal como goma guar, goma garrofín, konjac, o goma xantana, (e) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano y un galactano, tal como arabinogalactano de alerce, y (f) mezclas de los mismos.

Las composiciones de la presente divulgación proporcionan una infinidad de beneficios de salud incluyendo, pero no limitados a, fomentar la maduración del intestino, fomentar la maduración del sistema nervioso del intestino, aumentar la salud del intestino, aumentar la protección después en la vida, fomentar la maduración del sistema inmunitario, contribuir al apoyo de las defensas naturales, contribuir a apoyar el crecimiento, y aumentar el bienestar del intestino, mientras se reduce el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos, cumpliendo al menos parcialmente los requisitos nutricionales de neonatos y lactantes.

**Descripción detallada**

Las formas de realización en el presente documento y las varias características y detalles ventajosos de las mismas se explican más completamente con referencia a las formas de realización no limitantes que se ilustran en las figuras acompañantes y detalladas en la siguiente descripción. Las descripciones de componentes y técnicas de procesamiento bien conocidos se omiten para no oscurecer innecesariamente las formas de realización en el presente documento. Los ejemplos usados en el presente documento se pretenden solamente para facilitar un entendimiento de maneras en que las formas de realización en el presente documento se pueden practicar y para permitir además a los expertos en la materia practicar las formas de realización en el presente documento. Según esto, los ejemplos no se deben interpretar como que limitan el ámbito de las formas de realización en el presente documento.

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un probiótico y un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar los síntomas asociados con infecciones causadas por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos. Más en particular, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende al menos una especie(s) de *Lactobacillus* como un probiótico y al menos un oligosacárido como un prebiótico para prevenir la adquisición de y/o aliviar síntomas asociados con infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en mamíferos.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir la adquisición de o para aliviar síntomas asociados con una infección causada por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un sujeto, la composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un probiótico y una cantidad eficaz de un prebiótico.

En una forma de realización, el probiótico comprende al menos una especie de *Lactobacillus*. En una forma de realización, el prebiótico comprende al menos un oligosacárido. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano. En una forma de realización, el organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) comprende bacterias gram negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En una forma de realización, el probiótico comprende *Lactobacillus plantarum*. En la invención el probiótico comprende *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido se selecciona de un grupo que comprende (a) un fructooligosacárido (FOS), (b) una pectina o un polisacárido péctico, (c) un manano, (d) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano o un galactano, y (e) mezclas de los mismos. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido comprende el fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición se administra por cualquiera de una ruta oral de administración y una ruta parental de administración. En una forma de realización, la composición comprende 1-10 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y 100-500 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición comprende 1-5 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y 150-350 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la composición además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de prevenir la adquisición de o aliviar síntomas asociados con una infección causada por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un sujeto en necesidad de ello, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un probiótico y una cantidad eficaz de un prebiótico. En una forma de realización, la administración comprende administración oral o parenteral de dicho probiótico y dicho prebiótico. En una forma de realización, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico y la cantidad eficaz del prebiótico. En una forma de realización, la composición además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, administrar comprende la administración simultánea, secuencial o intermitente de la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico y la cantidad eficaz del prebiótico. En una forma de realización, el probiótico comprende al menos una especie de *Lactobacillus*. En una forma de realización, el prebiótico comprende al menos un oligosacárido. En una forma de realización, el al menos un oligosacárido se selecciona de un grupo que comprende (a) un fructooligosacárido (FOS), (b) una pectina o un polisacárido péctico, (c) un manano, (d) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano o un galactano, y (e) mezclas de los mismos. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico comprende 1-10 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, la cantidad eficaz del prebiótico comprende 100-500 mg del fructooligosacárido. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico comprende 1-5 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195. En una forma de realización, la cantidad eficaz del prebiótico comprende 150-350 mg del fructooligosacárido.

En una forma de realización, dicho prebiótico se selecciona de un grupo que consiste en (a) un oligosacárido, (b) un fructooligosacárido (“FOS”), tal como un fructooligosacárido de soja, inulina o fibra de banana, (c) una pectina o un polisacárido péctico, (d) un manano, tal como goma guar, goma garrofín, konjac, o goma xantana, (e) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano y un galactano, tal como arabinogalactano de alerce, y (f) mezclas de los mismos.

Las composiciones de la presente divulgación proporcionan una infinidad de beneficios de salud incluyendo, pero no limitados a, fomentar la maduración del intestino, fomentar la maduración del sistema nervioso del intestino, aumentar la salud del intestino, aumentar la protección después en la vida, fomentar la maduración del sistema inmunitario,

contribuir al apoyo de las defensas naturales, contribuir a apoyar el crecimiento, y aumentar el bienestar del intestino, mientras se reduce el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos, cumpliendo al menos parcialmente los requisitos nutricionales de neonatos y lactantes.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a niños de edad entre 1 a 5 años y adultos para la prevención y el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "probiótico" se refiere a microorganismos que forman al menos una parte del monocultivo de flora transitorio o endógeno, y/o un cultivo mixto de microorganismos vivos o muertos, esporas, fracciones de los mismos, o productos metabólicos de los mismos que muestran un efecto profiláctico y/o terapéutico beneficioso en el organismo huésped. Los probióticos son bacterias beneficiosas que se pueden encontrar en varios alimentos, o en formas de suplementos dietéticos.

Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que pueden estimular el crecimiento de crecimiento bacteriano intestinal. Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención incluyen uno o más prebióticos en combinación con uno o más probióticos. En ciertas formas de realización, estos uno o más prebióticos incluyen, por ejemplo, y sin limitación, hidratos de carbono u oligosacáridos y polisacáridos, más preferiblemente oligofructosa. Las fuentes de oligosacáridos pueden incluir frutas, legumbres, y granos enteros.

Los fructooligosacáridos (FOS) son polisacáridos de cadena larga compuestos principalmente de monosacáridos de fructosa unidos por enlaces 1-β-D-fructofuranosilo. Tras la ingestión, los fructooligosacáridos son solo parcialmente hidrolizados según pasan a través de la boca, el estómago y el intestino delgado. En el intestino grueso, se convierten en alimento para ciertos probióticos, y se metabolizan a ácidos grasos de cadena corta, principalmente ácidos acético, propiónico, butírico y láctico. Como consecuencia de esta fermentación, se produce una considerable cantidad de masa bacteriana. Esto produce números aumentados de probiótico, un pH intestinal disminuido, y se cree que inhibe patógenos. Una disminución del pH aumentará la solubilidad de calcio y otros minerales y puede aumentar la absorción de calcio y magnesio. Los fructooligosacáridos ilustrativos incluyen inulina, fibra de banana, y fructooligosacáridos de soja, y se encuentran en miel, cerveza, cebolla, espárrago, cebolleta china, azúcar de arce, avena, y tupinambo.

Los ejemplos de microorganismos probióticos pueden incluir, pero no está limitados a *Lactobacillus plantarum Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus alimentarius, Lactobacillus casei subsp. casei, Lactobacillus casei Shirota, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus delbruckii subsp. lactis, Lactobacil-2Q lus farciminus, Lactobacillus gasseri,* y *Lactobacillus helveticus.* En una de las formas de realización preferidas de la presente invención, el probiótico es *Lactobacillus plantarum*. El presente probiótico incluye una cepa de *Lactobacillus plantarum* ATCC 202195.

El crecimiento de varias especies de *Lactobacillus* para formar cultivos celulares, pastas celulares y preparaciones de esporas es en general bien conocido en la técnica. Los métodos de cultivo y preparativos para *Lactobacillus plantarum* se pueden utilizar fácilmente y/o modificar para crecimiento y preparación de otras bacterias productoras de ácido (láctico).

*Lactobacillus plantarum* se puede utilizar como un modelo para varias otras especies de bacterias probióticas productoras de ácido (por ejemplo, ácido láctico).

El término "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento se puede interpretar como, pero no limitado a, una composición nutricional, una composición nutracéutica, un suplemento nutricional o un producto farmacéutico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa esa cantidad de ingrediente activo (es decir, probiótico o prebiótico o combinación de los mismos) que provoca la respuesta biológica o médica en un sujeto que incluye al menos prevención parcial o tratamiento de los síntomas de la enfermedad que se trata o previene.

El término "cantidad eficaz de prebiótico" está reconocido en la técnica y se usa en el presente documento para indicar esa cantidad de prebiótico que apoya el crecimiento y/o mantenimiento del probiótico que se administra al sujeto, de modo que el mismo junto con el probiótico provoca la respuesta biológica o médica deseada.

Como se usa en el presente documento, el término "WP" se refiere a un polvo humectable, que puede ser una formulación en polvo que se va a aplicar como una suspensión después de la dispersión en agua.

Como se usa en el presente documento, el término "SE" se refiere a suspoemulsión que es una formulación heterogénea fluida que consiste en ingredientes activos en forma de partículas sólidas y glóbulos finos en fase acuosa continua.

Como se usa en el presente documento, “WG” o “WDG” se refiere a gránulos dispersables en agua que se pueden definir en el presente documento como una formulación que consiste en gránulos que se van a aplicar después de disgregación y dispersión en un líquido soporte adecuado.

Como se usa en el presente documento, “SC” se refiere a concentrados de suspensión que se define en el presente documento como una suspensión estable en un fluido habitualmente destinado para dilución con agua u otro líquido portador antes del uso.

Como se usa en el presente documento, “WP” se refiere a un polvo humectable, que puede ser una formulación en polvo que se va a aplicar como una suspensión después de dispersión en agua u otro líquido portador.

Como se usa en el presente documento, “EC” se refiere a un concentrado emulsionable, que puede ser una formulación homogénea líquida que se va a aplicar como una emulsión después de dilución en agua u otro líquido portador.

Como se usa en el presente documento, “SE” se refiere a suspoemulsión que es una formulación que contiene ingredientes activos tanto sólidos como líquidos en una fase acuosa u otro líquido portador.

Como se usa en el presente documento, “ZC” se refiere a una formulación mixta estable de suspensión de cápsula y concentrados de suspensión, en líquido, normalmente destinada para dilución con agua u otro líquido portador antes del uso.

Mediante “fomentar la maduración del intestino” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) maduración del aparato digestivo, incluyendo el sistema nervioso y el sistema inmunitario relacionados.

Mediante “aumentar la salud del intestino” o mediante fomentar “el bienestar del intestino” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) beneficios seleccionados de contribuir a equilibrar mejor la flora intestinal, reducir la permeabilidad del intestino, reducir los calambres, reducir los cólicos, aumentar la absorción intestinal o selectividad de absorción.

Mediante “aumentar la protección después en la vida” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) reducir el riesgo de infecciones y/o alergias posteriormente en la vida. El efecto a largo plazo de los probióticos (por ejemplo, para la protección contra infecciones o protección contra enfermedades atópicas).

Mediante “fomentar la maduración del sistema inmunitario” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) crecimiento y desarrollo del sistema inmunitario.

Mediante “contribuir al apoyo de defensas naturales” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) mejorar el sistema inmunitario, luchar contra infección, aumentar la maduración del sistema inmunitario.

Mediante “contribuir a apoyar el crecimiento” se quiere decir en particular (pero no exclusivamente) permitir que el crecimiento del lactante o niño sea tan cercano como sea posible a la curva de crecimiento ideal.

Las frases “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” como se usan en el presente documento se refieren a modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, tal como inyecciones, e incluye inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intrapleural, intravascular, intrapericárdica, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal, pero no está limitado a las mismas.

La frase “farmacéuticamente aceptable” está reconocida en la técnica. En ciertas formas de realización, el término incluye composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas posológicas que son, dentro del ámbito del juicio médico racional, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de mamíferos, seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional con una razón riesgo/beneficio razonable.

El término “tratar” o “tratamiento” está reconocido en la técnica e incluye prevenir que se produzca una enfermedad, trastorno o afección en un ser humano o un animal, que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no ha sido diagnosticado como que la tiene; inhibir la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, impidiendo su evolución; y aliviar la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, produciendo regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección. Tratar la enfermedad o afección incluye mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o afección particular, incluso si la patofisiología subyacente no está afectada, se entiende bien en la técnica, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa el inicio de, síntomas de una afección médica en un sujeto relativo a un sujeto que no recibe tal composición. El término tratamiento “profiláctico o terapéutico” está reconocido en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección indeseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado indeseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al huésped

frente a desarrollar la afección indeseada, mientras si la administración después de la manifestación de la afección indeseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección indeseada existente o efectos secundarios de la misma).

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica, e incluye, por ejemplo, materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como un relleno, diluyente, solvente o material encapsulante líquido o sólido implicado en portar o transportar cualquier composición objeto, de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada soporte debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una composición objeto y no lesivo para el paciente. En ciertas formas de realización, un soporte farmacéuticamente aceptable es no pirógeno. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tal como almidón de maíz y fécula de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; (12) ésteres, tal como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para uso en aliviar síntomas asociados con infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en neonatos y lactantes (niños en el grupo de edad de 1 mes a 59 meses). Preferiblemente, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de un probiótico y un prebiótico para tratar infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos en neonatos y lactantes. En conjunto, estos beneficios de salud incluyen fomentar la maduración del intestino, fomentar la maduración del sistema nerviosos del intestino, aumentar la salud del intestino, aumentar la protección después en la vida, fomentar la maduración del sistema inmunitario, contribuir al apoyo de las defensas naturales, contribuir a apoyar el crecimiento, aumentar el bienestar del intestino, reducir el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos, cumplir al menos parcialmente los requisitos nutricionales de dicho lactante.

Según una forma de realización preferida de la presente divulgación, dicho prebiótico comprende uno o más de los siguientes: (a) un oligosacárido, (b) un fructooligosacárido ("FOS"), tal como un fructooligosacárido de soja, inulina o fibra de banana, (c) una pectina o un polisacárido péctico, (d) un manano, tal como goma guar, goma garrofín, konjac, o goma xantana, (e) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano y un galactano, tal como arabinogalactano de alerce, y (f) mezclas de los mismos.

Según una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación se puede administrar en forma posológica oral sólida, semisólida o líquida. En una forma de realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica puede estar en forma de emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, y supositorio. En otra forma de realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica puede estar en forma de gránulos dispersables en agua (WG), concentrados de suspensión (SC), polvos humectables (WP), concentrados emulsionables (EC), gránulos, gel suspoemulsiones (SE), formulación mixta de suspensión de cápsula y concentrados de suspensión (ZC) y similares, y preferiblemente gránulos dispersables en agua (WG), suspoemulsiones (SE) y formulación mixta de suspensión de cápsula y concentrados de suspensión (ZC).

En una forma de realización, la formulación farmacéutica de la presente divulgación se puede secar. El secado puede incluir secado por rociado, secado en lecho fluido, o liofilización. En una forma de realización preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención está en una forma posológica administrada por vía oral de polvo o gránulo para bolsita, líquido, solución, suspensión, emulsión o jarabe. En otra forma de realización, la formulación farmacéutica puede incluir al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, diluyentes, agentes espesantes, solventes, agentes de recubrimiento, agentes de dispersión, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agente antiespuma y estabilizantes. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

El relleno farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que comprende lactosa, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, maltosa, fructosa, dextrosa, maltodextrina, y similares. El aglutinante farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que comprende almidones, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, derivados de celulosa, gelatina, povidona, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio, alcoholes, agua y similares. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar del grupo que comprende carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa silicificada microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa dihidrato, lactosa trihidrato, manitol sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa maltodextrina, maltitol, y similares. El edulcorante farmacéuticamente aceptable se

puede seleccionar del grupo que comprende alitamo, acesulfamo potásico, aspartamo, D-triptófano, dextrosa, eritritol, fructosa, galactosa, glicerol, glicirricina, glucosa, isomalt, xilitol, xilosa, lactitol, lactosa, levulosa, maltitol, maltodextrina, maltol, maltosa, manitol, jarabe de maíz, neohesperidina dihidrocalcona, neotamo, sacarina, siclamato, sorbitol, sucralosa, sacarosa, tagatosa, taumatina, trehalosa, y similares. El agente saborizante farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que comprende aceites saborizantes naturales, anetol, ácido acético, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido láctico, limón, linalool, ácido málico, mentol, eucaliptol, naranja, ácido cítrico, cinamona, ácido tartárico, timol, vainilla, fresa, y similares. El conservante farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que comprende parabenos, fenol, clorocresol, ésteres alquílicos del ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y sales del mismo, ácido bórico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, ácido sórbico y sales del mismo, conservantes neutros, conservantes de mercurio, compuestos cuaternarios, y similares.

En aun otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por la ruta parenteral tal como administración intravenosa. En una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir 1-10 mil millones de cuentas de células de un probiótico y 100-500 mg de un prebiótico. En una forma de realización, la composición comprende 1-5 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y 150-350 mg del fructooligosacárido.

El término “una infección causada por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos” está reconocido en la técnica y puede incluir infecciones del aparato urinario (UTI), infecciones intraabdominales, bacteriemia primaria, infecciones del aparato respiratorio, infecciones de la piel & tejidos blandos, pero no limitadas a las mismas. En sentido amplio, indica la infección, padecimiento o trastorno causado por uno o más patógenos resistentes a fármacos tal como organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En particular, las composiciones de la presente divulgación pueden encontrar su utilidad en prevenir la adquisición de y/o el tratamiento de infecciones causadas por patógenos resistentes a fármacos tal como organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y en particular, por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) tal como bacterias gram negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Según otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en forma posológica oral sólida o líquida tal como emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, gránulos, y supositorio.

En una forma de realización, la composición puede estar en forma de gránulos, suplementos en polvo (tal como un suplemento que se puede mezclar con una bebida), polvos reconstituibles (secados por rociado, mixtos secos, aglomerado), líquidos listos para alimentar, barras, y concentrados líquidos diluibles y similares. Sin embargo, cualquier otra composición o formulación sólida, líquida o semisólida, como conoce o aprecia un experto en la materia, se puede utilizar para servir su fin pretendido, como se establece en la presente divulgación.

Para la administración parenteral, se pueden preparar soluciones (composiciones) usando (por ejemplo) aceite de sésamo o cacahuete, propilenglicol acuoso, o soluciones acuosas estériles. Tales soluciones se pueden tamponar adecuadamente si es necesario, y el diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas estándar que conocen los expertos en la materia.

Las composiciones de la presente divulgación preferiblemente se presentan para la administración a humanos y animales en formas posológicas unitarias, tal como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, supositorios, soluciones o suspensiones parenterales estériles, soluciones no parenterales estériles, suspensiones, y soluciones o suspensiones orales y similares, que contienen cantidades adecuadas de un principio activo. Para la administración oral se pueden preparar formas posológicas unitarias o bien sólidas o fluidas.

En una forma de realización, el núcleo del comprimido contiene uno o más polímeros hidrofílicos. Los polímeros hidrofílicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas, almidones gelificantes, polímeros entrecruzados hinchables, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa entrecruzada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxiisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropiletilcelulosa, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polialquilenglicoles adecuados incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol. Los ejemplos de óxidos de polialquileno termoplásticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, poli(óxido de etileno). Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, copolímero de metacrilatodivinilbenceno de potasio, poli(metacrilato de metilo), homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico entrecruzados de alto peso molecular tal como los comercialmente disponibles de Noveon Chemicals bajo el nombre comercial CARBOPOL™. Los ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, pero no están limitados a, alginatos, agar, goma guar, goma garrofín, carragenano kappa, carragenano iota, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, goma xantana, goma gelán, maltodextrina, galactomanano, pustulano,

laminarina, escleroglucano, goma arábiga, inulina, pectina, gelatina, whelan, rhamsano, zooglano, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de arcillas adecuadas incluyen, pero no están limitados a, esmectitas tal como bentonita, caolín, y laponita; trisilicato de magnesio; silicato de magnesio y aluminio; y mezclas de los mismos. Los ejemplos de almidones gelificantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidones hidrolizados ácidos, almidones hinchables tal como glicolato sódico de almidón y derivados del mismo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros entrecruzados hinchables adecuados incluyen, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar entrecruzado, y carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, y mezclas de los mismos.

El soporte puede contener uno o más excipientes adecuados para la formulación de los comprimidos. Los ejemplos de los excipientes adecuados incluyen, pero no están limitados a, rellenos, adsorbentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, excipientes modificadores de liberación, superdisgregantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a aglutinantes secos tal como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; aglutinantes húmedos tal como polímeros solubles en agua, incluyendo hidrocoloides tal como goma arábiga, alginatos, agar, goma guar, garrofín, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, gelán, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, inulina, whelan, rhamsano, zooglano, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinilpirrolidona, celulósicos, sacarosa, y almidones; y mezclas de los mismos. Los disgregantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada, almidones, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos grasos de cadena larga y sus hidratos o solvatos, tal como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras de glicéridos, y mezclas de los mismos. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, dióxido de silicio coloidal. Los excipientes modificadores de liberación incluyen, pero no están limitados a, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes de pH, y mezclas de los mismos.

Los materiales comestibles insolubles adecuados para uso como excipientes modificadores de liberación incluyen, pero no están limitados a, polímeros insolubles en agua y materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, etilcelulosa, alcoholes polivinílicos, acetato de polivinilo, policaprolactonas, acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Los materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión adecuados incluyen, pero no están limitados a, grasas, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos, ceras, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de grasas adecuadas incluyen, pero no están limitados a, aceites vegetales hidrogenados tal como, por ejemplo, manteca de cacao, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado, y aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos libres y sus hidratos o solvatos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, mono-, di- y triglicéridos, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilaurilato de glicerilo, miristato de glicerilo, GlycoWax-932, glicéridos macrogol-32 de lauroilo, glicéridos macrogol-32 de estearoilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ceras adecuadas incluyen, pero no están limitados a, cera carnauba, cera espermaceti, cera de abeja, cera candelilla, cera laca, cera microcristalina, y cera parafina; mezclas que contienen grasa tal como chocolate, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero no están limitados a, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y povidona entrecruzada (crospovidona). En una forma de realización, el núcleo del comprimido contiene hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso de tal superdisgregante.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, tocoferoles, ácido ascórbico, pirosulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético, e hidratos o solvatos de edetato, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no están limitados a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

En una forma de realización, el recubrimiento de liberación inmediata tiene un espesor medio de al menos 50 micrómetros, tal como desde aproximadamente 50 micrómetros hasta aproximadamente 2500 micrómetros; por ejemplo, desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros. En una forma de realización, el recubrimiento de liberación inmediata típicamente está comprimido a una densidad de más de aproximadamente 0,9 g/cc, medido por el peso y el volumen de esa capa específica.

En una forma de realización, el recubrimiento de liberación inmediata contiene una primera porción y una segunda porción, en donde al menos una de las porciones contiene el segundo agente farmacéuticamente activo. En una forma de realización, las porciones están en contacto entre sí en un eje central del comprimido. En una forma de realización, la primera porción incluye el primer agente farmacéuticamente activo y la segunda porción incluye el segundo agente farmacéuticamente activo.

En una forma de realización, la primera porción incluye el primer agente farmacéuticamente activo y la segunda porción incluye el segundo agente farmacéuticamente activo. En una forma de realización, una de las porciones contiene un tercer agente farmacéuticamente activo. En una forma de realización, una de las porciones contiene una segunda porción de liberación inmediata del mismo agente farmacéuticamente activo que está contenido en el núcleo del comprimido.

En una forma de realización, la porción de recubrimiento externa se prepara como una mezcla seca de materiales antes de la adición al núcleo del comprimido recubierto. En otra forma de realización, la porción de recubrimiento externa está contenida en una granulación seca que incluye el agente farmacéuticamente activo.

Las formulaciones con diferentes mecanismos de liberación de fármaco descritas anteriormente se podrían combinar en una forma posológica final que contiene una única o múltiples unidades. Los ejemplos de múltiples unidades incluyen comprimidos multicapa, cápsulas que contienen comprimidos, perlas, o gránulos en una forma sólida o líquida. Típicamente, las formulaciones de liberación inmediata incluyen comprimidos por compresión, geles, películas, recubrimiento, líquidos y partículas que se pueden encapsular, por ejemplo, en una cápsula de gelatina. En la técnica se conocen muchos métodos para preparar recubrimientos, recubrir o incorporar fármacos.

La dosis de liberación inmediata, unidad de la forma posológica, es decir, un comprimido, una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco, o una capa externa de una forma posológica central recubierta, contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo con excipientes farmacéuticos convencionales. La unidad posológica de liberación inmediata puede o puede no estar recubierta, y puede o puede no estar mezclada con la unidad o unidades posológica(s) de liberación retrasada (como en una mezcla encapsulada de gránulos, partículas o perlas que contienen fármaco de liberación inmediata y gránulos o perlas que contienen fármaco de liberación retrasada).

Las formulaciones de liberación extendida en general se preparan como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, como se describe en "Remington—The Science and Practice of Pharmacy", 20ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000. Un sistema de difusión típicamente consiste en uno de dos tipos de dispositivos, depósito y matriz, que son bien conocidos y están descritos en la técnica. Los dispositivos de matriz en general se preparan comprimiendo el fármaco con un soporte de polímero que se disuelve lentamente a una forma de comprimido.

Se puede añadir una porción de liberación inmediata al sistema de liberación extendida mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata encima del núcleo de liberación extendida; usando procesos de recubrimiento o compresión o en un sistema de múltiples unidades tal como una cápsula que contiene perlas de liberación extendida e inmediata.

Las formulaciones posológicas de liberación retrasada se crean recubriendo una forma posológica sólida con una película de un polímero, que es insoluble en el medio ácido del estómago, pero soluble en el medio neutro o ligeramente básico del intestino delgado. Las unidades posológicas de liberación retrasada se pueden preparar, por ejemplo, recubriendo un fármaco o composición que contiene fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser un comprimido para incorporación en una cápsula, un comprimido para uso como un núcleo interno en una forma posológica de “núcleo recubierto”, o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para incorporación en bien un comprimido o una cápsula.

Una forma posológica de liberación pulsada es una que mimetiza un perfil de dosificación múltiple sin dosificación repetida y típicamente permite al menos una reducción de dos veces en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como una forma posológica convencional (por ejemplo, como una solución o forma posológica sólida convencional de liberación inmediata de fármaco). Un perfil de liberación pulsada se caracteriza por un periodo de tiempo sin liberación (tiempo de desfase) o liberación reducida seguido por una liberación de fármaco rápida.

Cada forma posológica contiene cualquiera o una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de probiótico y una cantidad eficaz de prebiótico (cada uno del “probiótico” y “prebiótico”, independientemente, se denominan alternativamente y sinónimamente “agente activo” o “ingrediente activo” en el presente documento a lo largo de la presente divulgación). En una forma de realización de formas posológicas que mimetizan un perfil de dosificación de dos veces al día, aproximadamente del 30% en peso al 70% en peso, preferiblemente del 40% en peso al 60% en peso, de la cantidad total del agente activo en la forma posológica se libera en el pulso inicial, y, correspondientemente, aproximadamente del 70% en peso al 30% en peso, preferiblemente del 60% en peso al 40% en peso, de la cantidad total del agente activo en la forma posológica se libera en el segundo pulso. Para formas posológicas que mimetizan el perfil de dosificación de dos veces al día, el segundo pulso preferiblemente se libera aproximadamente de 3 horas a menos de 14 horas, y más preferiblemente aproximadamente de 5 horas a 12 horas, después de la administración.

Otra forma posológica contiene un comprimido por compresión o una cápsula que tiene una unidad posológica de liberación inmediata que contiene fármaco, una unidad posológica de liberación retrasada y una segunda unidad posológica de liberación retrasada opcional. En esta forma posológica, la unidad posológica de liberación inmediata contiene una pluralidad de perlas, gránulos partículas que liberan fármaco sustancialmente inmediatamente después

de la administración oral para proporcionar una dosis inicial. La unidad posológica de liberación retrasada contiene una pluralidad de perlas o gránulos recubiertos, que liberan fármaco aproximadamente de 3 horas a 14 horas después de la administración oral para proporcionar una segunda dosis.

Los métodos de preparar varias composiciones farmacéuticas de la presente divulgación están bien al alcance de los expertos en esta materia. Para ejemplos de métodos de preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

Además, en ciertas formas de realización, las composiciones objeto de la presente solicitud se pueden liofilizar o someter a otra técnica de secado apropiada tal como secado por rociado. Las composiciones objeto se pueden administrar una vez, o se pueden dividir en un número de dosis más pequeñas que se van a administrar a intervalos variables de tiempo, dependiendo en parte en la velocidad de liberación de las composiciones y la dosis deseada.

Los métodos de preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto con el soporte y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha un compuesto con soportes líquidos, o soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

En formas posológicas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y/o goma arábiga; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes disgregantes, tal como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes de retraso de solución, tal como parafina; (6) aceleradores de absorción, tal como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humedecedores, tal como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tal como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas posológicas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de las composiciones objeto, las formas posológicas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maíz, cacahuete, girasol, soja, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tal como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol, y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de los mismos.

En una forma de realización, cada uno del prebiótico y probiótico se puede preparar como formulaciones separadas (tal como comprimidos, cápsulas, polvos y similares) y los mismos se pueden administrar por vía oral al sujeto en necesidad de ello. Cada uno del prebiótico y probiótico se puede administrar (tal como ingerido por vía oral) simultáneamente, secuencialmente o intermitentemente siempre que los efectos beneficiosos de cada uno del prebiótico y el probiótico se mantengan, como se divulga en el presente documento. También se debe apreciar que cualquier otro ingrediente activo, hierba, nutracéutico, o excipiente, como sabe o aprecia un experto en la materia pertinente, se puede coadministrar con la(s) composición(es) y/o incluir en las composiciones de la presente divulgación. El término “coadministrar” significa administrar más de un agente activo, de modo que la duración del efecto fisiológico de un agente activo se solapa con el efecto fisiológico de un segundo agente activo. En algunas formas de realización, la coadministración incluye administrar un agente activo a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (por ejemplo, en aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno de otro), o secuencialmente en cualquier orden. En algunas formas de realización, la coadministración se puede lograr por coformulación, es decir, preparar una única composición farmacéutica que incluye ambos agentes. En otras formas de realización, los agentes activos se pueden formular por separado. En otra forma de realización, los agentes se pueden unir o conjugar entre sí. En una forma de realización, el prebiótico y el probiótico se formulan en una única formulación (tal como un comprimido, cápsula o polvo que incluye tanto la dosis requerida de prebiótico, así como la dosis requerida de probiótico). La formulación que incluye tanto la dosis requerida de prebiótico, así como la dosis requerida de probiótico puede ser una formulación posológica única o una formulación posológica múltiple.

En una forma de realización, una combinación de mil millones de cuentas de células de L. plantarum y aproximadamente 150 mg de fructooligosacáridos, con o sin uno o una combinación de excipientes tal como

maltodextrina, se mezclan con 1-2 ml de solución salina o solución salina de dextrosa (DNS al 5%) u otro liquido portador adecuado y se puede alimentar por vía oral una vez al día a un lactante recién nacido empezando desde el día 1 (es decir, alimentado por vía oral a un lactante humano de edad de 1 día) y alimentar a diario durante 7 días (una semana). La misma pauta de tratamiento se puede seguir para el 2º mes, es decir, una mezcla de mil millones de cuentas de células de L. plantarum y aproximadamente 150 mg de fructooligosacáridos, con o sin uno o una combinación de excipientes tal como maltodextrina, se pueden mezclar con 1-2 ml de solución salina o solución salina de dextrosa (DNS al 5%) u otro liquido portador adecuado y se puede alimentar por vía oral una vez al día durante una semana. Para el 3er, 4º y 5º mes, una mezcla de 2 mil millones de cuentas de células de L. plantarum y aproximadamente 150 mg de fructooligosacáridos, con o sin uno o una combinación de excipientes tal como maltodextrina, se pueden mezclar con 1-2 ml de solución salina o solución salina de dextrosa (DNS al 5%) u otro liquido portador adecuado y se puede alimentar por vía oral una vez al día durante una semana. Para el 6º mes hasta el 12º mes, una mezcla de 4 mil millones de cuentas de células de L. plantarum y aproximadamente 300 mg de fructooligosacáridos, con o sin uno o una combinación de excipientes tal como maltodextrina, se pueden mezclar con 3 ml de solución salina o solución salina de dextrosa (DNS al 5%) u otro liquido portador adecuado y se puede alimentar por vía oral una vez al día durante una semana. Para el 13er mes hasta el 24º mes, una mezcla de 5 mil millones de cuentas de células de L. plantarum y aproximadamente 500 mg de fructooligosacáridos, con o sin uno o una combinación de excipientes tal como maltodextrina, se pueden mezclar con 5 ml de solución salina o solución salina de dextrosa (DNS al 5%) u otro liquido portador adecuado y se puede alimentar por vía oral una vez al día durante una semana. Alternativamente, la(s) composición(es) de la presente divulgación se puede administrar según cualquier otra pauta de tratamiento para derivar los efectos beneficiosos como se divulga en la presente solicitud, sin separase del ámbito y espíritu de la presente divulgación. La conveniencia de tal pauta de tratamiento se puede determinar y/o la pauta de tratamiento adecuada la puede seleccionar (incluyendo dosis, frecuencia de administración, ruta de administración, o cualquier cambio en las mismas) un médico basado en uno o una combinación de parámetros tal como la edad del niño/lactante, etnia, comorbilidad (tal como diarrea, vómitos y similares), cumplimiento del paciente y similares y todas tales variaciones en la pauta terapéutica/de tratamiento se deben tratar como parte integrante de la presente divulgación sin separarse del ámbito y el espíritu de la presente invención.

La composición de la presente divulgación proporciona una infinidad de beneficios de salud incluyendo, pero no limitados a, fomentar la maduración del intestino, fomentar la maduración del sistema nervioso del intestino, aumentar la salud del intestino, aumentar la protección después en la vida, fomentar la maduración del sistema inmunitario, contribuir al apoyo de las defensas naturales, contribuir a apoyar el crecimiento, aumentar el bienestar del intestino, reducir el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos, cumplir al menos parcialmente los requisitos nutricionales del lactante.

Mientras lo anterior describe varias formas de realización de la invención, se pueden concebir otras y formas de realización adicionales de la invención sin separase del ámbito básico de la misma. El ámbito de la invención está determinado por las reivindicaciones que siguen. La invención no está limitada a las formas de realización descritas, versiones o ejemplos, que se incluyen para permitir a un experto en la materia hacer y usar la invención cuando se combina con la información y conocimiento disponible para el experto en la materia.

**Ejemplos**

Composición que incluye *Lactobacillus plantarum* ATCC 202195 y fructooligosacáridos

Se prepararon formulaciones en polvo, como se muestra en la tabla 1 a continuación, cada una incluía *Lactobacillus plantarum* ATCC 202195, fructooligosacáridos y maltodextrina.

Tabla 1: Formulaciones en polvo

| Formulación No. | *L. plantarum* ATCC 202195 (cuenta de células en mil millones por formulación | Fructooligosacáridos (mg por formulación) | Maltodextrina (mg por formulación) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 150 | 350 |
| 2 | 2 | 150 | 350 |
| 3 | 4 | 300 | 350 |

Cada una de las formulaciones anteriormente mencionadas 1 a 3 se embaló en bolsitas y almacenó en envases resistentes a la humedad fríos para uso posterior.

Administración de *Lactobacillus plantarum* ATCC 202195 y fructooligosacáridos a lactantes

Una cohorte de lactantes se alimentó por vía oral con una preparación simbiótica que contenía *Lactobacillus plantarum* ATCC 202195 y fructooligosacáridos después de nacer. Los neonatos se inscribieron de más de 70 sitios de comunidad y dos centros de cuidados terciarios, Capital Hospital, Bhubaneswar y SCB Medical Ciollege, Cuttack, en el estado de Orissa, India. Todos los lactantes eran de más de 35 semanas de gestación y más de 1800 g de peso al nacer. El grupo designado como “lactantes de comunidad” nacieron a través de parto vaginal normal y después se dieron de alta a las 24-48 horas de vida. Los lactantes nacidos en el hospital nacieron a través de cesárea y permanecieron en

el hospital durante 6-7 días según el protocolo del hospital. Después de la inscripción, los neonatos se aleatorizaron a tratado con simbiótico (alimentado por vía oral con *L. plantarum* y fructooligosacáridos) o placebo, y se alimentaron por vía oral en las primeras 24 horas de vida, seguido por la administración oral a diario durante 7 días de vida. Cada uno de los lactantes (grupo de tratamiento, denominado en el presente documento "tratado con simbiótico") se alimentó por vía oral con la formulación 1 mezclada con 1-2 ml de solución salina de dextrosa al 5% (DNS al 5%) una vez al día a partir del día 1 (es decir, alimentado por vía oral a un lactante humano de edad de 1 día) durante 7 días (una semana). El mismo tratamiento se repitió para el 2º mes, es decir, alimentado por vía oral con la formulación 1 mezclada con 1-2 ml de solución salina de dextrosa al 5% (DNS al 5%) una vez al día durante una semana. Para el 3er, 4º y 5º mes, cada uno de los lactantes se alimentó por vía oral con la formulación 2 mezclada con 1-2 ml de solución salina de dextrosa al 5% (DNS al 5%) una vez al día durante una semana en cada uno del 3er, 4º y 5º mes. Para el 6º mes hasta el 12º mes, cada uno de los lactantes se alimentó por vía oral con la formulación 3 mezclada con 3 ml de solución salina de dextrosa al 5% (DNS al 5%) una vez al día durante una semana en cada uno del 6º al 12º mes. Se seleccionaron aleatoriamente muestras de heces (para cada uno de los grupos tratado con simbiótico y placebo) en tres puntos de tiempo: 2/3 meses, 5/6 meses y 9/12 meses para examen.

Análisis de aislados bacterianos

Las muestras de heces se cultivaron en medio de cultivo de heces primario para aislamiento de organismos bacterianos. No se usó medio selectivo. Los aislados gram negativos se identificaron por pruebas rápidas (BioMeiurix). La tabla 1 siguiente proporciona secuencias de cebadores usadas para PCR múltiple.

Tabla 1: Secuencias de cebadores usadas para PCR múltiple

| Tipo de gen BLEE | Secuencia del cebador (5'-3') | $T_m$ en ºC | Amplicones de PCR | Referencia |
|---|---|---|---|---|
| SHV | fwd: tggttatgcgttatattcgcc<br>rev: gcttagcgttgccagtgct | 62<br>56 | 867 pb | Jiang et al. 2006 |
| TEM | fwd: tcgccgcatacactattctcagaatga<br>rev: acgctcaccggctccagatttat | 53<br>52 | 445 pb | Monstein et al 2007 |
| CTX-M | fwd: atgtgcagyaccagtaargtkatggc<br>rev: tgggtraartargtsaccagaaycagcgg | 54<br>58 | 593 pb | Monstein et al 2007 |

Caracterización molecular de los fenotipos BLEE

*Aislamiento de ADN*: También se purificó ADN directo de heces de lactantes usando kits comerciales (Qiagen, Inc.).

*PCR múltiple de genes de BLEE*: Para la detección simultánea de los genes de BLEE, se usaron pares de cebadores publicados que se dirigen a los tres genes BLEE (*SHV*, *CTX-M* y *TEM*) en el ensayo de PCR (Jiang *et al.,* Detection of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Ag Chemother. 2006, 50:2990-2995; Monstein *et al.,* Multiplex PCR amplification assay for the detection of blaTEM, blaSHV and blaCTX-M genes in Enterobacteriaceae. APMIS. 2007, 115: 1400-08, los contenidos de ambos se incorporan en el presente documento en su totalidad mediante referencia). Estos pares de cebadores específicos amplificaron dianas génicas de 867, 593 y 445 pb, respectivamente. Cada reacción de PCR de 25 µl utilizó 2 µl del extracto de ADN. Las etapas de amplificación implicaron desnaturalización inicial a 94ºC durante 3 min; 35 ciclos de desnaturalización a 94ºC durante 30 segundos, hibridación a 58ºC durante 30 segundos, extensión a 72ºC durante 1 minuto, seguido por una extensión final a 72ºC durante 5 minutos. Las muestras de heces recogidas se ensayaron para la presencia de BLEE y los resultados (número de muestras con presencia de BLEE) se presentan en la tabla 2A y 2B a continuación.

Tabla 2A: Análisis de muestras de heces para la presencia de BLEE

| **Tiempo (meses)** | **Lactantes nacidos en la comunidad** | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 25)** | **Probiótico (n = 25)** | **P (exacta de Fisher)** |
| 2/3 meses | 21 (84%) | 14 (56%) | 0,031 |
| 5/6 meses | 15 (60%) | 21 (84%) | 0,057 |
| 9/12 meses | 20 (80%) | 17 (68%) | 0,260 |

Tabla 2B: Análisis de muestras de heces para la presencia de BLEE

| **Tiempo (meses)** | **Lactantes nacidos en hospital** | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 23)** | **Probiótico (n = 46)** | **P (exacta de Fisher)** |
| 2/3 meses | 18 (78,26%) | 29 (63,04%) | 0,158 |
| 5/6 meses | 22 (95,65%) | 34 (73,91%) | 0,026 |
| 9/12 meses | 21 (91,30%) | 27 (58,69%) | 0,004 |

En conclusión, se observó una reducción significativa en la adquisición de bacterias que albergan genes de BLEE (específicamente, bacterias gram negativas productoras de BLEE) en lactantes tanto nacidos en hospital como nacidos en la comunidad tras el tratamiento con el simbiótico en comparación a los receptores de placebo. Estos resultados sorprendentes demostraron por primera vez que la administración oral de simbióticos, y específicamente, una

combinación de *Lactobacillus plantarum* (cepa ATCC202195) y un prebiótico, a lactantes pronto en la vida reduce la adquisición de bacterias que albergan genes de BLEE (específicamente, bacterias gram negativas productoras de BLEE) en lactantes tanto nacidos en hospital como nacidos en la comunidad.

**Ventajas**

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye una combinación de un prebiótico y un probiótico.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica eficaz contra la prevención y el tratamiento de infecciones causadas por organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros patógenos resistentes a fármacos.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que fomenta la maduración del intestino y aumenta la salud del intestino y la protección después en la vida en neonatos y lactantes.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que fomenta la maduración del sistema inmunitario y contribuye al apoyo de las defensas naturales para aumentar el bienestar del intestino mientras reduce el tiempo de llanto, calambres y/o cólicos en neonatos y lactantes.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en prevenir la adquisición de o para uso en aliviar síntomas asociados con una infección causada por un organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un sujeto, la composición comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un probiótico; y
una cantidad eficaz de un prebiótico;
en donde dicho probiótico es *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195.

2. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho prebiótico comprende al menos un oligosacárido.

3. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el sujeto es un ser humano y en donde dicho organismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) comprende bacterias gram negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

4. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 2, en donde dicho al menos un oligosacárido se selecciona del grupo que consiste en (a) un fructooligosacárido (FOS), (b) una pectina o un polisacárido péctico, (c) un manano, (d) un pentosano, un beta-glucano, un arabinano o un galactano, y (e) mezclas de los mismos.

5. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 2, en donde dicho al menos un oligosacárido comprende fructooligosacárido.

6. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha composición se administra por cualquiera de una ruta oral de administración y una ruta parenteral de administración.

7. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del probiótico comprende 1-10 mil millones de cuentas de células de *Lactobacillus plantarum* cepa ATCC202195 y la cantidad eficaz del prebiótico comprende 100-500 mg de fructooligosacárido.

8. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha composición además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.