



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 238 339**

⑤① Int. Cl.7: **A23D 9/00**
A23L 1/305
A23J 3/34

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00991317 .9**

⑧⑥ Fecha de presentación: **13.12.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1237419**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **11.09.2002**

⑤④ Título: **Fórmula para lactantes con contenido proteínico mejorado.**

③⑩ Prioridad: **13.12.1999 EP 99204287**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2005

⑦③ Titular/es: **N.V. Nutricia
Postbus, 1
2700 MA Zoetermeer, NL**

⑦② Inventor/es: **Bindels, Jacob, Geert;
Van Baalen, Antonie;
Hageman, Robert, Johan, Joseph;
Huybers, Peti y
Dumon, Liliane, Marie-Rose, Louisa, Dominique**

⑦④ Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

ES 2 238 339 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

Fórmula para lactantes con contenido proteínico mejorado.

5 La presente invención se refiere a una fórmula para lactantes mejorada que contiene al menos un componente lipídico fácilmente digerible y un componente proteínico mejorado.

10 En lactantes, particularmente en lactantes menores de 6 meses, el sistema digestivo tiene que desarrollarse y adaptarse a la alimentación. Por este motivo, para los primeros meses de sus vidas, los lactantes son normalmente alimentados con fórmulas para lactantes especializadas.

15 Normalmente, estas fórmulas para lactantes son bien toleradas. No obstante, en un número limitado de casos, las fórmulas convencionales pueden llevar a problemas menores, en particular con respecto a los procesos que se producen en el tracto gastrointestinal.

20 De forma más particular, en la investigación que conduce hasta la presente invención, los inventores confirmaron que las fórmulas convencionales pueden conducir a trastornos indeseados en la flora intestinal natural y/o a una flora intestinal innatural. También, confirmaron que las fórmulas para lactantes convencionales pueden proporcionar el tipo incorrecto y/o las cantidades incorrectas de sustrato; y/o pueden tener la composición incorrecta de componentes dietéticos.

Estos defectos en las fórmulas convencionales pueden conducir a procesos indeseados en el tracto gastrointestinal y/o a un trastorno indeseado de los procesos naturales. A su vez, esto puede conducir a síntomas como:

25 - una constitución indeseable de heces (p. ej. diarrea, estreñimiento o tono de color innatural);

- alta producción de gases locales, que puede dar como resultado calambres en los intestinos del lactante y/o una dilatación y vaciado de estómago retardado;

30 - una biodisponibilidad reducida de cationes bivalentes;

- niveles indeseados de agentes agresivos en las heces, en particular agentes que pueden irritar y/o dañar las células epiteliales (como las del revestimiento del tracto gastrointestinal y/o la piel) que incluyen pero no se limitan a las proteasas.

35 Como resultado, los lactantes que son alimentados con fórmulas convencionales pueden padecer un apetito reducido y/o regurgitación de alimentos (a menudo en caso de trastornos en el intestino). También, los trastornos en el proceso natural del vaciado de estómago y un modelo de consumo irregular puede ocurrir, pudiendo causar hambre, y como resultado los lactantes pueden consumir grandes volúmenes de la fórmula de forma precipitada, pudiendo a su vez acarrear una aerofagia y/o regurgitación excesiva.

40 También, como resultado de los problemas, las causas y/o factores arriba indicados, los lactantes que son alimentados con fórmulas convencionales pueden sufrir una función inmunológica perjudicada que puede observarse en el desarrollo rápido de un sarpullido en la piel de las nalgas; subalimentación (crecimiento perjudicado), mal funcionamiento (cólico) e incluso daño del intestino (intolerancia a componentes de los alimentos).

45 Así, existe una necesidad de una fórmula para lactantes que tenga características mejoradas con respecto a la prevención y/o alivio de uno o más, y preferiblemente de todos, los problemas mencionados arriba. La presente invención proporciona una fórmula para lactantes de este tipo.

50 US 5,658,714 expone un aislamiento de proteínas de soja con un contenido de aluminio y de fitato reducido, que también tiene un 57% de contenido en fósforo reducido, hasta 1,500 partes por millón; que puede ser usado en una fórmula para lactantes. EP-A-0376628 describe una fórmula para lactantes que contiene una fracción de grasa vegetal que incluye un 20-35% de un aceite de ácido palmítico aleatorio (p. ej. aceite de palma) junto con otros aceites como aceite de coco, aceite de alazor y aceite de soja.

55 EP-A-0610411 expone un hidrolizado de caseína, obtenido usando tres enzimas proteolíticas: una endoproteasa neutra de *Bacillus*, una endoproteasa alcalina de *Bacillus*, y una exoproteasa de *Aspergillus*. EP-A-0671126 expone un hidrolizado de proteínas de lactosuero bajo en fósforo obtenido usando dos o más proteasas diferentes y luego tratando el producto con resinas de intercambio catiónico y de intercambio aniónico. Estos hidrolizados pueden ser usados en fórmulas para lactantes.

60 WO 96/28542 describe una enzima de aminopeptidasa de *Aspergillus oryzae*, que puede formar parte de una preparación enzimática múltiple incluyendo también p. ej. Flavourzyme®.

65 En este aspecto, es relevante que la fórmula de la invención sea capaz de prevenir, aliviar y/o reducir todos los problemas mencionados arriba simultáneamente. Esto se debe, particularmente para los padres, al hecho de que puede ser difícil de establecer la causa específica del(los) problema(s). Así, usando una fórmula para lactantes de la invención

ES 2 238 339 T3

que pueda prevenir y/o aliviar todos estos problemas simultáneamente, se puede asegurar a los padres que usando la fórmula para lactantes de la invención, todos estos problemas pueden ser reducidos, sin tener en cuenta la causa que los originan, y sin tener que cambiar de una fórmula a otra hasta encontrar una fórmula para lactantes que reduzca el(los) problema(s) que se producen actualmente sin provocar ningún otro problema(s) mencionado anteriormente.

5

Normalmente, cuando uno o más de los problemas anteriores ocurren/persisten, los padres normalmente cambian a otra fórmula o - si esto no ayuda - consultan a un pediatra. No obstante, de todas las fórmulas para lactantes que hay habitualmente en el mercado, ninguna tiene características que puedan prevenir o aliviar simultáneamente todos los problemas mencionados arriba. Así, el cambio a otra fórmula puede no reducir el problema y/o puede conducir a uno o más de los demás problemas anteriormente mencionados. También, el lactante puede tener problemas al acostumbrarse a (el sabor de) la nueva fórmula, pudiendo llevar a una reducción del apetito. Esto puede en particular ser un problema cuando - debido a los problemas mencionados arriba - la fórmula es o tiene que ser cambiada varias veces.

10

En la investigación que condujo a la presente invención, los inventores confirmaron que algunas de las causas más importantes del(los) trastorno(s) de los procesos en el tracto gastrointestinal como puede ocurrir con fórmulas para lactantes convencionales incluyen:

15

- el hecho de que, en los triglicéridos presentes en (el componente lipídico de) la fórmula para lactantes convencional, se encuentran presentes grandes cantidades indeseables de ácido palmítico, ácido mirístico, y/o ácido esteárico en la posición Sn1 o Sn3 del glicerol;

20

- el hecho de que las fórmulas para lactantes convencionales contienen grandes cantidades indeseables de cationes bivalentes, y en particular grandes cantidades indeseables de iones de calcio. En particular, esto es un problema cuando al mismo tiempo, se encuentran presentes grandes cantidades de ácido palmítico, ácido mirístico, y/o ácido esteárico en la posición Sn1 o Sn3 de los triglicéridos presentes, es decir, como se ha mencionado anteriormente;

25

- el hecho de que las fórmulas para lactantes convencionales contienen cantidades insuficientes de sustratos adecuados para microorganismos, es decir para la flora intestinal de origen natural.

30

Así, según la invención, estos problemas mencionados arriba están resueltos por las medidas siguientes, dando como resultado una fórmula para lactantes conforme a las reivindicaciones.

En primer lugar, se proporciona una fórmula para lactantes que - en los componentes lipídicos/triglicéridos presentes en ésta - no contienen grandes cantidades de estos ácidos grasos saturados en la posición Sn1 o Sn3 del glicerol, y en particular no contienen grandes cantidades de ácido palmítico en la posición Sn1 o Sn3. Esto puede lograrse usando, en la preparación de una fórmula para lactantes de la invención, un componente lipídico que:

35

- contenga lípidos con cantidades relativamente grandes de C14:0, C16:0 y C18:0 en la posición Sn2 del glicerol, como fosfolípidos específicos o triglicéridos de animales, microbianos o de origen vegetal, en los que los triglicéridos han sido sometidos a una reesterificación enzimática u otra de manera que los residuos de ácido palmítico estén presentes en gran medida en la posición 2;

40

- contenga una cantidad relativamente pequeña de ácidos grasos del tipo C14:0, C16:0 y C18:0, especialmente C16:0.

45

En segundo lugar, se proporciona una fórmula para lactantes que contiene una cantidad relativamente baja de cationes bivalentes, especialmente de magnesio y/o calcio, y en particular una cantidad baja de iones de calcio, p. ej. en las cantidades infraescritas.

50

En conjunto con/además de (o incluso en lugar de) estas bajas cantidades de calcio, según la invención la biodisponibilidad de dichos cationes puede ser mejorada; por ejemplo asegurando que, con un pH 6-7 (p. ej. bajo las condiciones predominantes en el duodeno), la mayor parte de las sales de calcio proporcionadas por la fórmula de la invención están en forma de sales hidrosolubles (p. ej. sin o sólo con bajas cantidades de sales básicas de fosfato y/o de citrato).

55

También, tal y como se menciona abajo, preferiblemente la cantidad de fósforo en la fórmula para lactantes debería ser lo más baja posible, p. ej. según se define más abajo. Entre otras cosas, según la invención, esto se consigue usando proteínas, y en particular hidrolizados proteínicos, con un bajo contenido en fósforo, también según se describe más abajo.

60

En este aspecto, el uso de un hidrolizado de proteínas también asegura que los componentes proteínicos presentes en la fórmula para lactantes de la invención no sensibilizan a los lactantes. El uso de los hidrolizados también asegura que los componentes proteínicos pueden ser fácilmente absorbidos por el tracto gastrointestinal, y así no interferir (demasiado) con los procesos que ocurren en los intestinos (y en particular en el colon).

65

También, como se describirá adicionalmente más abajo, el uso de un hidrolizado de proteínas - en conjunto con el valor osmótico favorable proporcionado por la fórmula de la invención - promoverá los procesos naturales de vaciado de estómago, que previenen y/o reducen la regurgitación.

ES 2 238 339 T3

En tercer lugar, se proporciona una fórmula para lactantes que contiene una cantidad suficiente de sustrato para la creación y mantenimiento de una flora provechosa en todo el intestino, especialmente en el colon. Esto asegura una producción uniforme de gases y sustancias provechosas como ácidos grasos de cadena corta, y también previene la liberación de cantidades excesivas de agentes agresivos. En humanos, la lactosa y los oligosacáridos de leche materna proporcionan este sustrato. En la fórmula para lactantes convencional, la lactosa es la única fuente. Se ha descubierto, más preferiblemente, que una fuente de oligosacáridos está presente en la fórmula de uso general según la invención, p. ej. además de o en lugar de la lactosa, esto último especialmente para los lactantes que son (parcialmente) intolerantes a la lactosa.

Así, la presente invención proporciona una fórmula para lactantes que comprende cualquier combinación de dos o más, preferiblemente de tres o más, y más preferiblemente de todos los componentes siguientes:

a) al menos un componente proteínico (a continuación también denominado “componente A”);

b) al menos un componente lipídico que puede ser fácilmente digerido por un lactante (“componente B”);

c) al menos un componente prebiótico (“componente C”);

al menos un componente que mejora la viscosidad (“componente D”);

y que opcionalmente además contiene cualquier componente de la fórmula para lactantes conocido *per se*, que incluye pero no se limita a los descritos abajo (más abajo denominados “componentes adicionales”); y en el cual los componentes A a D y uno o más componentes adicionales son preferiblemente los que se describen abajo.

El componente proteínico puede comprender proteínas enteras y/o un hidrolizado de proteínas, o una mezcla de ello, y es más preferiblemente bajo en fósforo, p. ej. un contenido de fósforo inferior a 0.75 g/100 g de proteína. También, cuando las proteínas enteras están presentes, éstas son más preferiblemente digeridas fácilmente por el lactante, p. ej. según se describe abajo.

Preferiblemente, toda la fórmula para lactantes de la invención tiene un contenido de fósforo tal y como se define abajo.

Como fuente del componente proteínico, se usa preferiblemente la leche mamífera, p. ej. leche bovina, leche de cabra o leche de caballo.

En particular, una fórmula para lactantes de la invención puede estar caracterizada por el hecho de que:

el componente proteínico a) es un hidrolizado de proteínas, obtenido hidrolizando un material precursor que comprende una proteína láctea, una mezcla de proteínas lácteas, y/o una preparación de proteínas lácteas con una combinación de al menos una endo y al menos una exoproteínasa;

y puede además estar caracterizada por el hecho de que:

al menos un componente lipídico b) comprende al menos un triglicérido de ácidos grasos y/o una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos, donde:

- los residuos de ácido palmítico representan más del 10%, hasta p. ej. el 30% o más, preferiblemente el 16-24%, de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos; y donde,

- los triglicéridos en los que el residuo de palmitato está en la posición Sn1 o Sn3 representa no más del 16%, más preferiblemente no más del 13, y más preferiblemente no más del 10.7%, de todos triglicéridos presentes.

Más preferiblemente, una fórmula para lactantes de la invención - p. ej. que contenga dos o más, y preferiblemente tres o más de los componentes A a D como se ha mencionado anteriormente - está además caracterizada por el hecho de que dicha fórmula en su mayor parte, y preferiblemente únicamente, contiene iones de calcio que tienen una alta disponibilidad biológica, p. ej. según se describe más abajo.

Preferiblemente, la fórmula para lactantes de la invención es en polvo, la cual, antes de su uso, es disuelta por el usuario final (es decir los padres) en agua caliente o fría, y preferiblemente templada, u otro soporte líquido adecuado, p. ej. en una cantidad de 9-17 g de polvo por 100 ml de agua. Este polvo, opcionalmente envasado en un recipiente adecuado como una lata, una caja, una bolsa, un frasco o un sobre, así como la fórmula lista para el uso obtenida por la disolución del polvo, constituye algunos aspectos de la invención.

Preferiblemente, la fórmula para lactantes de la invención contiene al menos un componente A y/o al menos un componente B en la(s) cantidad(es) indicada(s) abajo, es decir en combinación con al menos uno, preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente tres de los demás componentes [B a D] o [A, C y/o D], respectivamente; y opcionalmente uno o más componentes adicionales.

ES 2 238 339 T3

Más preferiblemente, la fórmula para lactantes de la invención contiene una combinación de componentes A + B + C; y opcionalmente uno o más componentes adicionales.

5 Generalmente, en una fórmula preferida que contiene al menos componentes A y B, las cantidades relativas de los componentes anteriores serán generalmente las siguientes:

- componente A: 6.4 a 16.0% peso

10 - componente B: 18 a 29% peso

- componente C: 0 a 15% peso

- componente D: 0 a 15% peso

15 - componentes adicionales: 0 a 60% peso

hasta un total de 100% peso de la fórmula final (p. ej. de la fórmula en polvo).

20 En una fórmula para lactantes más preferida que contiene al menos los componentes A, B y C, las cantidades relativas de los componentes anteriores generalmente son las siguientes:

- componente A: 6.4 a 16.0% peso

25 - componente B: 18 a 29% peso

- componente C: 3.0 a 15% peso

- componente D: 0 a 15% peso

30 - componentes adicionales: 0 a 60% peso

hasta un total de 100% peso de la fórmula final.

35 En la fórmula para lactantes que contiene los cuatro componentes A, B, C y D, las cantidades relativas de los componentes anteriores generalmente son las siguientes:

- componente A: 6.4 a 16.0% peso

40 - componente B: 18 a 29% peso

- componente C: 3.0 a 15% peso

- componente D: 1.5 a 15% peso

45 - componentes adicionales: 0 a 60% peso

hasta un total de 100% peso de la fórmula final.

50 Se prevé que se pueden desarrollar varias fórmulas para lactantes de la invención, p. ej. con propiedades diferentes, una gama de sabores, y/o para edades diferentes del lactante.

Además se prevé que estas fórmulas pueden diferir según cuáles de los componentes A a D y de los componentes adicionales están presentes; qué compuestos/ingredientes particulares se usan como componentes A a D y/o como componentes adicionales; y/o las cantidades (relativas) de éstos.

55 En particular, se prevé que se pueden desarrollar fórmulas para lactantes de la invención destinadas a lactantes de menos de 6 meses, así como fórmulas para lactantes de la invención destinadas a lactantes mayores de 4 meses, y en particular de más de 6 meses. Éstas se analizarán más abajo.

60 Las proteínas que se usan preferiblemente como componente A tienen un contenido de fósforo relativamente bajo. 100 g de proteína deben proporcionar menos de 0.75 g de fósforo, preferiblemente menos de 0.72 g e incluso más preferiblemente menos de 0.69 g. Las proteínas de lactosuero, proteína de caseína desfosforilada o de soja y sus mezclas derivadas, así como fracciones de proteínas específicas de caseínas - como aquellas de las cuales se ha eliminado parte de las α -caseínas, y preferiblemente la mayoría de ellas- son fuentes adecuadas.

65 Los hidrolizados de proteínas que son preferiblemente usados como componente A y constituyen otro aspecto a parte de la invención, al igual que el método para la preparación de dichos hidrolizados preferidos. Se prevé que estos

ES 2 238 339 T3

hidrolizados pueden servir para otras aplicaciones además de para su uso en las fórmulas de la invención, según se analiza más abajo.

5 Los hidrolizados A de proteínas preferidos - cuando se usan en las cantidades abajo indicadas - generalmente proporcionan la fórmula final de la invención con una o más - y preferiblemente todas - las propiedades siguientes:

- un perfil peptídico - es decir para las proteínas derivadas del hidrolizado - según se describe abajo;

10 - un buen sabor, y en particular un sabor no amargo, es una característica extremadamente importante para las fórmulas para lactantes en general, y en particular para las fórmulas para lactantes de la invención;

15 - un contenido de aminoácidos libres inferior a 10 g, y preferiblemente inferior a 7 g por 100 g de equivalente proteínico (calculado multiplicando el nitrógeno Kjeldahl por 6.25; donde la cantidad de nitrógeno que se mide está determinada por la cantidad de proteínas, péptidos, aminoácidos y otras fuentes de nitrógeno en el producto), en base a la fórmula final;

20 - una osmolalidad inferior a 270 mOsmol/l, preferiblemente inferior a 240 mOsmol/l, más preferiblemente inferior a 230 mOsmol/l. Inter alia, un valor osmótico en esta gama asegurará que la fórmula para lactantes de la invención no altere (p. ej. inhiba) el proceso natural de vaciado de estómago en el lactante;

- baja sensibilización, por ejemplo según está determinado por las pruebas descritas por J.J. Pahud y K. Swartz en Proc. of the Tropical Conference, Virginia 1985, AOAC, 264-271; y/o Piacentini *et al.*, Allergy 1994, 48, 361-364 o cualquier otra prueba adecuada.

25 En las pruebas descritas por Pahud y Swartz o por Piacentini, la fórmula para lactantes de la invención preferiblemente muestra un grado de propiedades de sensibilización que preferiblemente es esencialmente cero.

30 Además, según un aspecto preferido, cuando la fórmula para lactantes de la invención contiene el componente lipídico B preferido descrito abajo, la fórmula de la invención puede tener un contenido de grasa global reducido, comparado con las fórmulas para lactantes convencionales. Según este aspecto de la invención, la fórmula para lactantes de la invención puede tener un contenido de grasa global (expresado como contenido lipídico total) inferior al 46% peso; en comparación con el 48% peso o más para fórmulas para lactantes convencionales.

35 En la fórmula de la invención, los Triglicéridos de Cadena Media (MCTs) pueden utilizarse para reemplazar en parte a los triglicéridos que contienen residuos de ácido palmítico. En este caso, se prefiere que estos MCTs sean usados en una cantidad inferior al 20% peso del componente lipídico B total.

40 También, según se analiza más abajo, cuando la fórmula para lactantes de la invención contiene el componente lipídico B preferido, una fórmula para lactantes de la invención puede no requerir que haya cantidades de calcio presentes, que sean tan elevadas como el contenido de calcio requerido en las fórmulas convencionales.

45 En particular, según este aspecto de la invención, una fórmula para lactantes de la invención para lactantes de menos de 6 meses puede tener un contenido de calcio (expresado en mg de calcio por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 80 mg/100kcal, y preferiblemente inferior a 77 mg/100 kcal (p. ej. 70 mg/100kcal); en comparación con 82-120 mg/100 kcal para fórmulas para lactantes convencionales. Con el objetivo de proporcionar el calcio suficiente al lactante, la concentración de calcio debería ser superior a 50 mg/100kcal.

50 Una fórmula para lactantes de la invención para lactantes mayores de 6 meses puede tener un contenido de calcio (expresado en mg de calcio por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 122 mg/100kcal, y preferiblemente inferior a 116 mg/100 kcal (por ejemplo 110 mg/100kcal); en comparación con 125 mg /100kcal o más para fórmulas para lactantes convencionales.

55 Un contenido de calcio reducido de este tipo puede tener ciertas ventajas, como por ejemplo una formación reducida de jabones de ácidos grasos en el intestino y una mayor exposición natural de iones de calcio a los enterocitos en el duodeno y otras partes del intestino y a la flora intestinal. Además se descubrió que sucedieron problemas menos tecnológicos relacionados con la sedimentación, p. ej. durante la preparación de la fórmula.

60 El calcio es preferiblemente añadido a la fórmula para lactantes de la invención como sal(es) soluble(s), como las sales de hidróxido o de cloruro. Las sales de fosfato y de citrato tribásicas son insolubles. Además, se pretende prevenir que se formen durante la producción sales de calcio insolubles, como fosfatos y/o citratos.

65 También, como en la fórmula para lactantes, la cantidad de fósforo presente depende generalmente del contenido de calcio, donde la proporción de calcio-a-fósforo en fórmulas para lactantes convencionales está generalmente entre 1.5 y 2.0, y normalmente aproximadamente 2, la fórmula para lactantes de la invención puede también tener un contenido de fósforo reducido.

Por ejemplo, en base al contenido de calcio anteriormente mencionado y una proporción general calcio-a-fósforo de aproximadamente 2, una fórmula para lactantes de la invención para lactantes menores de 6 meses puede tener

ES 2 238 339 T3

un contenido de fósforo (expresado en mg de fósforo por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 40 mg/100kcal, y preferiblemente menos de 38,5 mg/100 kcal (p. ej. 38 mg/100kcal); mientras que una fórmula para lactantes de la invención para lactantes mayores de 6 meses pueden tener un contenido de fósforo (expresado en mg de fósforo por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 61 mg/100kcal, y preferiblemente menos de 58 mg/100 kcal (p. ej. 38 mg/100kcal).

Un contenido de fósforo reducido de este tipo puede tener ciertas ventajas, como una menor sedimentación durante la producción y una biodisponibilidad aumentada de cationes bivalentes.

Cuando además del fósforo proporcionado por proteínas y/o fosfolípidos se debe añadir fósforo extra, esto se hace especialmente añadiendo fosfatos monobásicos, preferiblemente de sodio y/o potasio.

De forma alternativa, cuando una fórmula para lactantes de la invención tiene un contenido de calcio reducido según el modo descrito anteriormente, la fórmula de la invención puede ser preparada con una proporción de calcio-a-fósforo reducida de entre 1.4 y 2. Una proporción calcio-a-fósforo reducida de este tipo puede también tener ventajas determinadas, para compensar ciertas propiedades del agua usadas por el usuario final para preparar la fórmula, p. ej. disolviendo la fórmula en polvo de la invención.

También, cuando uno o más componentes prebióticos C están presentes en la fórmula para lactantes de la invención, su contenido es preferiblemente al menos 0.3 g/100 ml de la fórmula total, más preferiblemente al menos 0.6 g/100 ml de la fórmula total. Cuando se da la fórmula a lactantes en las cantidades usuales - p. ej. de al menos aproximadamente 200 ml al día (principalmente dependiendo de la edad del lactante) como uno o más, y preferiblemente 4 o más, alimentaciones al día - esto corresponderá a una dosis diaria total de componentes prebióticos de al menos 1.8 g/día (nuevamente principalmente dependiendo de la edad del lactante).

Además, cuando uno o más componentes D mejoradores de la viscosidad están presentes, la viscosidad de la fórmula final es preferiblemente de entre 20 y 100 cps, más preferiblemente entre 40 y 80 cps; midiéndose en un viscosímetro Brookfield a 30 rpm.

También, la fórmula para lactantes de la invención preferiblemente tiene un pH en la gama de 4.0 a 7.5.

Además, según una forma de realización específica de la invención, la fórmula para lactantes de la invención puede (también) tener un contenido bajo de lactosa, para prevenir y/o reducir los problemas relacionados con la intolerancia (parcial) a la lactosa y/o a la actividad de lactasa reducida en el colon. En esta forma de realización, la fórmula para lactantes de la invención contiene cualquier combinación de al menos dos, preferiblemente al menos tres, y más preferiblemente los cuatro componentes A a D; y tiene un contenido de lactosa máximo de 6,0 g/100 ml, preferiblemente menos de 4,5 g/100 ml, más preferiblemente menos de 3,0 g/100 ml de la fórmula total, según está determinado por un ensayo para el contenido de lactosa conocido *per se*.

Una fórmula de este tipo puede ser relevante para lactantes intolerantes a la lactosa y/o susceptibles de ser intolerantes a la lactosa, p. ej. porque son prematuros y/o porque tienen (pueden tener) una actividad de lactasa baja, p. ej. debido a factores hereditarios.

La fórmula para lactantes de la invención puede generalmente ser preparada por mezcla/combinación de varios componentes/ingredientes en las cantidades mencionadas en la presente. Esto puede generalmente ser realizado de un modo conocido *per se* usando una mezcla conocida y/o un equipo para el tratamiento. La fórmula para lactantes puede también ser calentada/esterilizada (p. ej. por tratamiento UHT) y luego es preferiblemente llevada a una forma en polvo, p. ej. por evaporación o secado por pulverización; y envasada asépticamente, p. ej. en un recipiente adecuado como una lata, una caja, una bolsa, un frasco o un sobre. Un método preferido para preparar la fórmula para lactantes de la invención, a partir de los hidrolizados preferidos usados en la invención, será analizado con más detalle más abajo.

Los componentes A a D y cualquiera de los componentes adicionales para ser usados en la invención también son ahora analizados más abajo. Según este aspecto, será evidente para el experto en la materia que cualquier componente o ingrediente usado en la fórmula para lactantes de la invención debería ser aceptable para el uso en productos alimentarios, y en particular aceptables para el uso en fórmulas para lactantes. También, cualquier componente(s) o ingredientes usados deberían preferiblemente ser compatibles con los demás componentes/ingredientes de la fórmula final, y más preferiblemente no deberían restar (demasiado) valor a las propiedades deseadas de la fórmula final, que incluye pero no se limita a las proporcionadas por cualquier otro componente/ingrediente.

I: Componente A

El componente A comprende proteínas intactas, un hidrolizado de proteínas, o una combinación de ello.

El componente A es preferiblemente tal que tiene un contenido de fósforo bajo y es preferiblemente también tal que es fácilmente digerible. También, preferiblemente, esta fuente proteínica proporciona todos los aminoácidos requeridos para un crecimiento óptimo, y en las cantidades suficientes. Unas fuentes adecuadas incluyen fragmentos específicos

ES 2 238 339 T3

de proteínas de leche de mamíferos o proteína baja en fósforo de origen vegetal como la soja. Más preferiblemente, para lactantes que puedan ser intolerantes a proteínas intactas, las proteínas deben ser hidrolizadas.

5 Preferiblemente, este es un hidrolizado obtenido por la hidrólisis de una o más proteínas de la leche, en particular de la leche de vaca, que incluye pero no se limita a proteínas, fracciones de proteínas y/o preparaciones proteínicas derivadas de la leche entera, leche desnatada, caseína y/o lactosuero.

10 En principio, se puede usar cualquier hidrolizado de proteínas de la leche conocido *per se* que sea adecuado para el uso en productos alimentarios, de forma más particular que sea adecuado para el uso en la fórmula para lactantes; y estos hidrolizados de proteínas son bien conocidos en la técnica.

15 Preferiblemente, el hidrolizado de proteínas usado tiene una o más, y preferiblemente todas las características de a) a e) descritas abajo. Según esto, aunque no se excluye que algunos métodos de la técnica precedente puedan proporcionar un hidrolizado de proteínas que tenga una o más de las características deseadas de a) a e) - y estos hidrolizados pueden ser usados en la fórmula para lactantes de la invención - la presente invención también proporciona una gama de hidrolizados de proteínas preferidos, así como un método para la preparación estos hidrolizados, que simultáneamente muestran todas las características deseadas de a) - e). El uso de estos hidrolizados es particularmente preferido.

20 En particular, un hidrolizado de proteínas usado en la invención debería tener una o varias características de las siguientes:

a) el hidrolizado debería contener todos los aminoácidos necesarios para un buen crecimiento del lactante;

25 b) al menos el 50% en peso de los péptidos presentes en el hidrolizado (en base a todos los componentes proteínicos presentes en la mezcla, incluyendo cualquiera de los aminoácidos libres) debería tener una longitud de cadena de entre 2 y 30 aminoácidos, preferiblemente de entre 2 y 15 aminoácidos, y más preferiblemente de entre 3 y 12 aminoácidos; el resto siendo sea componentes proteínicos con más aminoácidos en la cadena proteínica, y/o sea aminoácidos libres. Preferiblemente, de estos componentes proteínicos restantes, entre el 0.5 y el 8%, más preferiblemente entre el 0.7 y el 7%, e incluso más preferiblemente entre el 0.75 y el 5%, tendrán una longitud de cadena superior a 30 aminoácidos. La presencia de oligopéptidos pequeños mejora la digestibilidad de las proteínas, y de ese modo de toda la fórmula. También, la presencia de oligopéptidos de entre 15 y 30 aminoácidos permite que el sistema digestivo del lactante se acostumbre a péptidos más grandes y/o intactos;

30 c) una osmolalidad baja, debida a un contenido bajo de aminoácidos libres y sales. Esto impide trastornos del tracto gastrointestinal/sistema digestivo como la diarrea, o al menos reduce (más) su riesgo e impide un nivel bajo de vaciado del estómago. Según este aspecto, se debe observar que, puesto que la fórmula para lactantes de la invención está particularmente destinada a lactantes que tengan problemas de adaptación a la alimentación/fórmula para lactantes - p. ej. que padezcan uno o más de los problemas anteriormente mencionados - es importante que estas fórmulas, si se desea, puedan tener un alto contenido proteínico. Esto hace que el control de la osmolalidad del hidrolizado usado para preparar la fórmula para lactantes de la invención sea lo más importante.

35 También, como se ha mencionado anteriormente, un contenido bajo de aminoácidos libres es relevante puesto que los aminoácidos libres pueden dar al hidrolizado - y por lo tanto a toda la fórmula - un sabor amargo. Para enmascarar este sabor amargo, se necesitará la adición de edulcorantes a la fórmula, en particular edulcorantes que contengan muchos azúcares libres como un jarabe de glucosa o ciertos hidrolizados de almidón (p. ej. de maíz o guisantes). Estos, no obstante, generalmente tienen una alta osmolalidad (como hidrolizados de almidón que tienen un valor DE > 35), que a su vez aumentará (demasiado) la osmolalidad de la fórmula final.

40 Por lo tanto, es otro objeto de la invención el hecho de proporcionar una fórmula a base de hidrolizado de proteínas para lactantes que pueda contener menos edulcorantes y/o edulcorantes con una osmolalidad baja (p. ej. con un valor DE inferior a 30). Preferiblemente, como se ha mencionado anteriormente, la osmolalidad del hidrolizado es tal que - cuando el hidrolizado es incorporado a la fórmula para lactantes en las cantidades indicadas en la presente - la osmolalidad de la fórmula final es inferior a 270 mOsmol/l, preferiblemente inferior a 240 mOsmol/l, más preferiblemente inferior a 230 mOsmol/l;

45 d) un buen sabor, y en particular un sabor no amargo, que es una característica extremadamente importante para (hidrolizados de proteínas para el uso en) fórmulas para lactantes.

50 El sabor, y en particular la amargura, de un hidrolizado de proteínas puede por ejemplo ser determinado en una prueba comparativa que comprende un análisis de sabor y el uso de un compuesto adecuado como cafeína o un hidrolizado estándar como referente.

55 En particular, en el análisis de prueba del sabor descrito en el Ejemplo 2 de US-A-5,837,312 que usa una solución al 5% del compuesto que debe evaluarse y que usa cafeína como referente, cualquier hidrolizado que vaya a ser usado en la fórmula para lactantes de la invención debería preferiblemente tener un sabor amargo inferior a 2.7; preferiblemente inferior a 2.4, más preferiblemente entre 1.6 y 2.3 (en una escala de 1 a 6 siendo 6 el valor para la cafeína de referencia).

ES 2 238 339 T3

Como es conocido en la técnica, el sabor amargo de los hidrolizados de proteínas se debe (al menos en parte) a la presencia de aminoácidos libres que se forman durante la hidrólisis, como fenilalanina libre y/o tirosina). Así, en los hidrolizados que se vayan a usar en la invención, la cantidad de estos aminoácidos libres debería ser lo más baja posible, es decir no superior al 10% peso, y preferiblemente no superior al 7% peso de todos los componentes proteínicos (incluidos los aminoácidos libres).

e) un nivel de sensibilización baja, por ejemplo según está determinado por las pruebas descritas por J.J. Pahud y K. Swartz en *Proc. de la Tropical Conference, Virginia 1985*, AOAC, 264-271; y/o Piacentini a al., *Allergy* 1994, 48, 361-364 o cualquier otra prueba adecuada. En particular, el hidrolizado es tal que - cuando el hidrolizado es incorporado en la fórmula para lactantes en las cantidades indicadas en la presente - la fórmula final para lactantes de la invención preferiblemente muestra cierto grado de sensibilización en las pruebas descritas por Pahud y Swartz o por Piacentini, de esencialmente cero. Como es conocido en la técnica, las propiedades alérgicas de un hidrolizado - y por lo tanto de la fórmula para lactantes en la que es incorporado - es en parte muy dependiente del tipo y cantidad de péptidos que se forman durante/que permanecen después de la hidrólisis. En este aspecto, el uso de un hidrolizado de proteínas preparado según el modo descrito más abajo es particularmente ventajoso.

Aunque se pueden corregir los desequilibrios en la osmolalidad del hidrolizado de proteínas mediante la eliminación de iones por medio de técnicas que son conocidas en la técnica, es muy deseable que los hidrolizados cumplan todas las características de a) a e) anteriormente mencionadas. Un hidrolizado de este tipo puede ser preparado de un modo fiable por medio del método descrito más abajo. Preferiblemente, el hidrolizado está presente en la fórmula para lactantes de la invención en una cantidad entre 1 y 3 g/100 ml, más preferiblemente entre 1.3 y 2.0 g/100 ml, y más preferiblemente entre 1.6 y 1.9 g/100 ml de la fórmula total.

II: *Método para preparar los hidrolizados de proteínas preferidos adecuados para el uso como componente A en la invención, y uso de dicho hidrolizado para preparar la fórmula para lactantes de la invención*

Según se ha mencionado anteriormente, este método así como los hidrolizados obtenidos gracias a este representan aspectos separados de la invención.

Como material precursor para la hidrólisis de la invención, se puede usar cualquier proteína, mezcla de proteínas o preparación proteínica con un contenido de fósforo inferior a 0.75 g/100 g de proteína. Se prefiere el uso de proteínas de la leche de mamífero, en particular de la leche bovina como lactosuero, en particular lactosuero ácido; caseína desfosforilada; β -caseína o una mezcla adecuada de éstas.

Más preferiblemente, el material precursor proteínico tiene un contenido de fósforo inferior a 0.72 g P/100g de proteína, más preferiblemente inferior a 0.69 g P/100g de proteína. De nuevo, estos materiales precursores incluirán lactosuero, en particular lactosuero ácido; caseína desfosforilada; o fracciones de caseína específicas con un contenido de α -caseína reducido y/o un contenido de β -caseína aumentado.

Opcionalmente, el material precursor puede ser tratado para eliminar cualquier actividad enzimática nativa (resistente).

También, opcionalmente, una suspensión de células de levadura, opcionalmente homogenizada y calentada y/o pretratada para prensar las membranas celulares, pueden ser añadidas al material precursor antes de usarse en la hidrólisis de la invención, p. ej. en una cantidad de 18 g de masa seca de células de levadura por 100 g de proteína. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de lactosuero ácido que contenga un 4% de levadura proteínica (por ejemplo añadida como una suspensión al 10% de levadura de panadería).

El material precursor - como tal o en una forma adecuada como una solución o suspensión - es luego tratado con una combinación de al menos una endo y al menos una exoproteinasa, donde dicha mezcla enzimática es añadida en una cantidad de 0.1-5%, en base al material precursor.

Las endo y exoproteinasas pueden ser usadas de forma secuencial - p. ej. en dos o más fases de hidrólisis separadas o simultáneamente, p. ej. como una mezcla adecuada en una única fase de hidrólisis, opcionalmente en combinación con una o varias fases adicionales de la hidrólisis usando cualquier enzima de las restantes. Preferiblemente, la hidrólisis comprende una única fase de hidrólisis que usa una combinación de todas las enzimas que se vaya a usar.

Preferiblemente, como endo y exoproteinasas, se usa una mezcla adecuada de proteasas de serina, que incluye pero no se limita a una mezcla enzimática adecuada que contiene (al menos) las enzimas Alcalase® y Trypsine® (ambas disponibles por Novo Nordisk). Otra enzima adecuada para el uso en dicha mezcla enzimática es Flavourzyme® (también disponible por Novo Nordisk). Particularmente preferido es el uso de una mezcla de Alcalase, Flavourzyme y Trypsine en cantidades relativas de aproximadamente 5-10 partes de Alcalase a 3-5 partes de Flavourzyme a 1 parte de Trypsine (como por ejemplo una mezcla 7,5 : 4 : 1), dicha mezcla usándose de forma más preferida en una cantidad correspondiente al menos al 0.1% - p. ej. aproximadamente el 0.2% - de Trypsine por 100 g de proteína precursora.

Usando esta mezcla preferida según el modo descrito más abajo, se puede obtener un hidrolizado que, a pesar de la presencia de péptidos/proteínas de peso molecular relativamente alto, no es sensibilizadora. La aplicación de las

ES 2 238 339 T3

condiciones según el modo descrito anteriormente permite la preparación de una fórmula para lactantes de un sabor no amargo y una osmolalidad baja (p. ej. según el modo descrito anteriormente).

5 Usando una mezcla de endo- y exoproteinasas - y en particular de la mezcla preferida de Alcalase, Flavourzyme y Trypsine - el material precursor está hidrolizado a una temperatura de aproximadamente 45-60°C, preferiblemente entre 50 y 58°C, durante menos de 4 horas, preferiblemente de 1.5 a 3 horas. Durante la hidrólisis, el pH es mantenido en la gama de 6.4 a 8, y preferiblemente mantenido esencialmente constante, p. ej. en la gama de 6.8 a 7.8.

10 Generalmente, el grado de hidrólisis no es fundamental. En otras palabras, independientemente del grado final de hidrólisis, la hidrólisis de los precursores anteriores usando la(s) combinación(es) enzimática(s) bajo las condiciones mencionadas y durante el periodo temporal anterior, generalmente dará como resultado un hidrolizado con las propiedades deseadas para el uso en la fórmula para lactantes de la invención. Opcionalmente, si fuera necesario, el experto en la materia será capaz - en base a esta descripción - de adaptar las condiciones de la hidrólisis anterior de manera que se obtenga un hidrolizado con las propiedades deseadas.

15 También, se debe destacar que generalmente - y además del uso de los precursores anteriores y de la(s) combinación(es) enzimáticas preferida(s) - las condiciones de la hidrólisis pueden no ser demasiado fundamentales, dependiendo de la manera en la que el hidrolizado sea procesado (adicionalmente) antes de su uso en la fórmula para lactantes de la invención. No obstante, se ha hallado que las características deseadas de a) a e) de la fórmula final para lactantes son mejores y se obtienen de una forma más fiable cuando las condiciones anteriores son usadas en combinación con la fase de enfriamiento que será ahora descrita.

20 La reacción de la hidrólisis puede ser terminada de cualquier forma adecuada. No obstante, con el objetivo de asegurar la combinación de las características deseadas de a) a e) en el hidrolizado final, es más preferido que la reacción de hidrólisis no sea terminada/enfriada por calentamiento (como es usual), sino por enfriamiento de la mezcla de hidrólisis, p. ej. sin eliminar o desnaturalizar específicamente las actividades enzimáticas presentes en la mezcla.

25 En particular, según la invención, la mezcla reactiva total es enfriada durante una hora a partir de la temperatura de hidrólisis - p. ej. aproximadamente 45-60°C, preferiblemente entre 50 y 58°C - hasta una temperatura inferior a 20°C, preferiblemente inferior a 10°C. Dicho enfriamiento preferiblemente comienza entre 1.5 y 3 horas después de la iniciación de la reacción de hidrólisis.

Así, un protocolo de temperatura adecuado para la hidrólisis puede ser el siguiente:

35 - hidrólisis (45-60°C, pref. 50-58°C): 1.5 a 4 horas
- enfriamiento (hasta <20°C, pref. <10°C): 10 min. a 1 hora
- tiempo total: 1.7 a 4.5 horas

40 siendo el protocolo de temperatura preferido para la hidrólisis el siguiente:

45 - hidrólisis (45-60°C, pref. 50-58°C): 2.0 a 3.0 horas
- enfriamiento (hasta <20°C, pref. <10°C): 10 minutos a 1 hora
- tiempo total: 2.2 a 3.5 horas.

El hidrolizado enfriado obtenido de esta manera puede luego ser usado como tal en la preparación de la fórmula para lactantes de la invención, o después del tratamiento adecuado, como por ejemplo, eliminando uno o más compuestos o componentes indeseados, incluyendo pero sin limitarse a sales, aminoácidos, las enzimas usadas en la hidrólisis.

50 Esto puede por ejemplo efectuarse desalando (p. ej. por diálisis); por precipitación, es decir, mediante acidificación con un ácido alimentario como ácido clorhídrico hasta un pH < 5,0, seguido de la eliminación del precipitado (p. ej. por centrifugado) y reajustando el pH a un valor adecuado, por ejemplo entre 6 y 7; o mediante cualquier otra técnica adecuada.

55 También, en vez de todo el hidrolizado, se puede usar sólo una fracción del mismo, por ejemplo obtenida por eliminación de (parte de) las proteínas con una longitud de cadena superior a 30 aminoácidos.

60 El hidrolizado obtenido de este modo es luego incorporado en la fórmula para lactantes de la invención, p. ej. por las fases de tratamiento no limitativas siguientes, que son preferiblemente realizadas en 24 horas, más preferiblemente en 8 horas, desde el final de la reacción de hidrólisis:

65 a) Todos los demás ingredientes de la fórmula final - p. ej. el(los) componente(s) lipídicos B; el(los) componente(s) C prebióticos (si lo hay); opcionalmente una parte del(los) mejorador(es) D de la viscosidad (si lo hay); y los componentes adicionales opcionales, como las vitaminas, minerales y oligoelementos - son agregados al hidrolizado.

La mezcla es luego homogenizada y calentada, con el objetivo de obtener la calidad microbiológica deseada del producto, sin disminuir (demasiado) las características deseadas de la fórmula y/o la actividad biológica deseada de

ES 2 238 339 T3

los componentes incorporados en su interior. Por ejemplo, se puede usar un tratamiento UHT a 140°C durante casi 2.4 segundos. El producto es luego llevado a una forma en polvo - p. ej. por evaporación y secado (por pulverización). Se prefiere que algunos ingredientes como los agentes D mejoradores de la viscosidad - si los hay - sean agregados al polvo después de la pulverización en seco. Luego, la composición final puede ser asépticamente envasada, p. ej. en un recipiente adecuado como una lata, una caja, una bolsa, un frasco o un sobre.

b) De forma alternativa, después de añadir los componentes hidrosolubles para ser incorporados en la fórmula final -como las vitaminas, minerales y oligoelementos- el hidrolizado puede ser calentado y parcialmente secado/evaporado, añadiéndose sobre él el(los) componente(s) lipídicos B y cualquier componente restante. La mezcla puede luego ser homogenizada y llevada a una forma en polvo. Después de añadir opcionalmente más ingredientes en polvo como agentes mejoradores de la viscosidad, la composición final es envasada, es decir, según el modo descrito anteriormente.

Una fórmula para lactantes preparada de esta forma - es decir por medio del método mencionado empezando por el hidrolizado preferido- tiene características óptimas con respecto al sabor, baja osmolalidad, bajo contenido de aminoácidos libres, características de sensibilización reducida, y un contenido de proteínas/aminoácidos que es particularmente adecuado para la fórmula para lactantes.

También, según el método descrito anteriormente, el hidrolizado está sometido sólo a un tratamiento térmico mínimo, el cual asegura que la actividad biológica de los componentes presentes en la fórmula se mantiene, o al menos no disminuye significativamente.

Además, el método anterior lleva de una forma fiable a un hidrolizado y/o fórmula para lactantes con las características deseadas, que es producido de forma segura y rentable (uso limitado de enzimas caras como Tripsina y costes de producción bajos).

Así, según otros aspectos, la invención se refiere a un hidrolizado obtenido por medio del método descrito en esta Sección II; a una fórmula para lactantes que comprende un hidrolizado de proteínas de este tipo; y al uso de un hidrolizado de proteínas de este tipo para la preparación de una fórmula para lactantes, en particular al uso como componente A en la preparación de una fórmula para lactantes de la invención.

Como se ha dicho antes, el hidrolizado preferido está presente preferiblemente en la fórmula para lactantes de la invención en una cantidad entre 1 y 3 g/100 ml, más preferiblemente entre 1.3 y 2.0 g/100 ml, y más preferiblemente entre 1.6 y 1.9 g/100 ml de la fórmula total.

No obstante, además de su uso en la invención, se prevé que el método descrito en esta Sección II - así como los hidrolizados obtenidos por medio de dicho método - puede servir para otras aplicaciones, en particular en el campo de productos alimentarios, de forma más particular en el campo de la alimentación de lactantes y/o de alimentos dietéticos, p. ej. para la prevención o tratamiento de alergias alimentarias, y la producción de alimentos que están destinados a pasar rápidamente al estómago y que son fácilmente digeridos. Estos productos pueden ser muy útiles para pacientes que sufran un funcionamiento perjudicado del estómago, un funcionamiento perjudicado del hígado, un funcionamiento perjudicado del páncreas y/o un funcionamiento perjudicado del intestino.

Así, según se ha mencionado antes, el método de esta Sección II así como los hidrolizados obtenidos a partir del mismo, forman aspectos independientes y separados de la presente invención.

III: Componente B

Al menos un componente lipídico B - es decir uno o más componente(s) de grasas y/o de ácidos grasos presentes en la fórmula para lactantes de la invención - puede ser elegido a partir de todos los triglicéridos de ácidos grasos conocidos *per se* para el uso en productos alimentarios, y son preferiblemente elegidos de entre todos los triglicéridos de ácidos grasos y/o fosfolípidos (y/o mezclas derivadas) conocidos *per se* para el uso en alimentos para lactantes, y en particular de los conocidos *per se* para el uso en fórmulas para lactantes.

Como ya se conoce en la técnica, estos triglicéridos de ácidos grasos generalmente comprenden una molécula de glicéridos a la que se unen, por medio de enlaces estéricos, tres residuos de ácidos grasos, que pueden ser iguales o diferentes, y que son generalmente elegidos a partir de ácidos grasos saturados y no saturados que contienen de 6 a 26 átomos de carbono, que incluyen pero no se limitan a ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido oleico, ácido palmítico (C₁₆) y/o ácido esteárico (C₁₈).

Estos triglicéridos de ácidos grasos pueden diferir de los residuos de ácidos grasos que están presentes y/o en la(s) posición(es) respectiva(s) de los residuos de ácidos grasos (p. ej. en la posición 1, 2 y/o 3). Normalmente, como se conoce en la técnica, un componente lipídico para el uso en la fórmula para lactantes comprenderá una mezcla adecuada de dos o más, y normalmente varios y diferentes triglicéridos de ácidos grasos, dependiendo de por ejemplo las propiedades deseadas del componente lipídico, la fuente de grasa, así como la manera en que se obtuvo la grasa.

Al menos un componente B lipídico - es decir uno o más triglicéridos de ácidos grasos presentes en su interior - son preferiblemente elegidos de tal manera que el componente B lipídico es fácilmente digerible por el lactante, de ese modo haciendo (también) la fórmula final fácilmente digerible. Esto mejora la estructura de las heces y mejora la

ES 2 238 339 T3

disponibilidad biológica de cationes bivalentes como el calcio y/o las grasas/ácidos grasos presentes en la fórmula.

Según este aspecto, la cantidad y posición de los residuos de ácido palmítico que están presentes en los triglicéridos que están presentes/representan al menos un componente B lipídico son de especial relevancia. Preferiblemente, los
5 residuos de ácido palmítico deberían representar más del 10%, preferiblemente el 16-24%, de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos usados como o en el componente B.

También, la cantidad de triglicéridos en la que los ácidos grasos C₁₄:0, C₁₆:0 y/o C₁₈:0 están en la posición Sn1 o Sn3 y en particular en la que los residuos de palmitato están en la posición Sn1 o Sn3 debería ser lo más baja posible.
10 La cantidad de ácido palmítico en la posición Sn1 o Sn3 debería preferiblemente representar no más del 16%, más preferiblemente no más del 13%, y más preferiblemente no más del 10.7%, de todos los triglicéridos presentes. Esto corresponde a cantidades de triglicéridos con el residuo de palmitato en la posición Sn1 o Sn3 inferior a 0.55 g/100 ml, preferiblemente inferior a 0.50 g/100 ml, más preferiblemente inferior a 0.38 g/100 ml de la fórmula para lactantes de la invención.

En otras palabras - pero algo menos restrictivas -, cuando los residuos de ácido palmítico representan más del 10%, preferiblemente el 16-24% de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos usados en o como el componente B de la invención, de estos residuos de ácido palmítico, toda la cantidad posible, y preferiblemente al
20 menos el 30%, más preferiblemente al menos el 40%, debería estar en la posición 2 o β del triglicérido.

Mezclas de triglicéridos de ácidos grasos que contienen más del 10%, preferiblemente el 16-24% de residuos de palmitato y que contienen uno o ambos requisitos acerca de la posición de los residuos de palmitato indicados en los dos párrafos anteriores, también serán denominados más abajo como el “*componente B lipídico preferido*”. Por ejemplo, estos incluyen fosfolípidos específicos así como grasas estructuradas denominadas, p. ej. grasas animales o
25 de origen vegetal, en las que los triglicéridos han sido sometidos a una reesterificación enzimática o de otro tipo de manera que gran parte de los residuos de ácido palmítico estén presentes en la posición 2.

Estos componentes B preferidos están disponibles comercialmente - p. ej. por Lodens Croklaan bajo el nombre Betapol® (beta palmitato) - y/o pueden ser preparados de una forma conocida *per se.*, por ejemplo según está descrito
30 en EP 0 698 078 y/o EP 0 758 846.

No obstante, para una mejor absorción de estas mezclas de grasas en el intestino del lactante, el uso de un componente B lipídico preferido según el modo descrito anteriormente puede permitir que la cantidad de componente B que se añade a la fórmula para lactantes de la invención sea reducida, mientras que también se proporciona una
35 energía/valor nutritivo suficiente al lactante.

En particular, usando un componente B lipídico preferido, el contenido de grasas global de la fórmula para lactantes de la invención puede ser reducido desde el 48% peso o más para fórmulas para lactantes convencionales a menos del
40 46% peso en una fórmula para lactantes de la invención.

También, el uso de un componente B lipídico preferido puede permitir que el contenido de calcio global de la fórmula para lactantes de la invención sea disminuido, es decir según se indica arriba. Una reducción de este tipo en el contenido de calcio puede a su vez permitir que el contenido de fósforo global de la fórmula para lactantes de la
45 invención sea disminuido, nuevamente como se indica arriba.

De forma alternativa, el uso de un componente B lipídico preferido puede permitir que la proporción de calcio-a-fósforo de la fórmula para lactantes de la invención sea disminuida, p. ej. de aproximadamente 2 para fórmulas convencionales hasta una gama de aproximadamente 2.0 a 1.4.

Finalmente, aunque se ha descrito que el componente B sólo consiste esencialmente en triglicéridos de ácidos grasos, debe ser entendido que no se excluye la presencia de cantidades inferiores de mono- o diglicéridos (p. ej. hasta un total de como máximo un tercio de todos los ácidos grasos de todos los mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos presentes en o como el componente B, el resto siendo triglicéridos de ácidos grasos hasta un total del 100%
50 del componente B). Estos mono- o diglicéridos normalmente contienen los residuos de ácidos grasos a los que se ha hecho referencia arriba.

IV: Componente C

Uno o más componentes C prebióticos pueden ser elegidos de todos los componentes prebióticos conocidos *per se* para el uso en productos alimentarios, y son preferiblemente elegidos entre los componentes prebióticos conocidos
60 *per se* para el uso en alimentos para lactantes, y en particular entre aquellos conocidos *per se* para el uso en fórmulas para lactantes.

Otros ejemplos preferidos pero no limitativos de ello incluyen oligosacáridos prebióticos (no digeribles). Generalmente, estos serán carbohidratos hidrolizados o no hidrolizados que comprenden residuos de azúcares interconectados
65 por medio de enlaces beta 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-6 y/o alfa 1-6. Más preferiblemente, estos oligosacáridos contendrán de 2-20 residuos de azúcares en el esqueleto del sacárido.

ES 2 238 339 T3

Por ejemplo, estos oligosacáridos prebióticos incluyen, pero no se limitan a, lacto-N-tetraosa, lacto-N-fucopentaosa, lactulosa, lactosacarosa, rafinosa, galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, oligosacáridos derivados de polisacáridos de soja, oligosacáridos a base de manosa, arabino-oligosacáridos, xilo oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, glucanos, sialil oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, y/o cualquier combinación adecuada de éstos.

También, se puede usar la lactosa como el componente prebiótico. No obstante, el uso de lactosa en la fórmula para lactantes de la invención debería evitarse cuando se desea una fórmula con bajo contenido de lactosa, p. ej. una fórmula para lactantes que son, o son susceptibles de ser, intolerantes a la lactosa (p. ej. en base a los factores de la edad o hereditarios).

El uso de uno o más *trans*-galacto-oligosacáridos (“TOS”), uno o más fructo-oligosacáridos (“FOS”) y/o mezclas derivadas es particularmente preferido, en particular el uso de mezclas de uno o más *trans*-galacto oligosacáridos y uno o más fructo-oligosacáridos donde la proporción de TOS-a-FOS está entre 5:1 y 15:1, y de forma más particular aproximadamente 9:1, cuyas mezclas generalmente proporcionan un efecto prebiótico comparable a la leche materna.

La cantidad del o de los componentes C prebióticos usados generalmente dependen del(los) componente(s) prebiótico(s) específico(s) usados, así como de la cantidad de fórmula que se va a administrar al lactante al día, p. ej. como una o más, y preferiblemente cuatro o más, tomas al día. Generalmente, la cantidad de componente(s) C prebiótico(s) será tal que - cuando la fórmula sea administrada al lactante en la cantidad recomendada/prescrita- sea suficiente proporcionar una dosis diaria del componente(s) prebiótico(s) de al menos 1.8 g/día para lactantes menores de 4 meses; y preferiblemente al menos 3.6 g/día para lactantes mayores de 4 meses. Normalmente, se administrará a un lactante un total de entre 500 y 800 ml de la fórmula de la invención al día. Así, las cantidades anteriores corresponden a una cantidad de componente(s) C de al menos 0.3 g/100 ml de la fórmula total, más preferiblemente de al menos 0.6 g/100 ml de la fórmula total.

El uso de los componentes prebióticos anteriores para la fórmula para lactantes de la invención puede (ayudar a) devolver la flora gastrointestinal natural y/o dar como resultado una reducción de componentes agresivos en las heces, p. ej. de componentes que puedan irritar o herir células epiteliales (como las del revestimiento del tracto gastrointestinal y/o la piel). Esto es de extrema relevancia para lactantes que sufran de dermatitis en la región del pañal.

V: Componente D

Uno o más de los componentes D mejoradores de la viscosidad pueden ser elegidos entre todos los componentes mejoradores de la viscosidad conocidos *per se* para el uso en productos alimentarios, y son preferiblemente elegidos entre los componentes mejoradores de la viscosidad conocidos para el uso en alimentos para lactantes, especialmente aquellos conocidos *per se* para el uso en fórmulas para lactantes; ver por ejemplo EP 0 846 422.

Algunos ejemplos preferidos pero no limitadores de ello incluyen componentes mejoradores de la viscosidad basados en carbohidratos, y en particular los basados en almidones y/o derivados del almidón como almidones pregelatinizados, como el almidón pregelatinizado de patata, el cual es preferido.

La cantidad del o de los componente(s) D mejorador(es) de la viscosidad usada generalmente dependerá del o de los componente(s) mejorador(es) de la viscosidad usados y de los demás componentes presentes en la fórmula, y generalmente serán tales que la viscosidad de la fórmula final esté entre 20 y 100 cps, preferiblemente entre 40 y 80 cps; según lo medido en un viscosímetro Brookfield a 30 rpm. Normalmente, la cantidad total de componente(s) D mejorador(es) de la viscosidad estará entre 0.5 y 5 g/100 ml de la fórmula, preferiblemente entre 1 y 3 g/100 ml. Por ejemplo, el almidón pregelatinizado de patata puede ser usado en una cantidad de entre 1.4 y 2.1 g/100 ml.

El uso del o de los componente(s) D mejorador(es) de la viscosidad puede proporcionar varias ventajas, que incluyen pero no se limitan a la prevención o reducción de la regurgitación y/o de una aerofagia excesiva (eructos).

VI: Componentes adicionales

Además de los componentes A a D mencionados arriba, la composición de la invención puede además contener cualquier componente o ingrediente para la fórmula para lactantes conocido *per se*, en cantidades usuales (p. ej. según lo descrito por las directrices nacionales o internacionales) y dependiendo de (las propiedades de) la fórmula final deseada. Estos componentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a una o cualquier combinación de lo siguiente:

- uno o más de los compuestos siguientes: taurina, colina, carnitina, inositol, biotina;

- uno o más ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados (“PUFAs”), que incluyen pero no se limitan a ácido linoleico, ácido α -linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico.

- uno o más nucleótidos y/o análogos de nucleótidos;

- uno o más aminoácidos (añadidos), que incluyen pero no se limitan a triptófano y/o metionina;

ES 2 238 339 T3

- una o más vitaminas (añadidas), que incluyen pero no se limitan a vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina A, vitamina E, vitamina D, vitamina C, niacina, ácido pantoténico. También, además de las cantidades usuales de éstas u otras vitaminas, la fórmula para lactantes de la invención puede contener cantidades adicionales de - por ejemplo - ácido fólico, vitamina B12 y/o vitamina B6;

5 - uno o más minerales y/o oligoelementos;

- uno o más conservantes (no preferido);

10 - uno o más sabores y/o colorantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 *Fórmula para lactantes mayores de 4 meses*

Una fórmula para lactantes para lactantes mayores de 4 meses es preparada esencialmente según se describe en el punto II. arriba. La fórmula tiene la composición siguiente, un valor energético/nutricional de 72 kcal/ml y una osmolalidad de 260 mOsmol/l. El contenido de calcio es 86 mg/100 kcal y el contenido de fósforo es 54 mg/100kcal.

	<u>g por 100 g de</u>	<u>g por 100 ml*</u>
<u>Componente</u>	<u>polvo</u>	
25 Equivalentes proteínicos	12.4	1.9
Hidrolisato de lactosuero-proteínico**		1.9
30 Carbohidratos	54.8	8.6
Sacáridos (lactosa)		4.0 (2.7)
Polisacáridos de maltodextrinas		2.0
Polisacáridos de almidón de patata		2.3
Ácidos orgánicos		0.1
40 Grasa	21.1	3.3 (=41
		%peso)
Saturada		1.4
Beta palmitato (Loders Croklaan)		0.23
Mono-insaturada		1.4
50 style="padding-left: 20px;">Poli-insaturada		0.54
Fibra / oligosacáridos no digeribles	5.0	0.78
55 style="padding-left: 20px;">TOS		0.7
FOS		0.08

60 **Componentes adicionales:**
Minerales, oligoelementos y vitaminas
en cantidades recomendadas por el reglamento 321 de la CEE .

Notas: *: obtenido disolviendo 15.6 g de polvo en 100 ml de agua.

65 **: hidrolizado A de proteínas preferido como se describe en el punto II. arriba.

ES 2 238 339 T3

Ejemplo 2

Fórmula para lactantes de hasta 6 meses

5 Una fórmula para lactantes para lactantes de hasta 6 meses es preparada esencialmente como se describe en el punto II. arriba. La fórmula tiene la composición siguiente, un valor energético/nutricional de 70 kcal/ml y una osmolalidad de 240 mOsmol/l. El contenido de calcio es 53 mg/100 kcal y el contenido de fósforo es 27 mg/100kcal.

<u>Componente</u>	<u>g por 100 g de</u> <u>polvo</u>	<u>g por 100 ml*</u>
Equivalentes proteínicos	11.6	1.7
hidrolizado de lactosuero proteínico **		1.7
Carbohidratos	55.4	8.3
Sacáridos (lactosa)		4.0 (2.9)
Polisacáridos de maltodextrinas		1.5
Polisacáridos de almidón de patata		1.8
Grasa	21.1	3.3 (= 42 %peso)
Saturada		1.4
Beta palmitato		0.23
Mono-insaturada		1.4
Poli-insaturada		0.54
Fibra / oligosacáridos no-digeribles	5.0	0.78
TOS		0.7
FOS		0.08

Componentes adicionales:

Minerales, oligoelementos y vitaminas
en cantidades recomendadas por el reglamento 321 de la CEE.

Notas: *: obtenido disolviendo 15.0 g de polvo en 100 ml de agua.

** : hidrolizado A de proteínas preferido como se describe en el punto II. arriba

Ejemplo 3

Fórmula para lactantes de hasta 4 meses

60 Una fórmula para lactantes para lactantes de hasta 4 meses es preparada esencialmente como se describe en el punto II. arriba. La fórmula tiene la composición siguiente, un valor energético/nutricional de 67 kcal/ml y una osmolalidad de 230 mOsmol/l. El contenido de calcio es 45 mg/100 kcal y el contenido de fósforo es 25 mg/100 kcal.

65

ES 2 238 339 T3

	<u>Componente</u>	<u>g por 100 g</u> <u>de polvo</u>	<u>g por 100</u> <u>ml*</u>
5	Equivalentes proteínicos	10.5	1.54
	Lactosuero hidrolizado**		1.46
	De L-triptófano		0.01
10	De L-metionina		0.01
	De levadura de panadería hidrolizada**		0.06
15	Carbohidratos	55.4	8.3
	Sacáridos (lactosa)		3.5
20	Polisacáridos de maltodextrinas		3.3
	Polisacáridos de almidón de patata		1.4
25	Grasa	19.2	3.0 (= 40 %peso)
	Saturada		1.2
30	Beta palmitato		0.23
	Mono-insaturada		1.3
	Poli-insaturada		0.5
35	Fibra / oligosacáridos no-digeribles	3.2	0.5
	TOS		0.37
40	FOS		0.03
	Lacto-N-tetraosa		0.10
	Componentes adicionales:		
45	Acido fólico (µg)		20
	Vitamina K (µg)		10
50	Minerales, oligoelementos y vitaminas: en cantidades recomendadas por el reglamento 321 de la EEC.		
	Notas: *: obtenido disolviendo 15.0 g de polvo en 100 ml de agua.		
55	**: hidrolizado A de proteínas preferido como se describe en el punto II. arriba.		

Ejemplo 4

60 *Fórmula para lactantes de hasta 4 meses.*

65 Una fórmula para lactantes para lactantes de hasta 4 meses es preparada esencialmente como se describe en el punto II. arriba. La fórmula tiene la composición siguiente, un valor energético/nutricional de 68 kcal/100 ml y una osmolalidad de 260 mOsmol/l. El contenido de calcio es 40 mg/100 kcal y el contenido de fósforo es 20 mg/100kcal.

ES 2 238 339 T3

	<u>Componente</u>		<u>g por 100 ml*</u>
	Equivalentes proteínicos	1.30	
5	β-caseína hidrolizada/lactosuero (40/60)		1.29
	De L-triptófano		0.01
10	Carbohidratos	8.5	
	Lactosa		5.5
	Polisacáridos		2.8
15	Lípidos	3.2	
	Saturados		1.5
20	De β-palmitato		0.2
	De MCT + aceite de coco		1.1
	Mono-insaturados		1.2
25	Poli-insaturados		0.5
	Fibra /oligosacáridos no-digeribles	0.5 g	
30	Arabino oligosacáridos		0.4
	FOS		0.1
35	Componentes adicionales:		
	Minerales, oligoelementos y vitaminas:		
	en cantidades recomendadas por el reglamento 321 de la CEE.		
40	Notas	*: obtenido disolviendo 14.5 g de polvo en 100 ml de agua.	

Ejemplo 5

Estudio comparativo

Los efectos de la fórmula del ejemplo 2 fueron evaluados en un estudio que implicaba 51 recién nacidos a término y fueron comparados con los efectos de un producto estándar comercial que no contenía beta palmitato y que no adaptó la proporción de calcio a fósforo. Después de una alimentación prolongada de las fórmulas, se observaron significativamente menos problemas con estreñimiento ($p < 0.05$), incomodidad abdominal ($p < 0.005$) y menos problemas gastrointestinales ($p < 0.01$), así como menos problemas en relación con la incomodidad gastrointestinal (calambres y llantos) con la fórmula de la invención en comparación con la fórmula estándar.

ES 2 238 339 T3

REIVINDICACIONES

1. Fórmula para lactantes, que comprende

a) un componente proteínico que tiene un contenido de fósforo inferior a 0.75 g P/100 g de proteína; y

b) un componente lipídico que puede ser fácilmente digerido por un lactante, que comprende triglicéridos de ácidos grasos, en los que los residuos de ácido palmítico representan más del 10% (p/p) de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos, al menos el 30% de los residuos de ácido palmítico en los triglicéridos que están en la posición Sn2 de los triglicéridos.

2. Fórmula para lactantes según la reivindicación 1, en la que el componente proteínico a) tiene un contenido de fósforo inferior a 0.72 g P/100 g de proteína, más preferiblemente menos de 0.69 g P/100 g de proteína.

3. Fórmula para lactantes según la reivindicación 1 ó 2, en la que los residuos de ácido palmítico en la posición Sn1 o Sn3 representan no más del 16%, preferiblemente no más del 13%, más preferiblemente no más del 10.7% (p/p) de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos.

4. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que los residuos de ácido palmítico representan el 16-24% (p/p) de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos.

5. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el componente proteínico a) comprende un hidrolizado obtenido hidrolizando una proteína con una combinación de al menos una endo- y al menos una exoproteinasa.

6. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que además comprende:

c) un componente prebiótico, seleccionado de lacto-N-tetraosa, lacto-N-fucopentaosa, lactulosa, lactosacarosa, rafinosa, galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, oligosacáridos derivados de polisacáridos de soja, oligosacáridos a base de manosa, arabino-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, glucanos, sialil oligosacáridos y fuco-oligosacáridos.

7. Fórmula para lactantes según la reivindicación 6, en la que las cantidades relativas de los componentes a) a c) son:

- al menos un componente proteínico a): 6.4 a 16% peso
- al menos un componente lipídico b): 18 a 29% peso
- al menos un componente prebiótico c): 3 a 15% peso,

en base al peso de polvo de la fórmula final.

8. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizada** por un contenido de aminoácidos libres, derivados del hidrolizado de proteínas a), inferior a 10 g, y preferiblemente inferior a 7 g por 100 g de equivalente proteínico.

9. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizada** por una osmolalidad inferior a 270 mOsm/l, preferiblemente inferior a 240 mOsm/l.

10. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, destinada a lactantes menores de 6 meses, **caracterizada** por un contenido de calcio (expresado como mg de calcio por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 80 mg/100kcal.

11. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, destinada a lactantes mayores de 6 meses, **caracterizada** por un contenido de calcio (expresado como mg de calcio por 100 kcal de contenido energético de la fórmula) inferior a 122 mg/100kcal.

12. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, **caracterizada** por una proporción calcio-a-fósforo de entre 1.4 y 2.

13. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que además comprende al menos un componente mejorador de la viscosidad en una cantidad relativa de 1.5-15% peso.

14. Fórmula para lactantes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por un contenido de lactosa de como máximo 6.0 g/100 ml, preferiblemente como máximo 4.5 g/100ml, de la fórmula total.

ES 2 238 339 T3

15. Un proceso para preparar un hidrolizado de proteínas, que comprende la hidrolización de un material precursor de proteínas que tiene un contenido de fósforo inferior a 0.75 g P/100 g de proteína con una combinación de al menos una endo y al menos una exoproteinasa, el material precursor además conteniendo una suspensión de células de levadura en una cantidad de 1 a 8 g de masa seca de células de levadura por 100 g de proteína.

5

16. Un proceso para preparar un hidrolizado de proteínas, que comprende la hidrolización de un material precursor proteínico con un contenido de fósforo inferior a 0.75 g P/100 g de proteína con una combinación de al menos las enzimas Alcalase®, Trypsine® y Flavourzyme®.

10

17. Un proceso según la reivindicación 15 ó 16, que comprende la hidrolización de proteínas lácteas, como lactosuero, en particular lactosuero ácido, caseína desfosforilada, o una mezcla derivada.

15

18. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que la hidrólisis se realiza a una temperatura entre 45 y 60°C, y es terminada por enfriamiento de la mezcla de hidrólisis total de la temperatura de hidrólisis a una temperatura inferior a 20°C, preferiblemente inferior a 10°C, en un periodo temporal de 10 min. a 1 hora.

19. Un hidrolizado de proteínas que se puede obtener por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15-18.

20

20. Fórmula para lactantes, que comprende un hidrolizado de proteínas según la reivindicación 19.

21. Uso de un hidrolizado de proteínas según la reivindicación 19 en la preparación de una fórmula para lactantes, en particular una fórmula para lactantes de una de las reivindicaciones 1-14.

25

30

35

40

45

50

55

60

65