

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 376**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/05** (2006.01)  
**A23L 1/0526** (2006.01)  
**A23L 1/053** (2006.01)  
**A23L 1/29** (2006.01)  
**A23L 1/305** (2006.01)  
**A23C 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10713037 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2418969**

54 Título: **Nutrición antirreflujo para lactantes**

30 Prioridad:

**15.04.2009 EP 09157995**

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

**01.07.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THOMAS, MARIE;  
LECROIX, FRANCIS;  
ABRAHAMSE, EVAN y  
BOURITIUS, HOUKJE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 410 376 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**

Nutrición antirreflujo para lactantes

**Campo de la invención**

5 La presente invención es en el campo de la nutrición antirreflujo. La invención es particularmente ventajosa para lactantes.

**Antecedentes de la invención**

10 El reflujo gastroesofágico (GER, por sus siglas en inglés) es un flujo en sentido inverso de los contenidos del estómago hasta el esófago y, a veces, incluso hasta el interior o exterior de la boca. En el extremo inferior del esófago, el esfínter esofágico inferior (LES, por sus siglas en inglés) se abre cuando se ingiere la comida y normalmente a continuación se cierra de nuevo para mantener los contenidos del estómago en su sitio.

15 Cuando el LES no funciona de manera apropiada, con el GER el contenido del estómago que incluye ácido clorhídrico entra en contacto con el esófago, la garganta, las cavidades nasales, los pulmones y/o los dientes, provocando dolor y daños. Con el tiempo, la exposición repetida de estas zonas al ácido puede provocar daños cada vez mayores y complicaciones más serias.

Al menos 50% de los lactantes nacen con un cierto grado de GER debido a la inmadurez de LES. La mayoría de estos lactantes no presentarán complicaciones mayores y se curarán con la edad antes del primer año de vida. Se estima que aproximadamente 3% no se curará con la edad y experimentará complicaciones más serias relacionadas con el trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés).

20 Además, GER(D) es un problema especialmente durante la infancia. Además de los problemas ya mencionados, GER(D) en lactantes puede tener como resultado la deshidratación, un menor crecimiento y/o una insuficiencia en el desarrollo del lactante.

25 Nutrilon A.R. 1 es una fórmula para lactantes disponible comercialmente destinada a lactantes que tienen GER. Comprende 0,4 g por cada 100 ml de goma de algarrobo espesante. Comprende 1,6 g de proteína por cada 100 ml con una proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo de 8 a 2.

Gallia A. R. 1 es una fórmula para lactantes disponible comercialmente que comprende 0,5 g por cada 100 ml de goma de algarrobo espesante. Está destinada a lactantes que padecen GER. Comprende 1,6 g de proteína con una proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo de 6 a 4.

30 El documento EP 0 745 330 describe una fórmula para lactantes que contiene agentes espesantes útiles para tratar la regurgitación de almidón de patata, almidón de grano céreo (por ejemplo, almidón de maíz céreo, almidón de arroz céreo) o una de sus mezclas. De manera desventajosa, el almidón sustituye a la lactosa como fuente de carbohidratos digerible, lo que no resulta deseable ya que la lactosa es la principal fuente de carbohidratos digeribles de la leche humana. Además, el almidón puede ser degradado por la alfa-amilasa y por tanto es menos eficaz como espesante.

35 El documento EP 0 611 525 describe una leche para lactantes que se prepara por medio de precalentamiento, adición de 0,3-1% (basado en el peso total de leche envasada y esterilizada) de garrofa, guar, carragenina y/o pectinas, como espesantes, homogeneización, tratamiento a temperatura ultraelevada y envasado.

El documento FR 2913857 describe la preparación de una leche antirregurgitación para lactantes en forma de polvo y un polvo de leche para lactantes que comprende 1-5% en peso basado en el peso seco de harina de garrofa.

40 El documento JP2003245039 describe una leche con una fórmula para evitar el reflujo gastroesofágico para una terapia dietética de trastornos de reflujo gastroesofágico en lactantes, cuya viscosidad es baja cuando se disuelve y aumenta tras la ingestión.

45 El documento EP 1 930 407 A1 describe *Bifidobacterium bifidum* que tiene el efecto de matar *Helicobacter pylori* y muestra elevada supervivencia incluso en caso de ser almacenado en bebidas o leche fermentadas en condiciones aerobias.

**Compendio de la invención**

50 De manera sorprendente, los presentes inventores han descubierto que una fórmula de leche para lactantes (IMF, por sus siglas en inglés) que comprende un producto derivado de leche fermentada, en particular leche fermentada con *Streptococcus thermophilus*, y un espesante de galactomanano, en particular goma de algarrobo (LBG, por sus siglas en inglés), dio como resultado un producto más espeso, en particular más espeso en el estómago.

Una consecuencia beneficiosa del presente descubrimiento es que la cantidad de LBG en el producto de nutrición para lactantes se puede reducir en comparación con las composiciones convencionales, al tiempo que se mantienen las propiedades ventajosas antirreflujo de la IMF de última generación.

5 Esto ofrece varias ventajas, entre otras porque i) LBG es caro, ii) la presencia de LBG supone un riesgo de infecciones bacterianas, ya que con frecuencia las fuentes de galactomananos están contaminadas con bacterias y es difícil esterilizarlas sin degradar el producto y iii) reducir la cantidad de LBG permite la adición de otras fibras, en particular oligosacáridos no digeribles (NDO, por sus siglas en inglés). Normalmente, no se añaden NDO a la fórmula para lactantes que contiene LBG con el fin de mantener la cantidad de fibras por debajo de un determinado nivel superior. Especialmente, una cantidad de fibras excesiva puede tener como resultado una molestia abdominal tal como hinchazón y retortijones. Con un menor contenido de LBG se pueden añadir prebióticos, por ejemplo NDO, que tengan mejores efectos desde el punto de vista de la selectividad, por ejemplo sobre la bifidogenicidad, que en el caso de LBG. Por ejemplo, la administración conjunta de trans galactooligosacáridos (TOS, por sus siglas en inglés) y/o fructooligosacáridos (FOS, por sus siglas en inglés) en la fórmula que contiene LBG disminuirá además los retortijones abdominales, el dolor, la hinchazón, etc, lo que resulta especialmente beneficioso para lactantes que padecen o que presentan riesgo de padecer GER.

Además, una ventaja de reducir la cantidad de LBG es que iv) es posible reducir la cantidad de caseína y/o la proporción de caseína con respecto a proteína de suero lácteo. Hasta ahora, la caseína estaba normalmente presente en las fórmulas antirreflujo en una proporción relativamente elevada de 1 o superior. El consumo de caseína tiene como resultado la formación de cuajada espesa en el estómago que resulta beneficiosa para evitar GER. El presente descubrimiento permite tener una proporción de proteína de suero lácteo con respecto a caseína que recuerda más a la observada en la leche humana (que es de 6 a 4). Esto da como resultado un perfil de aminoácidos mejorado más comparable al de la leche humana y, por lo tanto, un contenido de proteínas que se puede reducir hasta niveles que recuerdan más a los niveles encontrados en leche humana, sin que ello suponga un deterioro del crecimiento. Otra consecuencia es que se puede reducir la cantidad de proteína basada en la energía total. De este modo, de manera ventajosa, la concentración de proteína estará más próxima a la concentración de proteína de la leche humana.

#### **Descripción detallada de la invención**

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para la prevención del reflujo gastroesofágico y/o un método para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno de reflujo gastrointestinal, comprendiendo dicho método la administración de una composición nutricional que comprende a) proteína de suero lácteo y/o caseína, b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva y c) un producto derivado de leche fermentada.

En otras palabras, la presente invención se refiere al uso de un espesante para la preparación de una composición nutricional para la prevención del reflujo gastroesofágico y/o la prevención y/o el tratamiento del trastorno de reflujo gastrointestinal, en el que dicha composición nutricional comprende a) proteína de suero lácteo y/o caseína, b) dicho espesante se selecciona del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva y c) un producto derivado de leche fermentada.

La invención también se puede presentar como una composición nutricional para su uso en la prevención del reflujo gastroesofágico y/o para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de reflujo gastrointestinal, comprendiendo dicha composición a) proteína de suero lácteo y/o caseína, b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva y c) un producto derivado de leche fermentada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición nutricional que comprende a) proteína de suero lácteo y/o caseína, b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva y c) un producto derivado de leche fermentada.

En una realización preferida, la presente invención es para proporcionar nutrición a lactantes o la presente composición es para su uso a la hora de proporcionar nutrición para lactantes.

#### ***Reflujo gastroesofágico***

El reflujo gastroesofágico (GER) es el flujo inverso de los contenidos del estómago hacia el esófago. En lactantes, GER puede variar desde material de reflujo que simplemente penetra en el esófago distal (parte inferior del mismo) hasta regurgitación e incluso vómitos explosivos frecuentes. La regurgitación, el ardor de estómago o el reflujo ácido también son formas de GER. El trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD) es una forma de reflujo gastroesofágico en el que aparecen varias complicaciones graves. GERD es un proceso patológico y las complicaciones pueden ser típicas, por ejemplo, insuficiencias en el desarrollo, aversiones orales y de alimentación, esofagitis, etc, o atípicas, por ejemplo, sibilancias, neumonía, sinusitis crónica, etc. Los pacientes con GERD tienen complicaciones que surgen de su GER que precisan de intervención médica. GERD también se denomina "GER patológico".

*Producto derivado de leche fermentada*

La presente composición comprende un producto derivado de leche fermentada. Este producto derivado de leche fermentada se obtiene por medio de incubación de una combinación de leche, por ejemplo leche desnatada, o un producto derivado de leche, por ejemplo lactosa, con al menos un microorganismo, preferentemente *Streptococcus thermophilus*. Preferentemente, la combinación se incuba durante desde 10 minutos hasta aproximadamente 6 horas. Preferentemente, la temperatura durante la incubación se encuentra entre 20 y 50 °C. Tras la incubación, preferentemente se somete el producto incubado a un tratamiento térmico. Preferentemente, por medio de este tratamiento térmico se desactiva al menos 90% de los microorganismos vivos. Preferentemente, el tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura entre 80 y 180 °C. Los procedimientos para preparar productos derivados de leche fermentada apropiados para la finalidad de la presente invención son conocidos de por sí. El documento EP 778885 describe, en particular en el ejemplo 7, un proceso apropiado para preparar un producto derivado de leche fermentada. El documento FR 2723960 describe, en particular en el ejemplo 6, un proceso apropiado para preparar un producto derivado de leche fermentada.

Brevemente, se concentra un producto derivado de leche, preferentemente pasteurizado, que contiene lactosa y opcionalmente otros macronutrientes tales como grasas (vegetales), caseína, proteína de suero lácteo, vitaminas y/o minerales etc, por ejemplo hasta obtener entre 15 y 50% de materia seca y posteriormente se inocula con *S. thermophilus*, por ejemplo con 5% de un cultivo que contiene de  $10^6$  a  $10^{10}$  bacterias por ml. La temperatura y la duración de la fermentación son como se ha mencionado anteriormente. De manera apropiada, tras la fermentación, los productos derivados de leche fermentada se pueden pasteurizar o esterilizar y, por ejemplo, se pueden secar por pulverización o se pueden liofilizar para proporcionar una forma apropiada que se ha de formular para obtener el producto final que además contiene un espesante de galactomanano.

Las cepas bacterianas de *S. thermophilus* que se usan preferentemente para preparar el producto derivado de leche fermentada para la finalidad de la presente invención desarrollan actividad de beta-galactosidasa durante el transcurso de la fermentación del sustrato. Preferentemente, la actividad de beta-galactosidasa se desarrolla en paralelo con acidez. Preferentemente, la actividad de beta-galactosidasa se desarrolla de manera que resulte suficiente para permitir el enriquecimiento posterior del producto derivado de leche fermentada en galactooligosacáridos. Preferentemente, de este modo las cepas de *S. thermophilus* apropiadas, cuando se someten a cultivo en un medio que contiene lactosa, en particular en un medio basado en concentrado de leche, logran la fermentación del medio acompañada de una elevada producción de galactooligosacáridos. La selección de la cepa apropiada de *S. thermophilus* se describe por ejemplo en el ejemplo 2 del documento EP 778885 y en el ejemplo 1 del documento FR 2723960. Posteriormente, se escoge una cepa apropiada de *S. thermophilus* que, con una actividad de beta-galactosidasa en desarrollo, también produce galactooligosacáridos.

Las cepas preferidas de *S. thermophilus* para preparar los productos derivados de leche fermentada para la finalidad de la presente invención han sido depositadas por Compagnie Gervais Danone en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM) del Instituto Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, París, Francia, el 23 de agosto de 1995, con el número de entrada I-1620 y el 25 de agosto de 1994 con el número de entrada I-1470.

Preferentemente, en la preparación del producto derivado de leche fermentada, están presentes otras cepas adicionales de bacterias de ácido láctico o, bien de forma simultánea o de forma consecutiva, el producto derivado de leche fermentada es fermentado de manera adicional por otras cepas de bacterias de ácido láctico. Preferentemente, otras cepas de bacterias de ácido láctico se seleccionan del grupo que consiste en *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, más preferentemente *Bifidobacterium breve*, del modo más preferido la cepa de *Bifidobacterium B. breve* depositada por Compagnie Gervais Danone en CNCM con el número I-2219 el 31 de mayo de 1999.

Preferentemente, la presente composición comprende de 5 a 70% en peso, preferentemente 10-40% en peso, basado en el peso seco del producto total, del producto derivado de leche fermentada. En una realización, la presente composición contiene preferentemente de 20 a 100% en peso, preferentemente de 50 a 100% en peso, incluso más preferentemente de 50 a 95% en peso, basado en el peso seco del producto total, del producto derivado de leche fermentada. De manera ventajosa, concentraciones más elevadas del producto fermentado mejoran la viscosidad en el estómago.

*Galactomanano*

Preferentemente, la presente composición comprende menos de 4 g de espesante de galactomanano por cada 100 g de peso seco del producto total, preferentemente menos de 3 g, preferentemente de aproximadamente 0,3 a menos de 3 g, preferentemente menos de 2,5 g de espesante de galactomanano por cada 100 g de peso seco del producto total, más preferentemente entre 0,3 y 2 g, incluso más preferentemente entre 0,3 y 1,5 g de espesante de galactomanano, por cada 100 g de peso seco del producto total. Preferentemente, la presente composición comprende menos de 0,5 g de espesante de galactomanano por cada 100 ml de producto líquido, preferentemente menos de 0,3 g, preferentemente de aproximadamente 0,04 a menos de 0,3 g de espesante de galactomanano por cada 100 ml de producto líquido. En una realización preferida, el espesante de galactomanano es goma de algarrobo (LBG).

La goma de algarrobo (LBG), también denominada goma de garrofa, es un producto del árbol *Ceratonia siliqua* de la familia de las leguminosas. El árbol garrofero produce vainas grandes que, tras la retirada de la cáscara externa y del germen central, deja expuesta la capa de endosperma. Es este endosperma el que normalmente constituye la fuente de la goma deseada. Existe constancia de que la goma de algarrobo es un galactomanano. Normalmente, los galactomananos se definen como polisacáridos que consisten en un esqueleto de manosa con grupos laterales de galactosa. De manera más específica, se puede describir la presente LBG como un esqueleto de beta-D-manano con uniones (1-4) con puntos de ramificación desde posiciones 6 unidos a alfa-D-galactosa, es decir, grupos laterales de alfa-D-galactosa con uniones 1-6.

Existen diferentes grados de calidad de LBG disponibles y, para cada grado de calidad, es posible disponer de diferentes tamaños de partícula de acuerdo con los requisitos del usuario final. En el contexto de la presente invención, preferentemente se usa polvo de LBG, en el que menos de 20% en peso de las partículas de LBG tiene un tamaño de partícula mayor de 200 micrómetros, preferentemente menos de 10% en peso tiene un tamaño de partícula mayor de 200 micrómetros.

#### *Oligosacáridos no digeribles*

Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención comprende oligosacáridos no digeribles a diferencia de la sacarosa, lactosa, maltosa y maltodextrinas no especificadas adicionales que se consideran digeribles. Preferentemente, los oligosacáridos no digeribles estimulan el crecimiento de las bacterias que producen ácido láctico intestinal, en particular las Bifidobacterias y/o los Lactobacilos. Preferentemente, el oligosacárido no digerible es un oligosacárido neutro. La expresión "oligosacárido neutro" tal y como se usa en la presente invención se refiere a oligosacáridos en los cuales más de 75% de las unidades de sacárido se seleccionan del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, ribosa, ramnosa, arabinosa y xilosa, preferentemente más de 85%, más preferentemente más de 95%, incluso más preferentemente más de 99%. Preferentemente, el oligosacárido no digerible presente es soluble. El término "soluble" según se usa en la presente memoria, cuando hace referencia a un polisacárido, fibra u oligosacárido, significa que la sustancia es al menos soluble de acuerdo con el método descrito por L. Prosky *et al.*, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71, 1017-1023 (1988).

Preferentemente, la presente composición comprende al menos un oligosacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en galactooligosacáridos, dextrinas no digeribles, xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos (tales como gentiooligosacáridos y ciclodextrinas), quitoooligosacáridos, fucooligosacáridos, manooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, fructooligosacáridos (tales como inulina), galactomanooligosacáridos, glucomanooligosacáridos y arabinogalactooligosacáridos.

Como resultado del proceso de fermentación, el producto derivado de leche fermentada que se incluye de acuerdo con la presente invención ya puede contener galactooligosacáridos. Además, en una realización, la presente composición comprende al menos un oligosacárido no digerible diferente del galactooligosacárido. Preferentemente, la presente composición comprende al menos fructooligosacáridos. La expresión "fructooligosacárido", según se usa en la presente memoria, se refiere a un carbohidrato de tipo polisacárido no digerible que comprende una cadena de al menos 2 unidades de fructosa con unión  $\beta$ , con un DP de 2 a 250, preferentemente de 7 a 100, más preferentemente de 20 a 60. Preferentemente, se usa inulina. La inulina se encuentra disponible con el nombre comercial "Raftilin HP\*" (Orafti). El DP medio del presente fructooligosacárido es preferentemente de al menos 7, más preferentemente de al menos 10, preferentemente por debajo de 100. Otros términos para fructooligosacáridos incluyen inulina, fructopolisacárido, polifruktosa, fructanos y oligofruktosa. Preferentemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos con un DP de 2 a 100.

En una realización, la presente composición comprende de 3 a 9% en peso de oligosacáridos no digeribles, más preferentemente de 3 a 6% en peso, basado en el peso seco de la composición total.

Preferentemente, la presente composición comprende al menos dos oligosacáridos no digeribles (neutros) con diferentes grados medios de polimerización (DP, por sus siglas en inglés). Preferentemente, las proporciones en peso siguientes:

a. (oligosacáridos (neutros) no digeribles con DP de 2 a 5) : (oligosacáridos (neutros) no digeribles con DP de 6, 7, 8 y/o 9) > 1; y/o

b. oligosacáridos (neutros) no digeribles con DP de 10 a 60) : (oligosacáridos (neutros) no digeribles con DP de 6, 7, 8 y/o 9) > 1.

Preferentemente, ambas proporciones en peso están por encima de 2, incluso más preferentemente por encima de 5.

Para una mejora adicional, preferentemente el presente oligosacárido no digerible tiene un contenido relativamente elevado de oligosacáridos de cadena corta, ya que estos estimulan de manera intensa el crecimiento de *Bifidobacteria*. Por lo tanto, preferentemente al menos 10% en peso de los oligosacáridos no digeribles de la presente composición tiene un DP de 2 a 5 (es decir, 2, 3, 4 y/o 5) y al menos 5% en peso tiene un DP de 10 a 60. Preferentemente, al menos 50% en peso, más preferentemente al menos 75% en peso de los oligosacáridos neutros

no digeribles tiene un DP de 2 a 9 (es decir, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y/o 9).

Como ya se ha mencionado, la presente composición también puede contener galactooligosacáridos como resultado del proceso de fermentación del producto derivado de leche, en particular como resultado de la acción de *S. thermophilus*. Normalmente, los galactooligosacáridos obtenidos tras la fermentación con *S. thermophilus* son galactooligosacáridos que comprenden unidades de sacárido con uniones 1,3. De este modo, la presente composición contiene, en una realización, galactooligosacáridos con uniones beta-1,3.

#### Viscosidad

Se determinó la viscosidad de la presente composición usando una geometría de almidón-álabe en un cilindro concéntrico con un reómetro compacto modular (Physica, MCR 300, Anton Paar Benelux) a una temperatura de 37 °C y con una tasa de cizallamiento de  $10 \text{ s}^{-1}$ . Se determinó la viscosidad de la composición nutricional lista para beber a un pH aproximadamente neutro, por ejemplo a un pH de aproximadamente  $7 \pm 0,5$ . También se determinó la viscosidad en condiciones que simulaban el estómago de un bebé, en particular a un pH de aproximadamente 5. A tal fin, se disolvieron 13 g de composición nutricional en forma de polvo en 90 g de agua. En una parte, no se modificó el pH; en la otra parte se bajó el pH hasta 5,0. Se colocaron todas las muestras a 37 °C durante 1 h.

En una realización, la presente composición nutricional, a pH neutro, tiene una viscosidad superior a 30 mPa·s y preferentemente inferior a 80 mPa·s a una temperatura de 37 °C y con una tasa de cizallamiento de  $10 \text{ s}^{-1}$ .

En una realización, la presente composición nutricional a pH 5,0 tiene una viscosidad superior a 80 mPa·s, preferentemente superior a 100 mPa·s. Preferentemente, la presente composición nutricional a pH 5 tiene una viscosidad inferior a 300 mPa·s e incluso más preferentemente inferior a 250 mPa·s.

#### Proteína de suero lácteo y caseína

La presente composición comprende proteína de suero lácteo y/o caseína. Preferentemente, la presente composición comprende proteína de suero lácteo y caseína. La proteína de suero lácteo y/o la caseína de la presente composición incluye la proteína de suero lácteo y/o caseína que se encuentra presente en el producto derivado de leche fermentada. En una realización la proteína de suero lácteo y/o la caseína se encuentra parcialmente hidrolizada.

Teniendo en cuenta las propiedades espesantes ventajosas de la presente composición, ya no es necesario el efecto espesante de la caseína coagulante en el estómago. Como consecuencia, en comparación con la fórmula antirreflujo convencional, se puede reducir la cantidad de caseína en la composición de acuerdo con la presente invención.

De manera ventajosa, la reducción de la cantidad de caseína se puede traducir en una reducción global del contenido de proteínas de la presente composición nutricional, haciéndola más similar al contenido de proteínas encontrado en la leche humana. Por lo tanto, en una realización, la presente composición comprende menos de 1,6 g de proteína por cada 100 ml de producto líquido, preferentemente menos de 1,5 g. En una realización de la presente composición, la suma de caseína y proteína de suero lácteo es menor de 15% en peso, basado en el peso seco de la composición total, más preferentemente menos de 10% en peso.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere a una composición nutricional que comprende a) proteína de suero lácteo y/o caseína; en la que la suma de proteína de suero lácteo es menor de 15% en peso, basado en el peso seco de la composición total, b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva; y c) de 5 a 100% en peso, basado en el peso seco del producto total, de un producto derivado de leche fermentada.

De manera alternativa, la reducción de la cantidad de caseína permite el uso de una cantidad mayor de proteína de suero lácteo que resulta ventajosa teniendo en cuenta el elevado valor nutricional de la proteína de suero lácteo. Por lo tanto, en una realización de la presente composición, la proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo es 1 o menos, preferentemente se encuentra por debajo de 1. En una realización preferida, la proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo es de aproximadamente 0,67, que es comparable con la proporción encontrada en leche humana.

#### Otros macronutrientes

Preferentemente, la presente composición comprende grasa en cantidades convencionales para la fórmula antirreflujo o antirregurgitación. Preferentemente, la presente composición comprende grasa vegetal. Preferentemente, la presente composición comprende ácido linoleico (LA; 18:2 n6) y ácido alfa-linolénico (ALA; 18:3 n3).

Preferentemente, la presente composición comprende carbohidratos digeribles en cantidades convencionales para la fórmula antirreflujo o antirregurgitación. Preferentemente, la presente composición comprende carbohidratos digeribles. Preferentemente, la presente composición comprende lactosa.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición nutricional que comprende proteínas, lípidos y carbohidratos y que comprende a) proteína de suero lácteo y/o caseína; en la que la suma de la proteína de suero lácteo y caseína es menor de 15% en peso, basado en el peso seco de la composición total; b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva; y c) de 20 a 100% en peso, basado en el peso seco del producto total, de un producto derivado de leche fermentada. Todas las realizaciones preferidas mencionadas en la presente memoria anteriormente, especialmente con respecto al origen y naturaleza del producto derivado de leche fermentada, galactomanano, oligosacáridos no digeribles, viscosidad, proteína de suero lácteo y caseína y naturaleza de los otros macronutrientes, también se aplican al presente aspecto de la invención.

#### 10 Aplicación

Preferentemente, la presente composición se usa para la prevención del reflujo gastroesofágico y/o para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de reflujo gastrointestinal. El reflujo gastroesofágico (GER) es el flujo inverso de los contenidos del estómago hasta el esófago y, en ocasiones, incluso hasta al interior o exterior de la boca. En el extremo inferior del esófago, el esfínter esofágico inferior (LES) se abre cuando se ingiere la comida, y normalmente se cierra posteriormente de nuevo para mantener los contenidos del estómago en su sitio.

Preferentemente, se administra la presente composición a lactantes con una edad entre 0-12 meses, más preferentemente 0-6 meses. Preferentemente, se administra la presente composición a lactantes con LES inmaduro.

#### **Ejemplos**

##### Ejemplo 1. Preparación de producto derivado de leche fermentada

20 Se añadió grasa vegetal a leche de vaca calentada a 75 °C. Se homogeneizó la mezcla en dos etapas, la primera a 200 kg·s/cm<sup>2</sup>, la segunda a 50 kg·s/cm<sup>2</sup>. Se añadieron disoluciones acuosas de lactosa y maltodextrina y vitaminas y minerales. Se pasteurizó la composición a 115 °C y se concentró por medio de evaporación hasta un 48% de material seco. Se enfrió el concentrado hasta 37 °C y fue inoculado con 5% de un cultivo de *S. thermophilus* I-1470 que contenía 10<sup>8</sup> bacterias/ml y se incubó durante 5,5 h a 44 °C. Posteriormente se secó por pulverización el producto derivado de leche fermentada.

##### Ejemplo 2

30 Fórmula para lactantes envasada, destinada a lactantes de 0 a 6 meses de edad que comprende por cada 100 ml: 70 kcal; 3,1 g de grasa (grasa vegetal); 1,4 g de proteína (0,6 g de proteína de suero lácteo, 0,8 g de caseína); 9,1 g de carbohidratos digeribles (más de 50% de lactosa); 0,4 g de goma de algarrobo; 15% en peso de un producto fermentado obtenido por medio del método que se describe en el ejemplo 1; minerales, elementos traza, vitaminas, carnitina, taurina, inositol y colina están presentes en las cantidades habituales en la técnica.

El envase está etiquetado con la leyenda "Antirregurgitación".

##### Ejemplo 3

35 Fórmula para lactantes, destinada a lactantes de 0 a 6 meses de edad que comprende por cada 100 ml: 70 kcal; 3,1 g de grasa (grasa vegetal); 1,4 g de proteína (0,6 g de proteína de suero lácteo, 0,8 g de caseína); 9,1 g de carbohidratos digeribles (más de 50% de lactosa); 0,25 g de goma de algarrobo; 15% en peso de un producto fermentado obtenido por medio del método que se describe en el ejemplo 1; minerales, elementos traza, vitaminas, carnitina, taurina, inositol y colina están presentes en las cantidades habituales en la técnica.

##### Ejemplo 4

40 Fórmula para lactantes, destinada a lactantes de 0 a 6 meses de edad que comprende por cada 100 ml: 70 kcal; 3,1 g de grasa (grasa vegetal); 1,4 g de proteína (0,6 g de proteína de suero lácteo, 0,8 g de caseína); 9,1 g de carbohidratos digeribles (más de 50% de lactosa); 0,4 g de goma de algarrobo; 50% en peso de un producto fermentado obtenido por medio del método que se describe en el ejemplo 1; minerales, elementos traza, vitaminas, carnitina, taurina, inositol y colina están presentes en las cantidades habituales en la técnica.

##### 45 Ejemplo 5. Efecto de la combinación de un producto fermentado y goma de algarrobo sobre la viscosidad

Se evaluaron los efectos de la presencia o ausencia de un producto fermentado sobre los efectos que aumentan la viscosidad de la goma de algarrobo. Se añadió goma de algarrobo (Meyprodin 200, Danisco) en varias concentraciones a una fórmula estándar para lactantes (Gallia 1, pH 6,8) o a una fórmula para lactantes disponible comercialmente que comprendía el producto fermentado (Lactofidus, pH 5,7). Se midió la viscosidad a 37 °C a 100 s<sup>-1</sup>, con un equipo Thermo Haake VT 5559. En la Tabla 1 se muestra que, para la misma concentración de LBG, la viscosidad es más elevada en una fórmula para lactantes con el producto fermentado que en el caso de una IMF estándar que no comprende el producto fermentado.

Tabla 1. Aumento de viscosidad dependiente de la concentración de goma de algarrobo en IMF estándar o en IMF que comprende un producto fermentado

Concentración de LBG (% en peso, basado en el peso seco de la composición)	Viscosidad con Gallia 1 mPa·s	Viscosidad con Lactofidus mPa·s
0	< 2	< 2
1,5	7	9
2,35	15	29
2,7	nd	58
3	42	80
3,3	78	78

5 En la Tabla 2 se muestra el efecto de la concentración del producto fermentado en la IMF sobre la viscosidad, manteniendo constante la cantidad de goma de algarrobo (3% en peso). Se varió la cantidad de producto fermentado mezclando una IMF no fermentada (Gallia 1) con una IMF fermentada (Lactofidus) en diferentes proporciones en peso. Se midió la viscosidad como se ha mostrado anteriormente. Se observa que, para un valor constante de LBG, una mayor cantidad de producto fermentado dará como resultado una mayor viscosidad.

Tabla 2. Efecto de la concentración de producto fermentado en una IMF con LBG sobre la viscosidad

Cantidad de IMF fermentada en % en peso basada en IMF total sin LBG	Viscosidad en mPa·s
0	45
50	48
75	57
100	80

10 Los resultados son indicativos de la mejora que proporciona un producto fermentado y un espesante de galactomanano sobre la viscosidad.

Ejemplo 6. Medición de la viscosidad de IMF en la botella

15 Se llevó a cabo un experimento para evaluar la evolución temporal de la viscosidad de una IMF en la botella. Se midió la viscosidad con un reómetro MCR 300 de Anton Parr (Courtaboeuf, Francia) con una geometría plan-plan 50, un espaciado de 2 mm a  $10 \text{ s}^{-1}$  y  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se tomaron las muestras a 0, 15, 30, 45 y 60 minutos tras la reconstitución. Las IMF evaluadas fueron:

20 1 Una fórmula antirreflujo de la presente invención que comprendía 15% de IMF fermentada (Lactofidus) y 85% en peso de un producto no fermentado (Gallia 2), basado en el peso seco de la composición sin LBG, 0,42 g de LBG por cada 100 ml y 1,4 g de proteína por cada 100 ml con una proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo de 6/4.

2 2 Una fórmula antirreflujo de última generación (Gallia AR 2), que no comprendía producto fermentado, que contenía 0,47 g de LBG por cada 100 ml y 1,74 g de proteína por cada 100 ml, con una proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo de 6/4.

25 g 3 Una fórmula antirreflujo de última generación (Enfamil AR 2) que no comprendía producto fermentado, 2,2 de almidón de arroz como espesante por cada 100 ml y 1,7 g de proteína por cada 100 ml, con una proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo de 8/2.

30 Los resultados se muestran en la Tabla 3. Debido a que LBG, la proteína y la proporción en peso de caseína con respecto a suero lácteo no fueron similares, únicamente se muestra el desarrollo relativo con el valor de la fórmula particular en el tiempo = 0 fijado en 1. A partir de la Tabla 3 se puede deducir que, en comparación con la fórmula antigua AR con LBG y sin fermento, se desarrolla menos viscosidad en la botella. Esto resulta ventajoso, debido a que la baja viscosidad en la botella hace que se pueda beber y que pueda atravesar el orificio de la tetina con mayor facilidad. La viscosidad de los productos sin LBG (Gallia 2 y Lactofidus) fue  $< 2 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ .

35

Tabla 3. Desarrollo de viscosidad en la botella

Tiempo	IMF A.R. con producto fermentado y LBG	IMF A.R. con LBG	IMF A.R. con almidón
0	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>
15	2,31	3,29	1,68
30	2,47	3,93	1,85
45	2,53	4,15	1,75
60	2,76	4,19	1,83

a: La viscosidad fue de 35,6, 48,8 y 47,1 mPa·s a t = 0.

Ejemplo 7. Medición de viscosidad de IMF en las condiciones del estómago

5 Se llevó a cabo un experimento para evaluar la evolución en el tiempo de la viscosidad de una IMF en el estómago de un lactante. Se midió la viscosidad como en el ejemplo 6 en el tiempo 0, 15, 30, 45, 75 y 90 minutos tras la reconstitución.

10 Se siguió la viscosidad de IMF en condiciones que simulaban las condiciones del estómago de un lactante de 4-12 meses de edad. Básicamente, se añaden 20 ml de jugo de saliva (que comprende 600 mg de alfa-amilasa, 6,2 g de NaCl, 2,2 g de KCl, 0,22 g de CaCl<sub>2</sub>, 1,2 g de NaHCO<sub>3</sub> por cada litro, pH 6,3) a 210 ml de IMF a 37 °C, transcurridos 5 minutos se añade el jugo estomacal de forma continua en una cantidad de 75 ml durante 90 minutos (que comprende 100 mg de pepsina, 140 mg de lipasa, 3,1 g de NaCl, 1,1 g de KCl, 0,11 g de CaCl<sub>2</sub> por cada litro, pH 5,0). Se reguló el pH por medio de la adición de HCl o NaHCO<sub>3</sub>. Se dejó caer el pH hasta un valor de 3,5 a t= 90. Las IMF evaluadas se describen en el ejemplo 6.

15 La Tabla 4 muestra los resultados. Debido a que LBG, la proteína y la proporción de caseína con respecto a suero lácteo no fueron similares, únicamente se muestra el desarrollo relativo con el valor de la fórmula particular en el tiempo = 0 fijado en 100%. A partir de la Tabla 4, se puede deducir que, en comparación con la fórmula antigua AR con LBG y sin fermento y en comparación con la fórmula AR que comprende almidón, la viscosidad aumenta con el tiempo y permanece más elevada durante los primeros 75 minutos, especialmente durante los primeros 60 minutos, más particularmente durante los primeros 30 minutos. Esto resulta ventajoso, ya que el mantenimiento de una viscosidad más elevada durante un largo período de tiempo en el estómago tendrá efectos positivos para prevenir el reflujo gastroesofágico. Especialmente el período de 60 minutos, más particularmente los primeros 30 minutos son los más importantes, ya que la mayoría del reflujo ocurre durante este tiempo.

Tabla 4: Viscosidad en condiciones estomacales

Tiempo (min)	IMF A.R. con fermento y LBG	IMF A.R. con LBG	IMF A.R. con almidón
0	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>
15	113	86	74
30	66	39	44
45	45	27	29
60	28	21	8
75	19	11	2
90	5	5	2

a: la viscosidad fue de 69,2, 139 y 71,9 mPa·s a t= 0.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- El uso de un espesante para la preparación de una composición nutricional para la prevención de reflujo gastroesofágico y/o para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de reflujo gastrointestinal, en el que dicha composición nutricional comprende:
- 5 a) proteína de suero lácteo y/o caseína;
- b) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma alholva; y
- c) un producto derivado de leche fermentada.
- 2.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición nutricional es para proporcionar nutrición a lactantes.
- 10 3.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la composición nutricional comprende de 5 a 70% en peso de un producto derivado de leche fermentada basado en el peso seco del producto total.
- 4.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la suma de la proteína de suero lácteo y caseína es menor de 15% en peso, basado en el peso seco de la composición total.
- 15 5.- Una composición nutricional que comprende:
- a) proteína de suero lácteo y/o caseína; en la que la suma de proteína de suero lácteo y caseína es menor de 15% en peso basado en el peso seco de la composición total
- b) que comprende menos de 1,6 g de proteína por cada 100 ml de producto líquido
- 20 c) un espesante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarrobo, goma tara, goma de tragacanto, goma guar y goma de alholva; y
- d) de 5 a 70% en peso, basado en el peso seco del producto total, de un producto derivado de leche fermentada.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la composición es una composición líquida que tiene una viscosidad de 80 mPa·s o más a un pH de aproximadamente 5,0 a 37 °C y una tasa de cizallamiento de 10 s<sup>-1</sup>.
- 25 7.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6 o la composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que la composición es una composición líquida que tiene una viscosidad de entre 30 y 80 mPa·s a un pH neutro a 37 °C y una tasa de cizallamiento de 10 s<sup>-1</sup>.
- 8.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-7 o la composición nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-7 en el que la proporción en peso de caseína con respecto a proteína de suero lácteo está por debajo de 1.
- 30 9.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-8 o la composición nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que el espesante es goma de algarrobo.
- 10.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-9 o la composición nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que la composición comprende menos de 2,5 g de espesante por cada 100 g de peso seco y/o menos de 0,5 g de espesante por cada 100 ml.
- 35 11.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-10 o la composición nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-10 en el que la composición comprende además oligosacáridos no digeribles.
- 40 12.- El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o la composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición comprende al menos uno, más preferentemente al menos dos oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo que consiste en galactooligosacáridos, dextrinas no digeribles, xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, quitooligosacáridos, fucooligosacáridos, manooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, fructooligosacáridos, galactomanooligosacáridos, glucomanooligosacáridos y arabinogalactooligosacáridos.
- 45 13.- El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o la composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que la composición comprende de 3 a 9 g de oligosacáridos no digeribles por cada 100 g de peso seco de la composición total.

14.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-13 o la composición nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13, en el que el producto derivado de leche fermentada es un producto fermentado por una cepa de *Streptococcus thermophilus* con el número de entrada en CNCM de 1-1470 o con el número entrada en CNCM de 1-1620.