

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 517**

51 Int. Cl.:

A23C 9/152 (2006.01)

A23C 9/154 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2011 E 11782324 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2488042**

54 Título: **Fortificante de leche humana líquido concentrado estable**

30 Prioridad:

02.11.2010 US 409150 P

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

02.01.2014

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 , US**

72 Inventor/es:

**VURMA, MUSTAFA;
BOFF, JEFFREY M. y
KATZ, GARY E.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 517 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

Fortificante de leche humana líquido concentrado estable

5 Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a un fortificante de leche humana líquido concentrado estable. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a un fortificante de leche humana líquido concentrado estable a largo plazo que incluye caseína altamente hidrolizada y a un sistema estabilizador que comprende un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y una goma de gelano con bajo contenido de acilo. En algunas realizaciones, el fortificante de leche humana líquido concentrado es hipoalergénico.

Antecedentes de la divulgación

15 Se reconoce generalmente la leche humana como una alimentación ideal para la mayoría de los niños debido a su composición nutricional global. Es bien conocido y se acepta generalmente que la leche humana proporciona a los niños beneficios inmunológicos únicos y para el desarrollo en comparación generalmente con las fórmulas para niños disponibles en el mercado.

20 Para algunos niños, sin embargo, especialmente bebés antes de término, la leche humana no siempre cubre las necesidades nutricionales completas. Aunque estos niños todavía se benefician generalmente de la leche humana, a menudo se desea complementar sus alimentaciones de leche humana con nutrientes adicionales. Inicialmente, estos bebés antes de término pueden crecer más rápidamente que muchos de sus homólogos a término y el crecimiento acelerado requiere a menudo nutrición adicional, que se hace posible por el uso de un fortificante de leche humana en combinación con la leche humana.

30 La mayoría de los fortificantes de leche humana descritos en la bibliografía y disponibles en el mercado se han formulado como polvos que pueden reconstituirse, en lugar de líquidos, para minimizar el desplazamiento de volumen de la leche humana por el fortificante. Recientemente, sin embargo, los fortificantes de leche humana líquidos y especialmente líquidos fortificantes de leche humana altamente concentrados han recibido más atención como una alternativa a los polvos. Aunque estos fortificantes de leche humana altamente concentrados generalmente desvían ligeramente más volumen que los polvos convencionales, los líquidos tienen el beneficio importante de ser estériles comercialmente puesto que pueden someterse a tratamiento térmico suficiente durante la fabricación, incluyendo fabricación aséptica.

35 Puede ser ventajoso utilizar proteínas hidrolizadas en fortificantes de leche humana. Sin embargo, en comparación con proteínas intactas, las proteínas altamente hidrolizadas (es decir, proteínas que tienen un grado de hidrólisis de aproximadamente el 20 % o mayor) tienden a tener una capacidad pobre para formar emulsiones estables a largo plazo. Adicionalmente, la presencia de niveles elevados de minerales insolubles como las sales de calcio puede provocar también un número de problemas de estabilidad cuando se usan en combinación con las proteínas altamente hidrolizadas. Como tal, han surgido dificultades al fabricar fortificantes de leche humana concentrados líquidos estables a largo plazo incluyendo proteínas altamente hidrolizadas.

45 Muchos fortificantes de leche humana líquidos se han fabricado con estabilizadores, como carragenano. Los estabilizadores actúan para mantener los nutrientes e insolubles en solución con el tiempo y, de esta manera, mejorar la estabilidad a largo plazo del producto. Aunque los estabilizadores como carragenano han demostrado generalmente retrasar la precipitación de muchos ingredientes en las formulaciones nutricionales líquidas, estos tipos de estabilizadores no se permiten en fórmulas para niños y fortificantes de leche humana en muchos países alrededor del mundo. Cuando los estabilizadores no pueden usarse en fortificantes de leche humana altamente concentrados, puede ser muy difícil producir un fortificante de leche humana altamente concentrado estable a largo plazo.

50 Como tal, hay una necesidad de fortificantes de leche humana altamente concentrados que sean suficientemente estables a largo plazo y que incluyan proteínas hipoalergénicas, tales como proteínas de caseína altamente hidrolizadas. Adicionalmente, sería muy beneficioso si el fortificante de leche humana altamente concentrado pudiera formularse para proporcionar macro- y micronutrientes adicionales sin deposición mineral no deseada durante el almacenamiento.

Sumario de la divulgación

60 La presente divulgación se refiere a fortificantes de leche humana líquidos concentrados estables a largo plazo que incluyen caseína altamente hidrolizada y un sistema estabilizador que comprende un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y goma de gelano con bajo contenido de acilo. El sistema estabilizador permite el uso de una proteína de caseína altamente hidrolizada sin los problemas asociados de la deposición mineral y la estabilidad de emulsión pobre y permite al fortificante, en algunas realizaciones, estar libre de carragenano. En algunas realizaciones, los fortificantes de leche humana líquidos concentrados estables a largo plazo pueden ser hipoalergénicos.

La presente divulgación se refiere específicamente a un fortificante de leche humana líquido concentrado que comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso de proteína, en una base en peso seco. El fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y una goma de gelano con bajo contenido de acilo. Al menos una porción de la proteína es caseína altamente hidrolizada.

La presente divulgación se refiere adicional y específicamente a un fortificante de leche humana líquido concentrado que comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso de la proteína de caseína altamente hidrolizada, en una base en peso seco. El fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 2,0 % en peso de un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y de aproximadamente 125 a aproximadamente 800 ppm de goma de gelano con bajo contenido de acilo.

La presente divulgación se refiere adicional y específicamente a un fortificante de leche humana líquido concentrado esterilizada asépticamente que comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso de proteína de caseína altamente hidrolizada, en una base en peso seco. El fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 2,0 % en peso de un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y de aproximadamente 125 a aproximadamente 800 ppm de goma de gelano con bajo contenido de acilo.

Se ha encontrado inesperadamente que los fortificantes de leche humana líquidos concentrados estables pueden prepararse utilizando un sistema de estabilización sinérgico que incluye un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico en combinación con una goma de gelano con bajo contenido de acilo. Cuando se usan juntos, el almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y goma de gelano con bajo contenido de acilo proporcionan un fortificante de leche humana líquido concentrado estable que es una emulsión estable y altamente resistente a deposición mineral de tal manera que un suministro preciso y homogéneo de macronutrientes y micronutrientes puede suministrarse a la leche humana y consecuentemente se suministrará precisamente en bebés antes de término.

Adicionalmente, se ha descubierto además que los fortificantes de leche humana líquidos concentrados estables pueden prepararse ventajosamente para incluir las proteínas de caseína altamente hidrolizada hipoalergénica sin la alteración de la estabilidad o propiedades de emulsión a largo plazo del fortificante. Al utilizar el sistema estabilizador que incluye el almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y goma de gelano con bajo contenido de acilo, los fortificantes de leche humana líquidos concentrados pueden incluir hasta el 100 % de la caseína altamente hidrolizada (en peso del componente de proteína) mientras que se mantiene la emulsión deseada y las propiedades de estabilidad.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una fotografía de un recipiente de plástico que incluye un fortificante de leche humana líquido concentrado que no contiene almidón de maíz modificado con AOS o goma de gelano con bajo contenido de acilo.

La Figura 2 es una fotografía de un recipiente de plástico que incluye un fortificante de leche humana concentrado que contiene almidón de maíz modificado con AOS pero que no contiene goma de gelano con bajo contenido de acilo.

La Figura 3 es una fotografía de un recipiente de plástico que incluye un fortificante de leche humana líquido concentrado que contiene goma de gelano con bajo contenido de acilo pero no contiene almidón de maíz modificado con AOS.

La Figura 4 es una fotografía de un recipiente de plástico que incluye un fortificante de leche humana líquido concentrado que contiene tanto almidón de maíz modificado con AOS como goma de gelano con bajo contenido de acilo.

La Figura 5 es un gráfico que muestra los módulos elásticos de diversas muestras de fortificante de leche humana líquido en función del esfuerzo.

La Figura 6 muestra dos gráficos que indican módulos elásticos y distribución de tamaño de partícula de dos fortificantes de leche humana líquidos concentrados con variación de niveles de estabilizadores.

La Figura 7 es un gráfico que muestra módulos dinámicos de un fortificante de leche humana líquido en ausencia de almidón modificado con AOS y goma de gelano con bajo contenido de acilo en función de la frecuencia.

La Figura 8 es un gráfico que muestra los módulos dinámicos de un fortificante de leche humana líquido que contiene almidón modificado con AOS en función de la frecuencia.

La Figura 9 es un gráfico que muestra los módulos dinámicos de un fortificante de leche humana líquido que contiene goma de gelano con bajo contenido de acilo en función de la frecuencia.

5 La Figura 10 es un gráfico que muestra los módulos dinámicos de un fortificante de leche humana líquido que contiene almidón modificado con AOS y goma de gelano con bajo contenido de acilo en función de la frecuencia.

Descripción detallada de la divulgación

10 Las composiciones de fortificante de leche humana líquido concentrado de la presente divulgación comprenden generalmente proteína, grasa, carbohidrato, almidón modificado con AOS y goma de gelano con bajo contenido de acilo. Estos y otros elementos opcionales o esenciales o limitaciones de líquidos concentrados y métodos de la presente divulgación se describen detalladamente más adelante.

15 Las expresiones "envasado en retorta" y "esterilización en retorta" se usan de manera que puedan intercambiarse en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, se refieren a la práctica común de rellenar un recipiente, más típicamente una lata de metal u otro envase similar, con un líquido nutricional y sometiendo después el envase relleno con líquido a la etapa de esterilización de calor necesaria para formar un producto líquido nutricional, envasado en retorta y esterilizado.

20 La expresión "envasado aséptico" como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin que dependa de la etapa de envasado en retorta descrita anteriormente, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan separadamente antes del llenado y después se combinan de acuerdo con las condiciones de procesamiento esterilizadas o asépticas para formar un producto líquido nutricional, envasado asépticamente esterilizado.

25 El término "niño" como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a individuos menores de aproximadamente 1 año de edad, real o corregida.

30 La expresión "antes de término" como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos niños con menos de 37 semanas de gestación o que tienen un peso al nacer de menos de 2500 g o ambas.

35 Las expresiones "sólidos fortificantes" o "sólidos totales", a menos que se especifique de otro modo, se usan de manera que puedan intercambiarse en el presente documento y se refieren a todos los componentes materiales de las composiciones de la presente divulgación, menos agua.

El término "hipoalergénico" como se usa en el presente documento, significa que el fortificante de leche humana líquido concentrado tiene una tendencia disminuida a provocar una reacción alérgica en un bebé antes de término o a término cuando se compara con los fortificantes no hipoalergénicos.

40 El término "estable" como se usa en el presente documento, significa que el fortificante de leche humana líquido concentrado es resistente a separación y precipitación durante un periodo de tiempo después de la fabricación de al menos tres meses y preferentemente al menos seis meses.

45 Todos los porcentajes, partes y proporciones como se usan en el presente documento, son en peso de la composición total, a menos que se especifique de otro modo. Todos los pesos de este tipo en tanto que pertenecen a los ingredientes de la lista se basan en el nivel activo y, por consiguiente, no incluyen disolventes o subproductos que puedan incluirse en materiales disponibles en el mercado, a menos que se especifique de otro modo.

50 Los intervalos numéricos como se usan en el presente documento tienen la intención incluir cada número y subconjunto de números dentro de ese intervalo, se divulgue o no específicamente. Adicionalmente, estos intervalos numéricos deberían interpretarse como que sirven como respaldo para una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, una divulgación de entre 1 a 10 debería considerarse que incluye un intervalo de 2 a 8, de 3 a 7, de 5 a 6, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6, de 3,5 a 9,9 y así sucesivamente.

55 Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente divulgación deberían incluir la característica o limitación plural correspondiente y viceversa, a menos que se especifique de otro modo o quede implicado claramente al contrario por el contexto en el que se realiza la referencia.

60 Todas las combinaciones de las etapas del método o proceso como se usan en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden, a menos que se especifique de otro modo o quede implicado claramente al contrario por el contexto en el que se realiza la combinación referenciada.

65 Las realizaciones diversas de los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden estar también sustancialmente libres de cualquier ingrediente o función esencial seleccionado u opcional descritos en el presente documento, siempre y cuando el fortificante de leche humana líquido concentrado restante todavía contenga todos los ingredientes o funciones requeridos como se describe en el presente documento. En este

contexto, y a menos que se especifique de otro modo, la expresión "sustancialmente libre" significa que el fortificante de leche humana líquido concentrado seleccionada contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos de 0,1 % en peso e incluyendo también cero por ciento en peso de tal ingrediente esencial seleccionado u opcional.

5 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados y los métodos de fabricación correspondientes de la presente divulgación pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en elementos y limitaciones esenciales de la divulgación como se describe en el presente documento, así como cualquier ingrediente, componente o limitación
10 adicionales u opcionales, descritos en el presente documento o de otro modo que sean útiles en el fortificante de leche humana líquido concentrado.

Forma del producto

15 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación tienen un contenido de sólidos de al menos aproximadamente el 20 %, o incluso al menos aproximadamente el 25 %, incluyendo de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 45 %, e incluyendo adicionalmente de aproximadamente el 29 % a aproximadamente el 32 %. Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados son líquidos que son capaces de verterse directamente desde un envase que los contiene en la leche o fórmula humana.

20 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados se formulan generalmente para tener una densidad calórica de al menos aproximadamente 1,25 kcal/ml (37 kcal/fl oz), incluyendo de aproximadamente 1,4 kcal/ml (42 kcal/fl oz) a aproximadamente 5 kcal/ml (149 kcal/fl oz), e incluyendo también de aproximadamente 1,5 kcal/ml (44 kcal/fl oz) a aproximadamente 2,5 kcal/ml (74 kcal/fl oz), e incluyendo también de aproximadamente 1,9 kcal/ml (56 kcal/fl oz) a aproximadamente 2,0 kcal/ml (59 kcal/fl oz).

25 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados incluyen composiciones envasadas que comprenden adicionalmente un envase o recipiente de una dosis unitaria adecuada. Estos envases de dosis unitarias son recipientes de un único uso que solos o en combinación con otros envases de dosis unitarias proporcionan fortificantes de leche humana suficientes para suplementar leche humana para su uso inmediato, por ejemplo, preferentemente en un periodo de 8-24 horas, más preferentemente en un periodo de 0-4 horas de la mezcla con la leche humana.
30

La cantidad o volumen del fortificante de leche humana concentrado en cada uno de los envases de dosis unitaria incluye aquellas realizaciones en las que el envase contiene una cantidad adecuada para preparar una próxima alimentación del niño. Estos envases de dosis unitarias contienen típicamente fortificante suficiente para proporcionar de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de sólidos fortificantes, más típicamente de aproximadamente 0,8 g a aproximadamente 7,5 g de sólidos fortificantes e incluso más típicamente de aproximadamente 0,85 g a aproximadamente 6,0 g de sólidos fortificantes.
35

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación se formulan preferentemente de tal manera que proporcionen leche humana fortificada que tenga una osmolalidad de menos de aproximadamente 500 mOsm/kg de agua, preferentemente de aproximadamente 300 mOsm/kg de agua a aproximadamente 400 mOsm/kg de agua. Basándose en la divulgación del presente documento, un experto en la materia puede formular rápidamente el fortificante de leche humana líquido concentrado con las fuentes de carbohidratos apropiadas y valores ED (equivalencia de dextrosa) correspondientes para obtener o de otro modo proporcionar la osmolalidad diana del fortificante de leche humana cuando se combina con leche humana.
40
45

La expresión "dosis unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a envases individuales de un único uso del fortificante de leche humana líquido concentrado que contiene una cantidad de fortificante de leche humana que puede usarse en la preparación de la alimentación de un niño. La cantidad de leche humana fortificada preparada para un bebé prematuro, por ejemplo, típicamente varía de 25 ml a 150 ml al día. Por consiguiente, una dosis unitaria única es la cantidad apropiada de sólidos fortificantes para fortificar una preparación de 25 ml. Los envases múltiples pueden usarse para preparar volúmenes de alimentación más grandes, especialmente para bebés a término.
50

Proteína de caseína altamente hidrolizada

55 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación incluyen caseína altamente hidrolizada hipoalergénica como fuente de proteína. Generalmente, los fortificantes de leche humana líquidos concentrados incluirán al menos aproximadamente el 35 %, incluyendo al menos aproximadamente el 50 %, incluyendo aproximadamente el 60 %, incluyendo al menos aproximadamente el 75 %, incluyendo al menos aproximadamente el 90 % e incluyendo adicionalmente aproximadamente el 100 % de la caseína altamente hidrolizada, en peso total de proteína en el fortificante de leche humana líquido concentrado. En una realización deseable de la presente divulgación, el fortificante de leche humana líquido concentrado incluye el 100 % de la caseína altamente hidrolizada, en peso total de la proteína en el fortificante de leche humana concentrado. En esta realización deseable, el fortificante de leche humana líquido concentrado es hipoalergénico. En algunas realizaciones, el fortificante de leche humana líquido concentrado incluirá de aproximadamente el 35 % al 100 %, incluyendo de aproximadamente el 50 % al 100 %, incluyendo adicionalmente de aproximadamente el 75 % al 100 % de caseína
60
65

altamente hidrolizada, en peso total de proteína en el fortificante de leche humana concentrado. Como ya se ha argumentado adicionalmente, en algunas realizaciones de la presente divulgación, los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden incluir opcionalmente otras proteínas hipoalergénicas o no hipoalergénicas además de la proteína de caseína altamente hidrolizada.

5 Las proteínas de caseína altamente hidrolizadas adecuadas para su uso en los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación incluyen aquellos que tienen un grado de hidrólisis de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, incluyendo de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, e incluyendo adicionalmente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %. Generalmente, la caseína altamente hidrolizada tiene una proporción de nitrógeno de amino total (NA) a nitrógeno total (NT) de aproximadamente 0,2 NA a 1,0 NT a aproximadamente 0,4 NA a aproximadamente 0,8 NT. Las caseínas altamente hidrolizadas disponibles en el mercado y adecuadas tendrán generalmente un nivel de proteína en el ingrediente de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, incluyendo de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %. Una caseína altamente hidrolizada disponible en el mercado es Dellac CE90, que es un hidrolizado de caseína en polvo secada por pulverización (Friesland Campina Domo, Amersfoort, Países Bajos).

Sistema estabilizador

20 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación incluyen un sistema estabilizador de dos componentes sinérgicos. El primer componente es un almidón modificado con anhídrido octenil succínico (AOS), como un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico (AOS). El segundo componente es una goma de gelano con bajo contenido de acilo. Estos dos componentes actúan de una manera sinérgica para estabilizar la emulsión del fortificante de leche humana líquido concentrado y retardar la precipitación de los nutrientes derivados de los mismos.

25 El almidón modificado con AOS, incluyendo el almidón de maíz modificado con AOS deseable, se prepara generalmente esterificando un almidón de maíz ceroso no gelatinizado y dextrinizado con anhídrido 1-octenil succínico. Los métodos de este tipo son bien conocidos en la técnica. Un almidón adecuado de maíz modificado con AOS disponible en el mercado es N-CREAMER™ 46 (National Starch Food Innovation, Bridgewater, Nueva Jersey).

30 El almidón modificado con AOS está presente en el fortificante de leche humana líquido concentrado en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3,5 %, incluyendo de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 2,0 %, incluyendo de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 1,5 %, e incluyendo adicionalmente de aproximadamente 1,2 % en peso del fortificante de leche humana líquido concentrado.

35 La goma de gelano con bajo contenido de acilo (también conocida como y comúnmente denominada goma de gelano desacilada) puede ser un polisacárido soluble en agua producido por la fermentación de un cultivo puro de *Sphingomonas elodea*. Como se usa en el presente documento, la expresión "bajo contenido de acilo" significa que la goma de gelano se ha tratado de tal manera que forme geles quebradizos, no elásticos y firmes que son termoestables, en comparación con un "alto contenido de acilo" que forma geles no quebradizos, muy elásticos y blandos. Una adecuada goma de gelano con bajo contenido de acilo disponible en el mercado es Kelcogel F (CP Kelco U.S. Inc., Atlanta Georgia).

45 La goma de gelano con bajo contenido de acilo está presente en el fortificante de leche humana líquido concentrado en una cantidad de más de 125 ppm a aproximadamente 800 ppm, incluyendo de aproximadamente 150 ppm a aproximadamente 400 ppm, incluyendo de aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 300 ppm y adicionalmente incluyendo aproximadamente 200 ppm.

Macronutrientes

50 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación comprenden carbohidratos, grasas y macronutrientes de proteína de tipos y cantidades suficientes, que cuando se usan en combinación con leche humana u otras fórmulas de alimentación para niños ayudan a cubrir las necesidades nutricionales del niño, especialmente bebés prematuros. La concentración de estos macronutrientes en las diversas realizaciones de la presente divulgación incluye los intervalos descritos más adelante.

Proteína

60 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación comprenden una proteína adecuada para su uso en niños, especialmente bebés antes de término, a concentraciones que varían de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, incluyendo de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, incluyendo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %, incluyendo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % e incluyendo también de aproximadamente el 15 % a aproximadamente 25 %, en una base en peso seco. En algunas realizaciones, la proteína puede estar a una concentración de menos del 10 %, en una base en peso seco. En algunas realizaciones deseables, la concentración de proteína puede ser de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 gramos, incluyendo de aproximadamente 9 a 12 gramos de proteína por 100 gramos del

producto líquido final.

Como ya se ha tenido en cuenta anteriormente, el componente de proteína de los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación está compuesto al menos parcialmente de caseína altamente hidrolizada. En una realización deseable particularmente de la presente divulgación, el componente de proteína del fortificante de leche humana concentrado está compuesto enteramente de caseína altamente hidrolizada. En realizaciones donde las fuentes de proteínas adicionales (es decir, una o más fuentes de proteína además de la fuente de proteína altamente hidrolizada) se van a usar en el fortificante de leche humana líquido concentrado además de caseína altamente hidrolizada (es decir, el componente de proteína del fortificante de leche humana concentrado no es 100 % caseína altamente hidrolizada), el fortificante todavía puede hacerse hipoalergénico incluyendo proteínas hipoalergénicas adicionales como hidrolizado de proteína de soja, hidrolizado de proteína de suero, hidrolizado de proteína de arroz, hidrolizado de proteína de patata, hidrolizado de proteína de pescado, hidrolizado de albúmina de huevo, hidrolizado de proteína de gelatina, hidrolizado de proteína de guisante, hidrolizado de proteína de judía, combinaciones de hidrolizados de proteína animal y vegetal y combinaciones de los mismos.

En este contexto, las expresiones "hidrolizados de proteína" o "proteína hidrolizada" se usan de manera que puedan intercambiarse en el presente documento e incluyen proteínas altamente hidrolizadas, donde el grado de hidrólisis es más habitual al menos aproximadamente el 10 %, incluyendo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, e incluyendo también de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, incluso más preferentemente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %. El grado de hidrólisis es la extensión a la que los enlaces peptídicos se rompen por un método de hidrólisis. El grado de hidrólisis de proteína para fines de caracterización del componente de proteína altamente hidrolizada de estas realizaciones lo determina fácilmente un experto en las técnicas de formulación cuantificando la proporción de nitrógeno de amino con respecto a nitrógeno total (NA/NT) del componente de proteína de la formulación seleccionada. El componente de nitrógeno de amino se cuantifica por métodos de valoración de USP para determinar el contenido de nitrógeno de amino, mientras que el componente de nitrógeno total se determina por el método Tecator Kjeldahl, siendo todos ellos métodos bien conocidos para un experto en la técnica química analítica.

En otras realizaciones de la presente divulgación, el fortificante de leche humana líquido concentrado, además de la proteína altamente hidrolizada, puede incluir una fuente de proteína no hipoalergénica adicional incluyendo por ejemplo, proteína parcialmente hidrolizada o no hidrolizada (intacta) y puede derivarse de cualquier fuente conocida o de otro modo adecuada tal como leche (por ejemplo, caseína, suero, aislados de proteína de leche libre de lactosa), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), vegetal (por ejemplo, soja, guisante, judía) o combinaciones de los mismos. La proteína puede incluir o estar reemplazada parcialmente o por completo por ácidos libres de amino conocidos o de otro modo adecuados para su uso en productos nutricionales, incluyendo ejemplos no limitantes de los cuales ejemplos no limitantes de ácidos libres de amino que incluyen L-alanina, L-arginina, L-asparaginasa, ácido L-aspártico, L-carnitina, L-cistina, ácido L-glutámico, L-glutamina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-aurina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina y combinaciones de los mismos.

40 **Carbohidrato**

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación comprenden carbohidratos adecuados para su uso en niños, especialmente para bebés antes de término, a concentraciones que más típicamente varían hasta aproximadamente el 75 % en peso en una base en peso seco, incluyendo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % e incluyendo también de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, en peso en una base en peso seco.

Los carbohidratos adecuados para su uso en los fortificantes de leche humana líquidos concentrados pueden incluir almidones obtenidos de maíz, tapioca, arroz o patata modificados natural y/o químicamente, hidrolizados o intactos, en formas cerosas o no cerosas. Otros ejemplos no limitantes de fuentes de carbohidrato adecuadas incluyen almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina (es decir, polisacárido nutritivo no dulce que tiene un valor de ED menor de 20), maltodextrina de maíz, polímeros de glucosa, sacarosa, sirope de maíz, sólidos de sirope de maíz (es decir, polisacáridos que tiene un valor de ED mayor de 20), glucosa, sirope de arroz, fructosa, sirope de maíz con alto contenido de fructosa, oligosacáridos indigeribles como fructooligosacáridos (FOS) y combinaciones de los mismos. Los carbohidratos pueden comprender lactosa o pueden estar sustancialmente libres de lactosa.

Una realización de la presente divulgación incluye un componente de carbohidrato no reducido, que puede representar de aproximadamente el 10 % al 100 %, incluyendo de aproximadamente el 80 % al 100 % e incluyendo también el 100 % en peso del carbohidrato total en el fortificante de leche humana líquido concentrado. La selección de carbohidratos no reductores puede mejorar la estabilidad del producto y se tolera generalmente mejor por los niños, especialmente los bebés prematuros. Los ejemplos no limitantes de carbohidratos no reducidos incluyen sacarosa u otros carbohidratos que no se oxidan rápidamente o reaccionan con los reactivos de Tollens, Benedict o Fehling. Por consiguiente, la presente invención incluye otras realizaciones que comprenden un componente de carbohidrato, donde el componente de carbohidrato comprende un mono- y/o disacárido de tal manera que al menos aproximadamente el 50 %, incluyendo de aproximadamente el 80 % al 100 % e incluyendo también el 100 %, del mono- y/o disacárido es un carbohidrato no reductor.

Grasa

5 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación también comprenden un componente graso adecuado para su uso en niños, especialmente bebés antes de término, en concentraciones que más típicamente varían hasta aproximadamente el 40 % en peso en una base en peso seco, incluyendo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, e incluyendo también de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 37 %, e incluyendo también de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 30 % en peso en una base en peso seco.

10 Las grasas adecuadas para su uso en los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden incluir aceite de coco, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo con alto contenido oleico, aceite de TCM (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol con alto contenido oleico, triglicéridos estructurados, aceites de palma y de palmiste, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de semilla de algodón y combinaciones de los mismos.

15 Las grasas adecuadas para su uso en los fortificantes de leche humana líquidos concentrados incluyen emulsionantes que ayudan a que diversos componentes fortificantes se dispersen rápidamente cuando se combinan con la leche humana. Los ejemplos no limitantes de emulsionantes adecuados incluyen lecitina de semillas de soja, esteatato de polioxietileno, monooleato de sorbitán polioxietileno, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, monoestearato de sorbitán polioxietileno, fosfatidas de amonio, monolaurato de sorbitán polioxietileno, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos y combinaciones de los mismos. La lecitina de soja natural es especialmente útil en este aspecto.

20 Por consiguiente, el componente graso del fortificante de leche humana líquido concentrado puede incluir opcionalmente cualquier emulsionante adecuado para su uso en productos nutricionales para niños. Las concentraciones del emulsionante en estos productos pueden variar de hasta aproximadamente el 10 %, incluyendo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, incluso más típicamente de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 5 %, en peso del componente graso total.

25 Otro aspecto de la presente divulgación incluye aquellas realizaciones en las que la proporción en peso de grasa a proteína en el fortificante de leche humana líquido concentrado está al menos a aproximadamente 0,3, incluyendo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 5, e incluyendo también de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. Estas proporciones pueden ser útiles en la estabilización adicional del fortificante de leche humana líquido concentrado.

30 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación también incluyen aquellas realizaciones que comprenden como parte del componente graso uno o más de los ácidos araquidónicos, ácidos docohexaenoicos o combinaciones de los mismos, solos o en combinación adicionalmente con ácido linoleico, ácido linolénico o ambos.

Vitaminas y minerales

35 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden comprender adicionalmente cualquiera de una diversidad de vitaminas, incluyendo ejemplos no limitantes de los cuales vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismo y combinaciones de los mismos.

40 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados pueden comprender adicionalmente también cualquiera de una diversidad de minerales conocidos o de otro modo adecuados para su uso en fórmulas nutricionales para niños u otras, incluyendo los ejemplos no limitantes de los cuales fósforo, magnesio, calcio como ya se ha descrito anteriormente en el documento, cinc, manganeso, cobre, yodo, sodio, potasio, cloruro, selenio y combinaciones de los mismos.

45 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación incluyen aquellas realizaciones que comprenden por 100 kcal de sólidos de fortificante uno o más de los siguientes: vitamina A (de aproximadamente 250 a aproximadamente 6500 UI), vitamina D (de aproximadamente 40 a aproximadamente 1200 UI), vitamina K, vitamina E (al menos aproximadamente 0,3 UI), vitamina C (al menos aproximadamente 8 mg), tiamina, vitamina B12, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, colina (al menos aproximadamente 7 mg) e inositol (al menos aproximadamente 2 mg).

50 Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados también incluyen aquellas realizaciones que comprenden por 100 kcal de sólidos de fortificante uno o más de los que aparecen a continuación: calcio (al menos aproximadamente 50 mg), fósforo (al menos aproximadamente 25 mg), magnesio (al menos aproximadamente 6 mg), yodo, cinc (al menos aproximadamente 0,5 mg), cobre, manganeso, sodio (de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg), potasio (de aproximadamente 80 a aproximadamente 200 mg), cloruro (de aproximadamente 55 a aproximadamente 150 mg) y selenio (al menos aproximadamente 0,5 mcg).

Otros ingredientes opcionales

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden comprender adicional y opcionalmente otros ingredientes que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de las fórmulas o servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población diana. Muchos de tales ingredientes opcionales se conocen para su uso en productos de alimentación y nutricionales, incluyendo fórmulas para niños y pueden usarse también en fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación, siempre y cuando tales materiales opcionales sean compatibles con los materiales esenciales descritos en el presente documento, sean seguros y eficaces para su uso posible y no afecten de un modo indebido al funcionamiento del producto.

Los ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales incluyen conservantes, anti-oxidantes, diversos productos farmacéuticos, tampones, carotenoides, colorantes, aromas, nucleótidos y nucleósidos, agentes espesantes, prebióticos, probióticos, materiales que contienen ácido siálico y otros excipientes y coadyuvantes de procesamiento.

Envasado aséptico

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden esterilizarse y envasarse asépticamente. El envasado aséptico puede conseguirse usando cualquiera de una variedad de técnicas bien conocidas para el experto en la técnica de formulación, siempre que el tratamiento térmico sea suficiente para conseguir la estabilidad útil a largo plazo del líquido concentrado. En un ejemplo específico, un proceso aséptico se utiliza de tal manera que incluye una etapa de procesamiento a alta temperatura durante un corto lapso (HTST) (es decir, aproximadamente 74 °C durante aproximadamente 16 segundos) o una etapa de procesamiento a una temperatura ultra elevada (UHT) (es decir, aproximadamente 292 °C durante aproximadamente 5 segundos).

Un proceso aséptico típico de acuerdo con la presente divulgación implica la preparación de una pasta a partir de una o más combinaciones de fluido que pueden contener agua y uno o más de los siguientes: carbohidratos, proteína de caseína altamente hidrolizada, grasas, vitaminas y minerales. Esta pasta típicamente se emulsiona, desgasifica, homogeniza y enfría para formar una fórmula esterilizada y después se envasa asépticamente para formar un fortificante de leche humana líquido concentrado envasado asépticamente y esterilizado. Otras diversas soluciones pueden añadirse a la pasta en cualquier momento antes, durante o después del procesamiento.

Las técnicas de envasado asépticas adecuadas incluyen cualquiera de los métodos de envasado asépticos bien conocidos divulgados en las técnicas de formulación para la preparación de formulación nutricional, siendo los mismos métodos generalmente dirigidos al sellado o llenado de un líquido esterilizado en un recipiente hermético y esterilizado. Existen muchas variaciones en el método básico y son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica de formulación, describiéndose ejemplos no limitantes de los mismos en la Patente de Estados Unidos N° 6.096.358 (Murdick et al.); Patente de Estados Unidos N° 6.227.261 (Das et al.); y Patente de Estados Unidos 6.371.319 (Yeaton et al.), cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia.

Las realizaciones envasadas asépticamente de la presente divulgación pueden incluir cualquier recipiente o envase adecuado para su uso con los fortificantes de leche humana líquidos y también capaces de soportar las condiciones de procesamiento asépticas (por ejemplo, esterilización a temperatura elevada). Los ejemplos no limitantes de tales recipientes incluyen bolsas de un solo uso o multi uso, botellas de plástico o recipientes, paquetes, latas de metal, botellas de cristal, paquetes de aluminio u otros envases flexibles, jeringas, viales o cualquier otro recipiente que cubra los criterios anteriormente descritos.

El recipiente envasado asépticamente para estas realizaciones se esteriliza típicamente antes de rellenarse con sus contenidos esterilizados. El recipiente se esteriliza más típicamente por aplicación de peróxido de hidrógeno u otros desinfectantes adecuados a la superficie interior del recipiente. El peróxido de hidrógeno u otro desinfectante se aplica a menudo en una neblina atomizada. Después de la aplicación de un desinfectante, el recipiente puede transportarse junto con un sistema transportador durante el tiempo en el que el recipiente puede someterse a una o más pulverizaciones de aire esterilizado caliente, preferentemente aire seco esterilizado caliente. Preferentemente, el recipiente se inyecta después con gas de nitrógeno. Después, el recipiente preparado asépticamente se rellena con producto esterilizado y se sella.

Para el envasado aséptico, el fortificante de leche humana líquido concentrado se trata típicamente con calor con un proceso de alta temperatura durante un lapso corto (HTST) o un proceso de temperatura ultra elevada (UHT) para reducir suficientemente la carga biológica que permite que los productos se mantengan estériles comercialmente durante una vida útil ampliada de los productos acabados que excede aproximadamente 12 meses. La fórmula tratada se homogeniza entonces a 6,89 MPa (1000 psi) o más y se envasa asépticamente.

En una realización alternativa, los fortificantes de leche humana concentrados de la presente divulgación también pueden esterilizarse y envasarse en retorta utilizando medios convencionales conocidos en la técnica.

Método de uso

5 El fortificante de leche humana líquido concentrado de la presente divulgación se usa en combinación con leche humana u otra fórmula para niños adecuada, donde la leche humana fortificada resultante o la fórmula para niños fortificada tiene una osmolalidad adecuada para su administración oral a un niño. Como ya se ha tenido en cuenta, la osmolalidad será más típicamente menor de aproximadamente 500 mOsm/kg de agua, más típicamente de aproximadamente 300 mOsm/kg de agua a aproximadamente 400 mOsm/kg de agua.

10 El fortificante de leche humana líquido concentrado de la presente divulgación puede añadirse directamente a leche humana en una proporción de volumen a volumen de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:9, incluyendo de aproximadamente 1:3,5 a aproximadamente 1:7, e incluyendo también de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6. Finalmente, la proporción se selecciona en base principalmente a ingredientes y osmolalidad del fortificante de leche humana concentrado y en vista de las necesidades nutricionales particulares del niño. El fortificante de leche humana líquido concentrado puede añadirse directamente a cada alimentación o a un número suficiente de alimentaciones (por ejemplo, una o dos veces al día) para proporcionar nutrición óptima en vista de las necesidades nutricionales particulares del niño.

20 La leche humana u otra fórmula para niños, después de la fortificación con el fortificante de leche humana líquido concentrado tendrá más típicamente una densidad calórica que varía de aproximadamente 19 kcal/fl oz (0,64 kcal/ml) a aproximadamente 26,7 kcal/fl oz (0,9 kcal/ml), con las formulaciones de 22-25 kcal/fl oz (0,74-0,84 kcal/ml) que son más útiles en bebés antes de término y las formulaciones de 19-21 kcal/fl oz (0,64-0,71 kcal/ml) más útiles para bebés a término.

25 Por consiguiente, los métodos de la presente divulgación incluyen un método que proporciona nutrición a niños, especialmente a bebés antes de término, comprendiendo dicho método la adición de fortificante de leche humana líquido concentrado a leche humana u otra composición de alimentación a niños, seguida por la administración de leche humana fortificada o la composición de alimentación al niño.

30 Los métodos de la presente divulgación incluyen también un método de reducción del riesgo de contaminación microbiana, incluyendo la contaminación *Cronobacter (Enterobacter) sakazakii*, de las composiciones de alimentación para bebés antes de término o a término, comprendiendo dicho método la adición directa del fortificante de leche humana líquido concentrado a la leche humana u otra composición de alimentación de los niños seguida de la administración de la composición fortificada al niño.

35 Fabricación

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, estando dichos métodos descritos en relación con las realizaciones ejemplificadas (ver Ejemplos).

40 En una realización, el fortificante de leche humana líquido concentrado se prepara disolviendo y combinando/mezclando ingredientes en una mezcla acuosa homogénea que se somete a tratamiento térmico suficiente y llenado aséptico para conseguir estabilidad útil microbiana y física a largo plazo.

45 Para comenzar el proceso de fabricación, los macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas y minerales) se combinan juntos en varias pastas y con agua. Esta mixtura se somete a un tratamiento térmico inicial y después se ensaya para verificar los niveles de nutrientes adecuados. Los detalles adicionales en este proceso se proporcionan en los siguientes párrafos.

50 Una pasta de mineral-carbohidrato (CHO-MIN) acuosa intermedia se prepara calentando una cantidad apropiada de agua. Con agitación, se añaden los siguientes ingredientes solubles: maltodextrina, citrato de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, cloruro de sodio y cloruro de colina. La pasta de mineral-carbohidrato se mantuvo a temperatura elevada con agitación hasta que se añadió a la mixtura.

55 Una pasta de aceite intermedio se prepara calentando aceite de TCM y aceite de coco a una temperatura elevada y después añadiendo monoglicéridos destilados con agitación durante un mínimo de 10 minutos para disolver el ingrediente. Se añaden aceite de soja, palmitato de vitamina A, vitamina D₃, acetato de dl-alfa tocoferilo, filoquinina, ARA, DHA y carotenoides mixtos después con agitación a la mixtura de aceite. Se añaden la fuente de calcio mineral insoluble y fosfato tricálcico ultra micronizado al aceite. Después, se añaden goma de gelano y almidón modificado con AOS a la mixtura de aceite con la agitación apropiada. La pasta de mixtura de aceite se mantiene a una temperatura elevada con agitación añadida a la mixtura.

65 La mixtura se prepara combinando los ingredientes agua, hidrolizado de caseína, todos los de la pasta CHO-MIN y la pasta de mixtura de aceite completa. La mixtura se mantiene a 48,89 °C (120 °F) durante un periodo de tiempo no superior a dos horas antes del procesamiento adicional.

Después, la mixtura se homogeniza usando uno o más homogeneizadores en línea a presiones de 6,89-27,57 MPa (1000-4000 psig) con o sin una segunda fase de homogenización de 0,69-3,45 MPa (100-500 psig) seguido de tratamiento térmico usando un proceso de UHTST (temperatura ultra elevada durante un lapso corto, 144,4-147,22 °C (292-297 °F) durante 1-30 segundos). Después del tratamiento térmico apropiado, se enfría el lote en un enfriador de placas a 0,56-7,22 °C (33-45 °F) y después se transfiere a un tanque de soporte refrigerado, donde se somete a ensayo analítica.

La siguiente etapa en el proceso de fabricación implica la adición de vitaminas, minerales traza y agua, en este orden, para alcanzar los sólidos totales diana finales y los contenidos de vitamina/mineral. El lote final se rellena en un contenedor adecuado de acuerdo con condiciones asépticas o se trata con un proceso de esterilización terminal de tal manera que el producto será estable a temperatura ambiente durante una vida útil ampliada. Los detalles adicionales en este proceso se proporcionan en los siguientes párrafos.

Una solución de mineral traza/vitamina/nutriente (STD1) se prepara calentando agua a 26,67-37,78 °C (80-100 °F) y añadiendo los siguientes ingredientes con agitación: citrato de potasio, sulfato ferroso, sulfato de cinc, sulfato de cobre, sulfato de manganeso, selenato de sodio, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, clorhidrato de tiamina, cianocobalamina, ácido fólico, pantotenato de calcio, niacinamida, biotina, m-inositol, premezcla de nucleótido/colina, L-carnitina, L-Leucina y L-tirosina.

Una solución de vitamina C (STD2) se prepara añadiendo ácido ascórbico a la solución de agua con agitación.

Después, todas las soluciones STD1 y STD2 se añaden al lote refrigerado con agitación. La cantidad apropiada de la dilución de ingrediente de agua se añade después al lote para conseguir un nivel de sólidos total diana de 28,0-32,0 %. Después, el lote final se somete a tratamiento térmico apropiado y se carga en un recipiente adecuado de acuerdo con las condiciones y procesos asépticos.

Los fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación, pueden fabricarse, por supuesto, por otras técnicas conocidas y de otro modo adecuadas no descritas específicamente o mostradas en el presente documento sin alejarse del espíritu y alcance de la presente divulgación. Por consiguiente, las presentes realizaciones, se van a tener en cuenta en todos los aspectos tanto ilustrativos como no restrictivos y que todos los cambios y equivalentes vengan también dentro de la descripción de la presente divulgación. Los ejemplos no limitantes que aparecen a continuación ilustrarán adicionalmente las formulaciones y métodos de la presente divulgación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o funciones de productos con fortificantes de leche humana líquidos concentrados de la presente divulgación. Los ejemplos se proporcionan únicamente con el fin de ilustrar y no se deben considerar como limitaciones de la presente divulgación, puesto que son posibles muchas variaciones de los mismos sin alejarse del espíritu y alcance de la divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación, a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplos 1-4

En los Ejemplos 1-4, los fortificantes de leche humana líquidos concentrados se preparan de acuerdo con la presente divulgación. En la siguiente tabla se muestran los ingredientes para el fortificante de leche humana líquido concentrado:

Ingrediente (por 1000 kg)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Hidrolizado de caseína	108 kg	108 kg	125 kg	150 kg
Maltodextrina	104 kg	104 kg	104 kg	104 kg
Aceite de TCM	17,3 kg	17,3 kg	17,3 kg	17,3 kg
Fosfato tricálcico	16,0 kg	16,0 kg	16,0 kg	16,0 kg
Aceite de soja	10,4 kg	10,4 kg	10,4 kg	10,4 kg
Almidón modificado con AOS	12,0kg	10,0 kg	35,0 kg	6,0 kg
Aceite de coco	6,3 kg	6,3 kg	6,3 kg	6,3 kg
Citrato de potasio	6,9 kg	6,9 kg	6,9 kg	6,9 kg
Ácido ascórbico	2,9 kg	2,9 kg	2,9 kg	2,9 kg

ES 2 436 517 T3

Ingrediente (por 1000 kg)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Cloruro de magnesio	4,0 kg	4,0 kg	4,0 kg	4,0 kg
Aceite de M. Alpina (ARA)	2,6 kg	2,6 kg	2,6 kg	2,6 kg
Leucina	1,8 kg	1,8 kg	1,8 kg	1,8 kg
Aceite de C. Cohnii (DHA)	2,1 kg	2,1 kg	2,1 kg	2,1 kg
Cloruro de potasio	1,1 kg	1,1 kg	1,1 kg	1,1 kg
Tirosina	1,4 kg	1,4 kg	1,4 kg	1,4 kg
Monoglicéridos destilados	800 g	800 g	800 g	800 g
Premezcla de carotenoides mixtos	551 g	551 g	551 g	551 g
M-Inositol	529 g	529 g	529 g	529 g
Cloruro de sodio	861 g	861 g	861 g	861 g
L-Carnitina	221 g	221 g	221 g	221 g
Triptófano	331 g	331 g	331 g	331 g
Sulfato de cinc	309 g	309 g	309 g	309 g
Niacinamida	320 g	320 g	320 g	320 g
Acetato de dl-alfa tocoferilo	364 g	364 g	364 g	364 g
Goma de gelano	200 g	300 g	400 g	600g
Sulfato ferroso	106 g	106 g	106 g	106 g
Cloruro de colina	353 g	353 g	353 g	353 g
Pantotenato de calcio	132 g	132 g	132 g	132 g
Palmitato de Vitamina A	77 g	77 g	77 g	77 g
Riboflavina	33 g	33 g	33 g	33 g
Vitamina D ₃	13 g	13 g	13 g	13 g
Sulfato de cobre	18 g	18 g	18 g	18 g
Clorhidrato de piridoxina	20 g	20 g	20 g	20 g
Clorhidrato de tiamina	24 g	24 g	24 g	24 g
Ácido fólico	3.3 g	3.3 g	3.3 g	3.3 g
Biotina	2.5 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g
Sulfato de manganeso	1.8 g	1.8 g	1.8 g	1.8 g
Filoquinona	880 mg	880 mg	880 mg	880 mg
Selenato de sodio	90 mg	90 mg	90 mg	90 mg
Cianocobalamina	88 mg	88 mg	88 mg	88 mg
Hidróxido de potasio	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

El fortificante de leche humana líquido concentrado se prepara disolviendo y combinando/mezclando ingredientes en una mezcla acuosa homogénea que se somete a un tratamiento térmico suficiente y se carga asépticamente para conseguir estabilidad útil microbiana y física a largo plazo.

- 5 Para comenzar el proceso de fabricación, los macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas y minerales) se combinan juntos en varias pastas y con agua. Esta mixtura se somete a un tratamiento térmico inicial y después se ensaya para verificar los niveles de nutrientes adecuados. Se proporcionan los detalles adicionales en este proceso en los siguientes párrafos.

Una pasta de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) acuosa intermedia se prepara calentando una cantidad apropiada de agua a 60,0-71,11 °C (140-160 °F). Con agitación, se añaden los siguientes ingredientes solubles: maltodextrina, citrato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio y cloruro de colina. La pasta mineral-carbohidrato se mantiene a 54,44-65,56 °C (130-150 °F) con agitación hasta que se añade a la mixtura.

5 Una pasta de aceite intermedio se prepara calentando aceite de TCM y aceite de coco de 150 a 170 °C y añadiendo después monoglicéridos destilados con agitación durante un mínimo de 10 minutos para que se diluya el ingrediente. Después se añaden aceite de soja, palmitato de vitamina A, vitamina D₃, acetato de dl-alfa tocoferilo, filoquinona, aceite que contiene ARA, aceite que contiene DHA y premezcla de carotenoide con agitación a la mixtura de aceite. La fuente de calcio mineral insoluble y el fosfato tricálcico ultramicronizado se añaden al aceite. La goma de gelano y el almidón modificado con AOS se añaden después a la mixtura de aceite con agitación adecuada. La pasta de mixtura de aceite se mantiene a 54,44-65,56 °C (130-150 °F) con agitación hasta que se añade a la mixtura.

10 Se prepara la mixtura combinando los ingredientes agua, hidrolizado de caseína, todos los de la pasta CHO-MIN y la pasta de la mixtura de aceite completa. La mixtura se mantiene a 48,89 °C (120 °F) durante un periodo de tiempo no superior a dos horas antes del procesado adicional.

15 Después, la mixtura se homogeniza usando uno o más homogeneizadores a presiones entre 6,89-27,57 MPa (1000-4000 psig) con o sin un segundo estado de homogenización entre 0,69-3,45 MPa (100-500 psig) seguido por el tratamiento térmico usando un proceso UHTST (temperatura ultraelevada durante un lapso corto a 144,4-147,2 °C (292-297 °F) durante 5-15 segundos). Después del tratamiento térmico apropiado, el lote se enfría en un enfriador de placas a 0,56-7,22 °C (33-45 °F) y después se transfiere a un tanque de soporte refrigerado, donde se somete a un ensayo analítico.

20 La próxima etapa en el proceso de fabricación implica añadir vitaminas, minerales traza, otros ingredientes y agua para alcanzar los sólidos totales diana finales y contenidos de mineral/vitamina. El lote final se carga en un recipiente adecuado con condiciones asépticas o tratadas con un proceso de esterilización terminal para que así el producto esté estable a temperatura ambiente durante una vida útil ampliada. Se proporcionan los detalles adicionales a este proceso en los siguientes párrafos.

25 La solución de un mineral traza/vitamina/nutriente (STD1) se prepara calentando agua a 26,67-37,78 °C (80-100°F) y añadiendo los siguientes ingredientes con agitación: citrato de potasio, sulfato ferroso, sulfato de cinc, sulfato de cobre, sulfato de manganeso, selenato de sodio, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, clorhidrato de tiamina, cianocobalamina, ácido fólico, pantotenato de calcio, niacinamida, biotina, m-inositol, premezcla nucleótido/colina, L-carnitina, L-Leucina y L-tirosina.

30 Se prepara una solución de vitamina C (STD2) añadiendo ácido ascórbico a una solución de agua con agitación.

35 Tanto la solución STD1 como STD2 se añaden después al lote refrigerado, con agitación. La cantidad apropiada de dilución de ingrediente como agua se añade después al lote para conseguir un nivel de sólidos total diana de 29,0-32,0 %. Después, el lote final se somete al tratamiento térmico apropiado y se carga en un recipiente adecuado con condiciones y procesos asépticos.

Ejemplo 5

40 En este Ejemplo, se prepararon cuatro fortificantes de leche humana líquidos concentrados distintos y la estabilidad general en términos de cantidad de separación de fase (estabilidad de emulsión), sedimento en la parte inferior del recipiente y formación de crema en la parte superior del líquido, se evaluaron cada uno a las 24 horas después de la fabricación. Cada uno de los cuatro fortificantes de leche humana líquidos concentrados ensayados estaba basado en el fortificante de la leche humana líquido concentrado del Ejemplo 2.

45 El primer fortificante de leche humana líquido concentrado era idéntico al del Ejemplo 2 excepto que no contenía ningún almidón de maíz modificado con AOS ni contenía ninguna goma de gelano con bajo contenido de acilo. El segundo fortificante era idéntico al del Ejemplo 2 excepto que no contenía ninguna goma de gelano con bajo contenido de acilo. El tercer fortificante era idéntico al del Ejemplo 2 excepto que no contenía ningún almidón de maíz modificado con AOS. El cuarto fortificante era idéntico al del Ejemplo 2. Cada uno de los cuatro fortificantes se preparó de acuerdo con el proceso de fabricación de los Ejemplos 1-4.

50 Tras la evaluación, el primer fortificante (sin almidón de maíz modificado con AOS y sin goma de gelano con bajo contenido de acilo) mostró la separación de fases casi completa de las fases de aceite y agua y mostró además tanto la formación de crema abundante en la parte superior del líquido como sedimento abundante en la parte inferior del recipiente. (Véase la Figura 1).

55 Tras la evaluación, el segundo fortificante (sin goma de gelano con bajo contenido de acilo) mostró tanto la formación de crema abundante en la parte superior del líquido como el sedimento abundante en la parte inferior del recipiente. (Véase la Figura 2).

Tras la evaluación, el tercer fortificante, (sin almidón de maíz modificado con AOS) mostró separación de fases casi completa de la fase oleosa y de la fase acuosa. (Véase la Figura 3).

Tras la evaluación, el cuarto fortificante (que contiene tanto almidón de maíz modificado con AOS como goma de gelano con bajo contenido de acilo) no mostró separación de fases, sin formación de crema ni sedimento. (Véase la Figura 4). El sistema de estabilización de una combinación de almidón de maíz modificado con AOS y goma de gelano con bajo contenido de acilo mostró una interacción sinérgica y permitió la fabricación de fortificante de leche líquida humana concentrada físicamente que contiene caseína altamente hidrolizada y un nivel elevado de sales de calcio insolubles sin provocar defectos en la estabilidad de emulsión y en la deposición del sedimento.

Ejemplo 6

En este Ejemplo, las mediciones reológicas se llevaron a cabo en los cuatro fortificantes de leche humana líquidos del Ejemplo 5 para evaluar las macro-mediciones que describen las características volumétricas de los líquidos. Las mediciones se efectuaron para aclarar las características de emulsión y suspensión de cada formulación de líquido. Las mediciones se efectuaron en un Reómetro ARES G2 (TA Instruments, New Castle, DE) a una frecuencia de barrido de esfuerzo de 10 rad/s.

La Figura 5 compara los módulos elásticos de las cuatro muestras de fortificante de leche humana líquido concentrado en función del esfuerzo. Como indican los datos, el fortificante más estable es el fortificante que incluye almidón modificado con AOS y goma de gelano con bajo contenido de acilo. Este fortificante demuestra un intervalo lineal sustancial sin inestabilidades, indicando de esta manera características de emulsión y suspensión estables. El fortificante que incluye solo goma de gelano con bajo contenido de acilo muestra una rotura en la estructura e intervalos lineales claramente diferentes a un bajo esfuerzo, que es representativo de una separación de fases. La formulación que contiene almidón modificado con AOS solo muestra también inestabilidades a bajos esfuerzos y módulos muy poco elásticos asociados con un intervalo lineal muy pequeño revelando de esta manera las características de emulsión y suspensión pobres. La formulación sin goma de gelano con bajo contenido de acilo ni almidón modificado con AOS también muestra inestabilidades a esfuerzos bajos con un intervalo lineal muy mínimo, que es un signo de características de emulsión y suspensión pobres.

Ejemplo 7

En este Ejemplo, las distribuciones de tamaño de partículas de dos fortificantes de leche humana líquidos concentrados incluyendo diferentes cantidades de estabilizadores se analizaron usando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser LS 13 320 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA).

El primer fortificante de leche humana líquido concentrado era idéntico al Ejemplo 2 anterior y el segundo era idéntico al Ejemplo 2 con la excepción de que la goma de gelano con bajo contenido de acilo estaba presente en una cantidad de 125 ppm (nivel bajo) en lugar de 300 ppm (nivel alto).

La Figura 6 muestra que el fortificante de leche humana líquido concentrado que incluye goma de gelano con bajo contenido de acilo a un nivel de 125 ppm tiene inestabilidades en el intervalo lineal a esfuerzos bajos indicando separaciones de fase. También, el intervalo lineal es mucho más corto cuando se compara con el fortificante de leche humana líquido concentrado que incluye goma de gelano con bajo contenido de acilo a un nivel de 300 ppm. La Figura 6 muestra también que el fortificante de leche humana concentrado que incluye goma de gelano con bajo contenido de acilo de 300 ppm demostró un intervalo lineal muy largo sin inestabilidades, indicando buenas estabilidades de emulsión y suspensión. Adicionalmente, los análisis de la distribución del tamaño de partícula de las dos muestras indican también las diferencias en las estabilidades de emulsión y suspensión (distribuciones de tamaño de partícula obtenidas usando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser LS 13 320 (Beckman, Coulter, Inc.)).

Ejemplo 8

En este Ejemplo, los cuatro fortificantes del Ejemplo 5 se analizaron para módulos dinámicos medidos en función de frecuencia y temperatura realizado en el intervalo lineal que representa el equilibrio de las muestras. A continuación con referencia a la Figura 7, el espectro mecánico para el fortificante sin el almidón modificado con AOS y la goma de gelano con bajo contenido de acilo muestran un módulo de intercambio a una frecuencia de 1 rad/s, indicando que este fortificante es como un gel viscoelástico, que puede dar como resultado separaciones de fase. El espectro de barrido del esfuerzo del fortificante también mostró inestabilidades a esfuerzos bajos con un intervalo lineal muy pequeño, confirmando de esta manera adicionalmente una falta de una estabilidad de emulsión y suspensión.

A continuación con referencia a la Figura 8, los espectros mecánicos para el fortificante con almidón modificado con AOS solo muestran un módulo elástico muy bajo indicando una estabilidad de suspensión muy pobre. A continuación con referencia a la Figura 9, el espectro mecánico para el fortificante con goma de gelano con bajo contenido de acilo solo muestra un posible intercambio a frecuencias bajas que da como resultado separaciones de fase. A continuación con referencia a la Figura 10, el espectro mecánico para el fortificante tanto con almidón modificado con AOS como con goma de gelano con bajo contenido de acilo muestra que el fortificante es un líquido viscoelástico de tal manera

que no se espera ninguna actividad como gel. Adicionalmente, los módulos elásticos a baja frecuencia son significativamente mayores que los otros fortificantes sin defectos que muestran estabilidad de suspensión mejorada. También, el módulo elástico a frecuencia elevada es significativamente mayor que los otros fortificantes sin defectos que prueban las buenas características de emulsión.

5 Como indican los datos y las Figuras, la muestra que incluye almidón con AOS y goma de gelano era la más estable y tenía las mejores características de suspensión. El almidón con AOS y la goma de gelano parecen actuar juntos sinérgicamente para proporcionar un producto mejorado significativamente.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un fortificante de leche humana líquido concentrado que comprende del 5 % al 50 % en peso de proteína, en una base en peso seco, donde el fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y una goma gelano con bajo contenido de acilo, y donde al menos una porción de la proteína es caseína altamente hidrolizada.
- 10 2. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1 que comprende del 20 % al 40 % en peso de proteína, en una base en peso seco.
3. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde la proteína es 100 % en peso del componente de proteína como caseína altamente hidrolizada.
- 15 4. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde el almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico está presente en una cantidad del 0,6 % al 2,0 % en peso del fortificante de leche humana líquido concentrado.
- 20 5. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde el almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico está presente en una cantidad del 0,8 % al 1,5 % en peso del fortificante de leche humana líquido concentrado.
- 25 6. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde la goma de gelano con bajo contenido de acilo está presente en una cantidad de más de 125 a 800 ppm.
7. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde la goma de gelano con bajo contenido de acilo está presente en una cantidad de 150 ppm a 400 ppm.
- 30 8. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales.
9. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde la proteína es proteína hipoalergénica.
- 35 10. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 1, donde el fortificante de leche humana líquido concentrado está libre de carragenano.
- 40 11. Un fortificante de leche humana líquido concentrado que comprende del 10 % al 50 % en peso de proteína de caseína altamente hidrolizada, en una base en peso seco, donde el fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende del 0,6 % al 2,0 % en peso de un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y de 125 a 800 ppm de goma de gelano con bajo contenido de acilo.
- 45 12. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 11, que comprende del 20 % al 40 % en peso de la proteína de caseína altamente hidrolizada.
13. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 11, que comprende del 0,8 % al 1,5 % en peso de un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico.
- 50 14. El fortificante de leche humana líquido concentrado de la reivindicación 11, que comprende de 150 a 400 ppm de goma de gelano con bajo contenido de acilo.
- 55 15. Un fortificante de leche humana líquido concentrado esterilizado asépticamente que comprende del 10 % al 50 % en peso de proteína de caseína altamente hidrolizada, en una base en peso seco, donde el fortificante de leche humana líquido concentrado comprende un sistema estabilizador que comprende del 0,6 % al 2,0 % en peso de un almidón de maíz modificado con anhídrido octenil succínico y de 125 a 800 ppm de goma de gelano con bajo contenido de acilo.

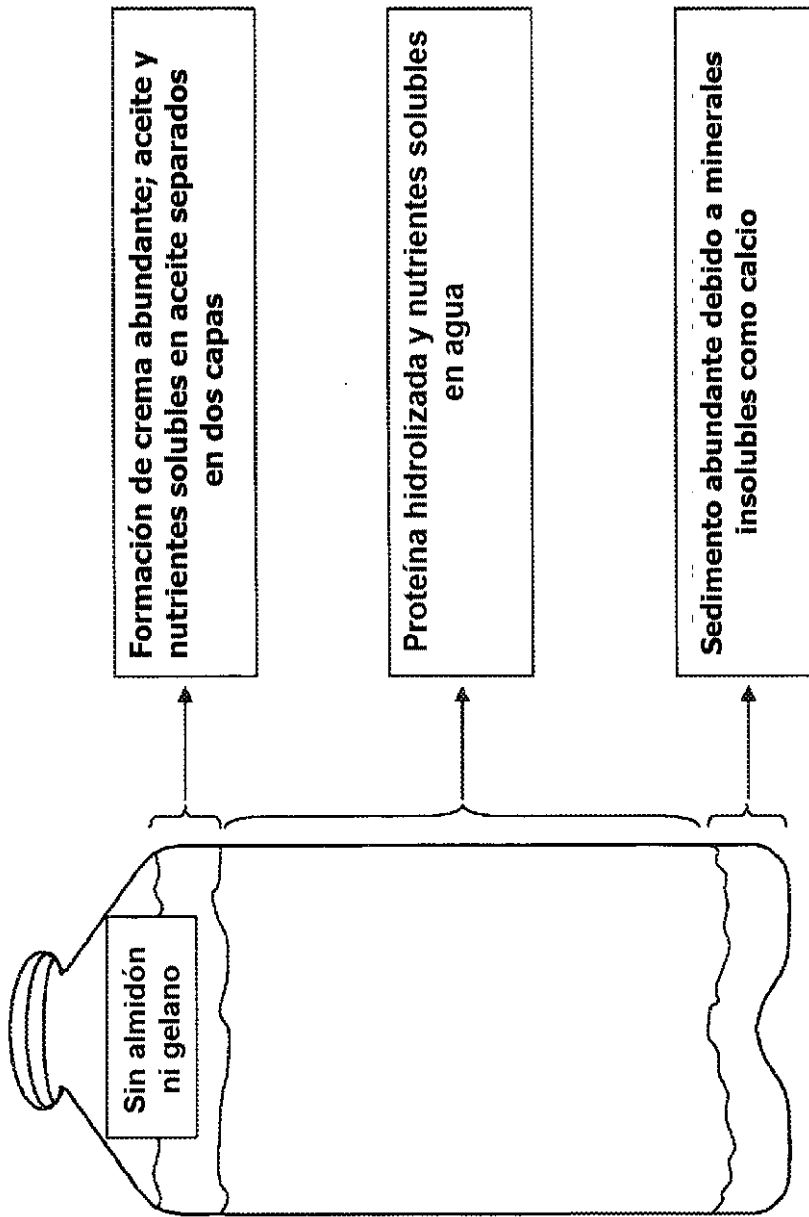


Figura 1

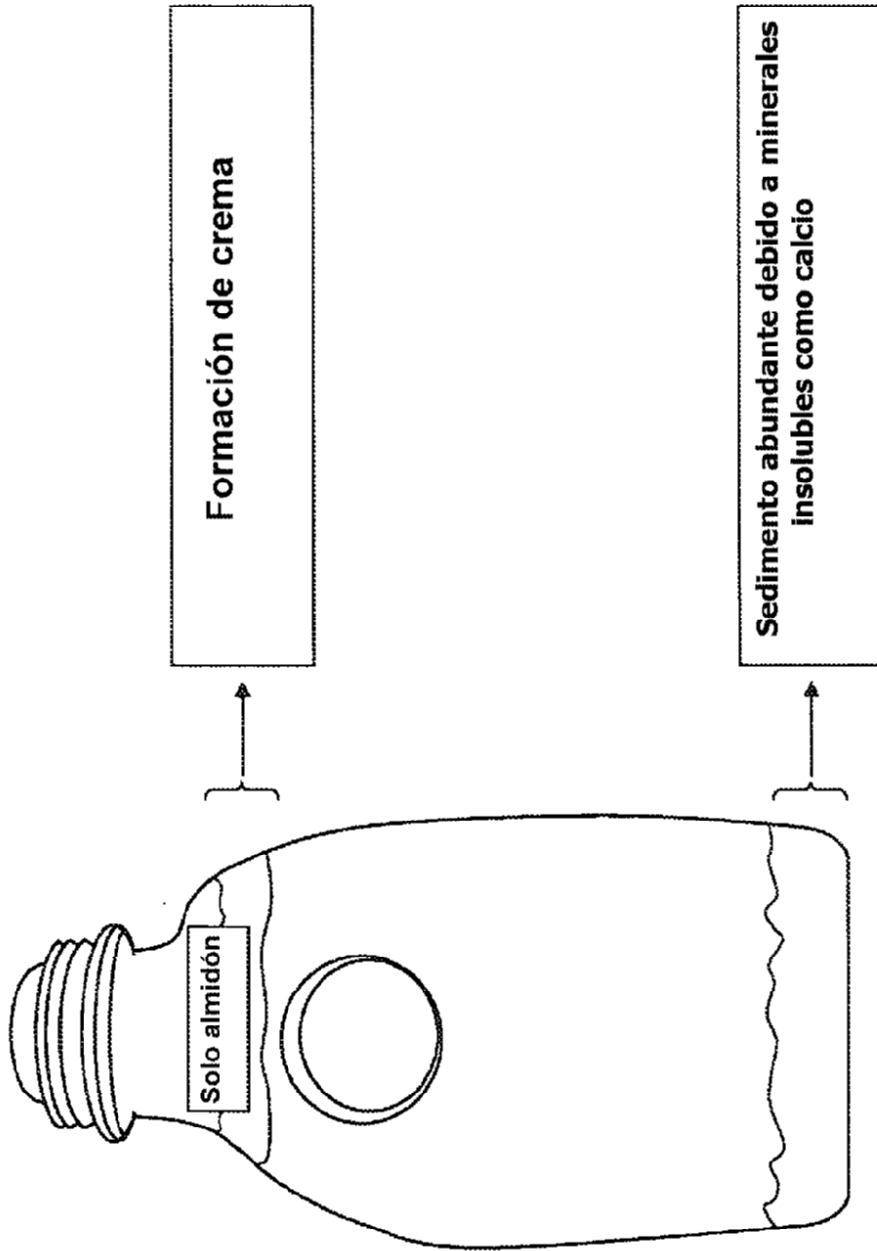


Figura 2

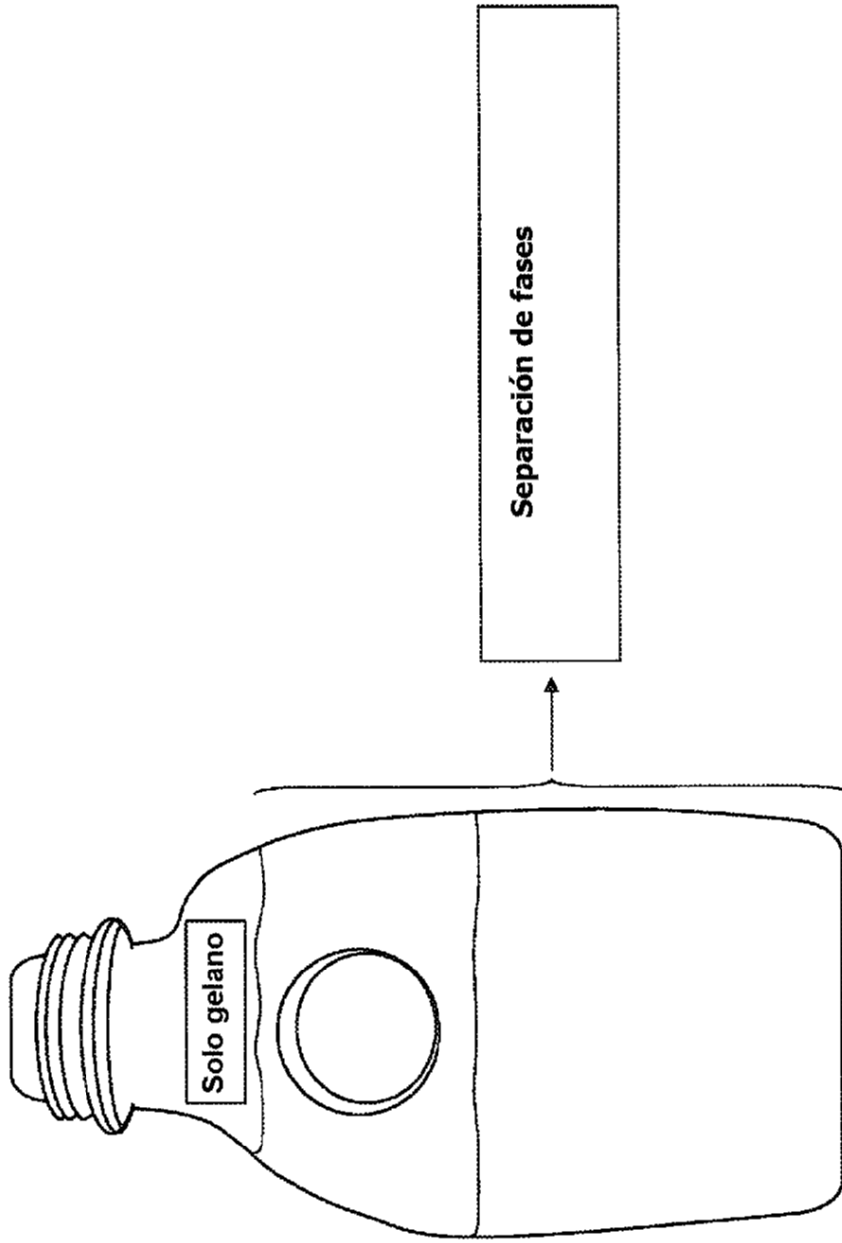


Figura 3

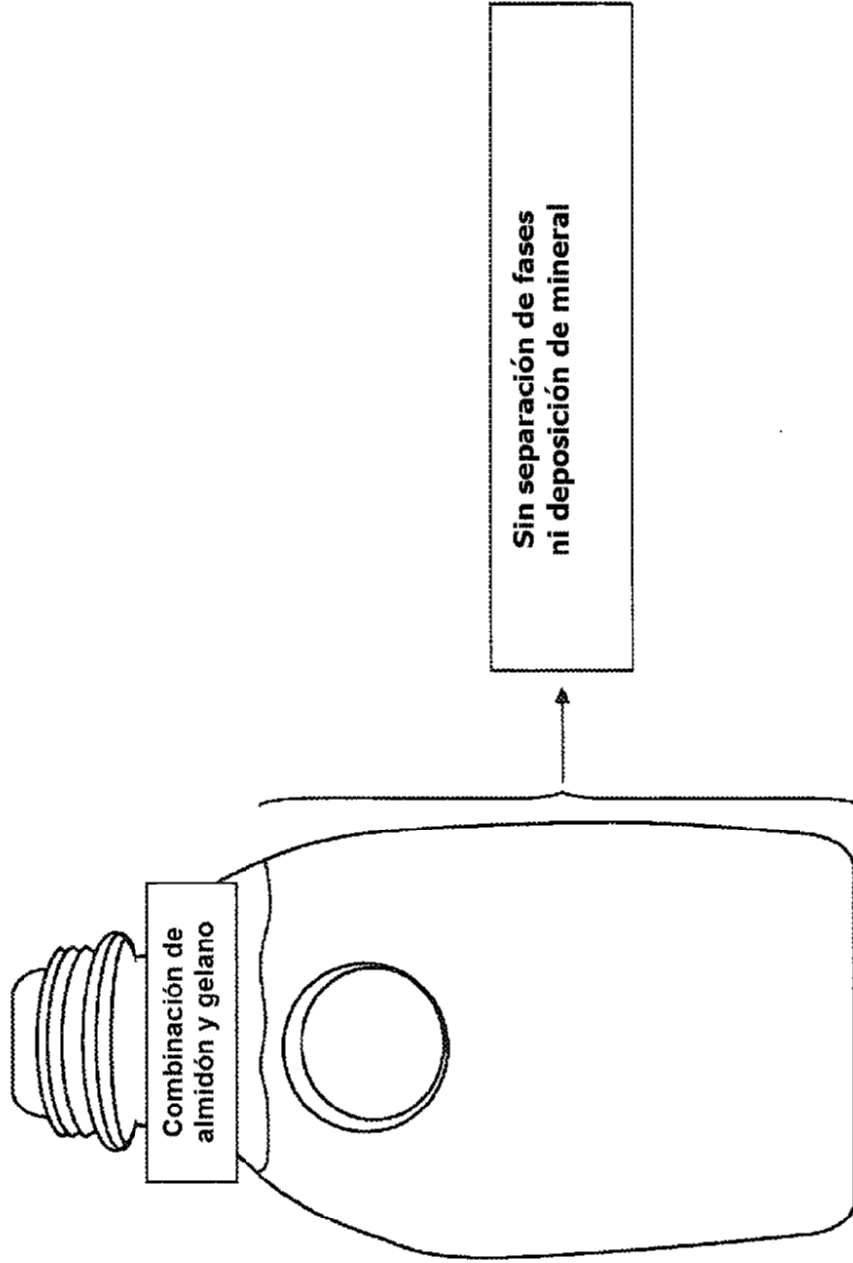
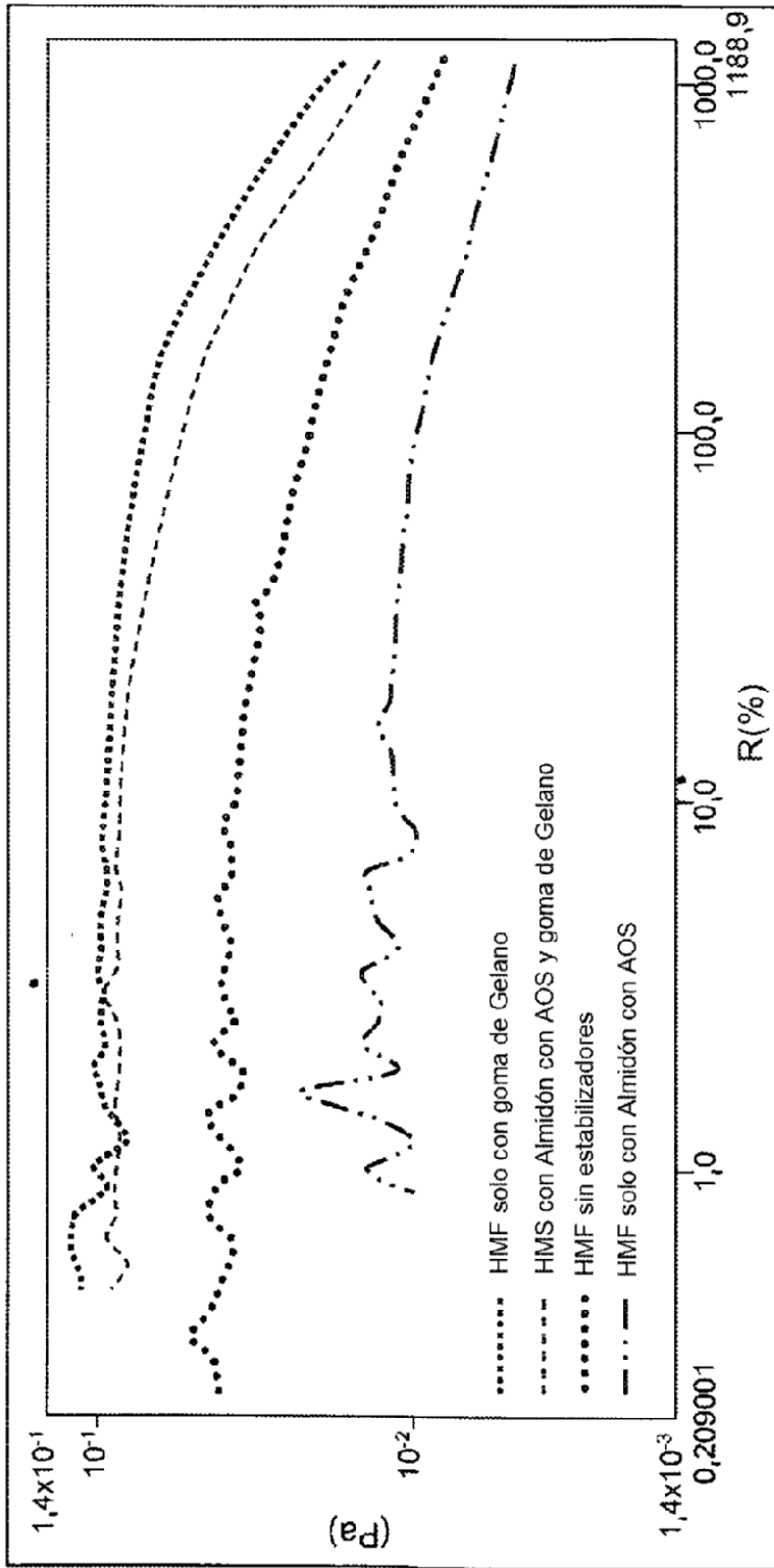


Figura 4



Módulos elásticos de muestras de HMF (en ausencia de almidón con AOS y goma de gelano, con almidón con AOS, con goma de gelano y con combinación con AOS y goma de gelano) en función del esfuerzo.

Figura 5

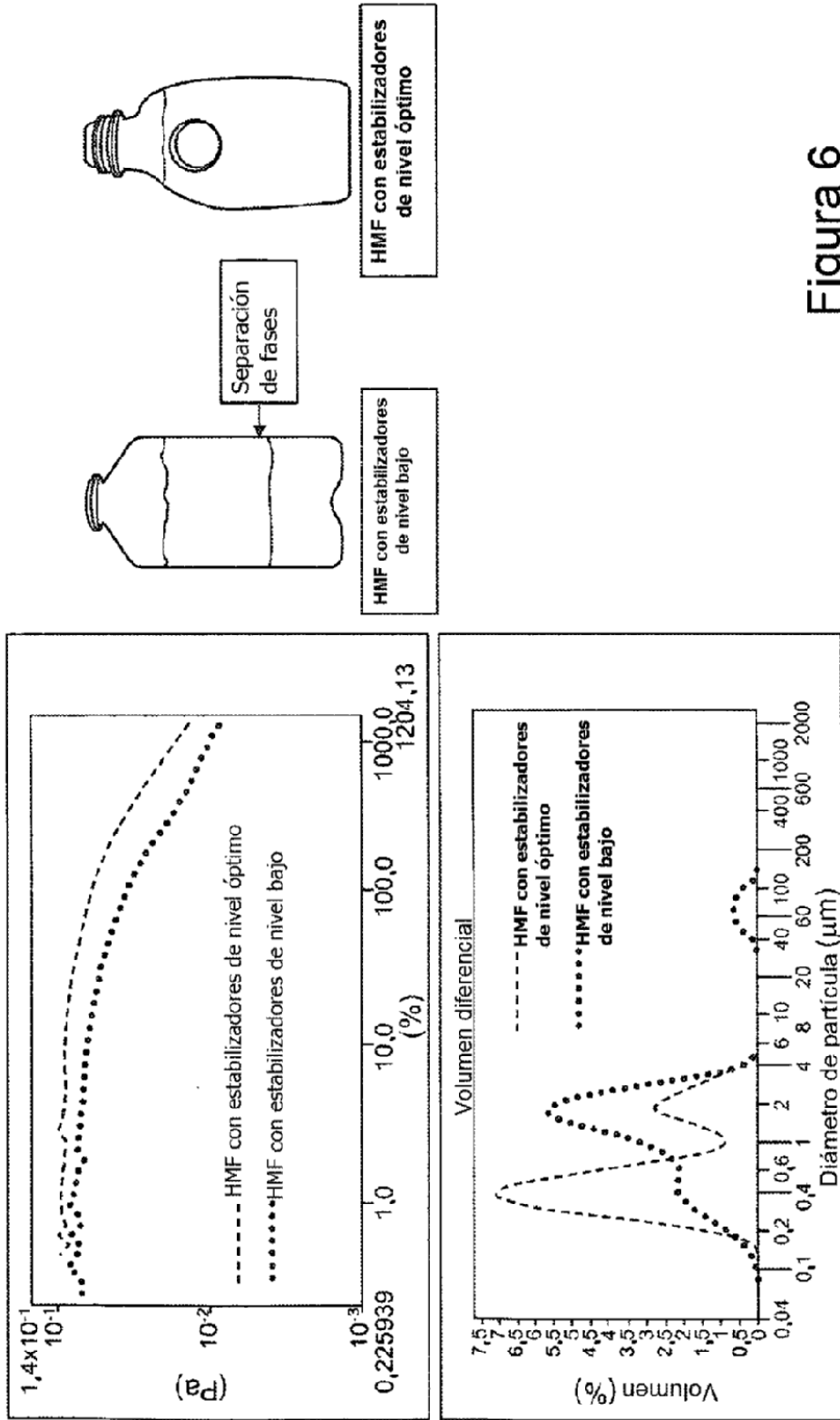
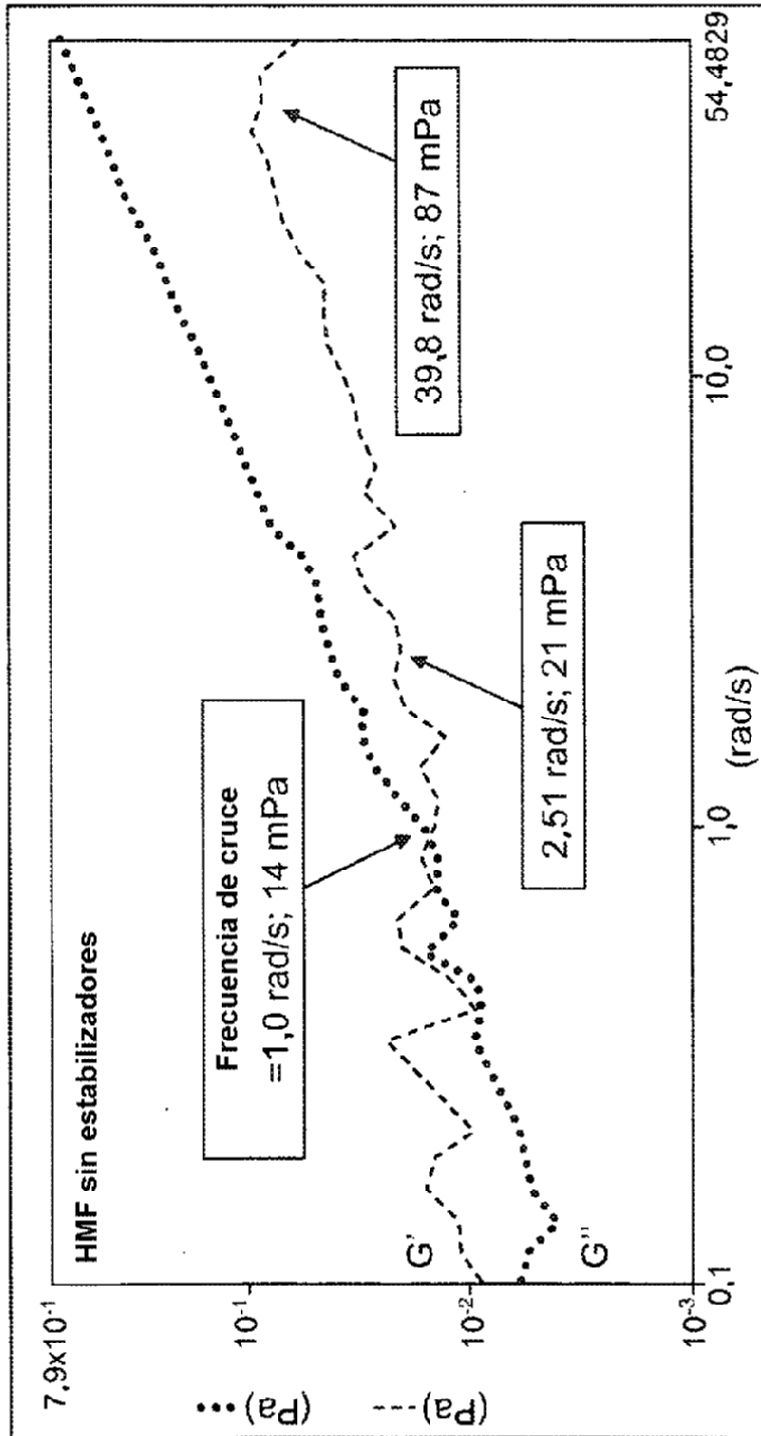


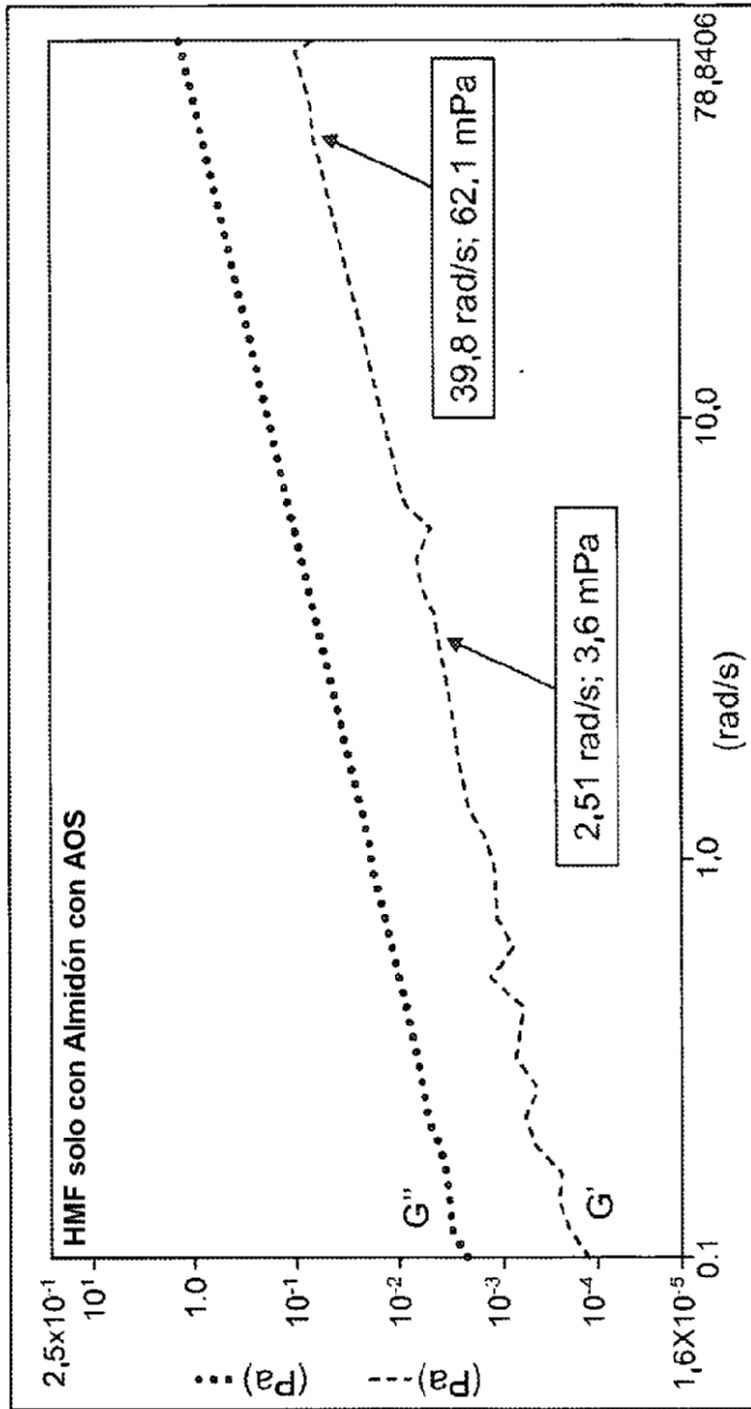
Figura 6

Módulos elásticos y distribuciones de tamaño de partícula de las muestras de HMF con nivel bajo y óptimo de estabilizadores



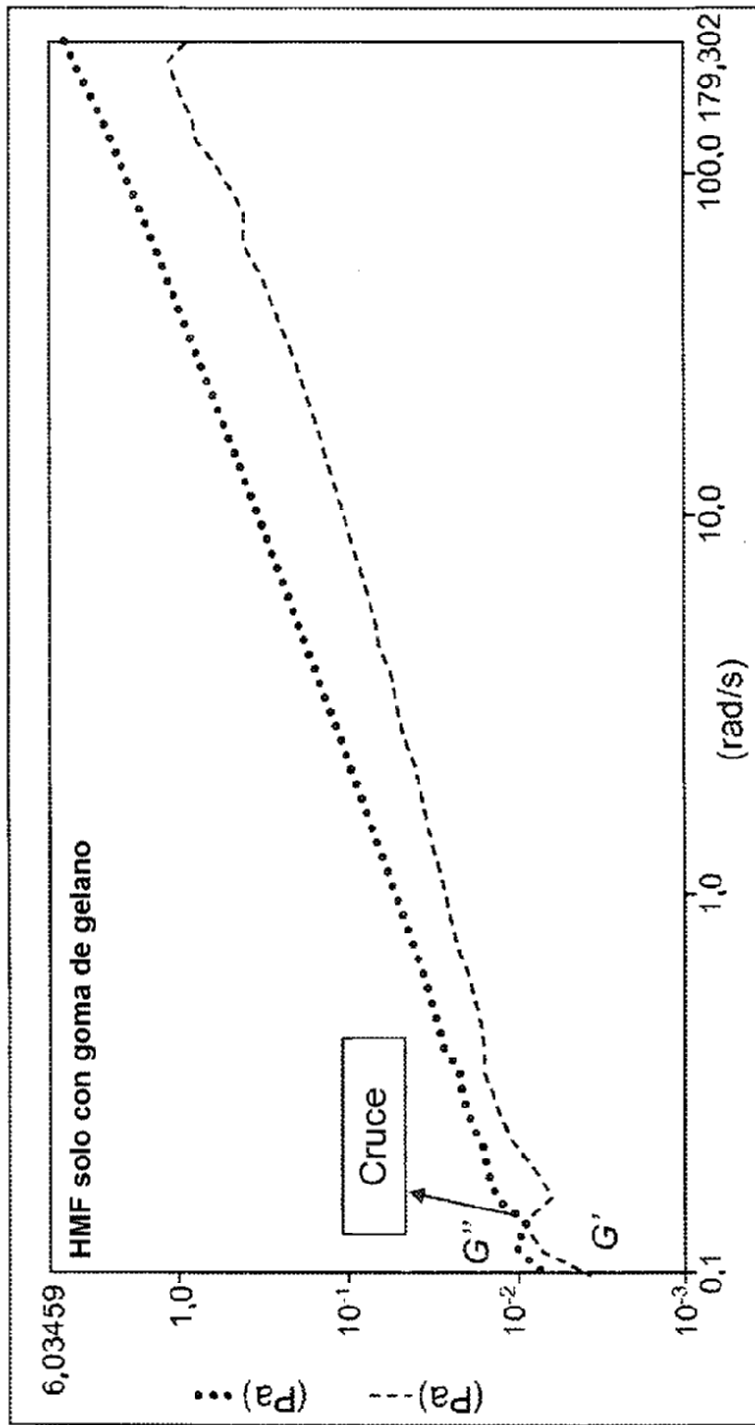
Módulos dinámicos de la muestra de HMF en ausencia de almidón con AOS y goma de gelano como función de la frecuencia

Figura 7



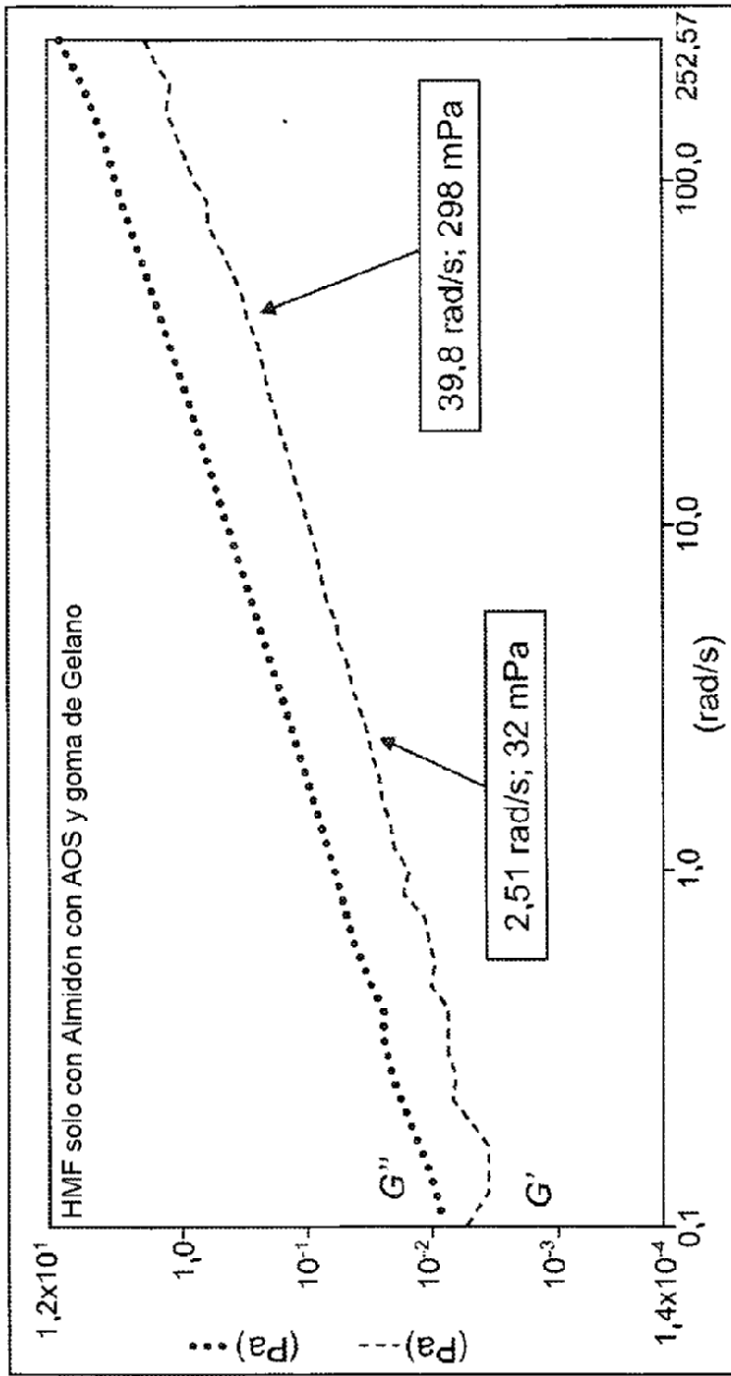
Módulos dinámicos de la muestra de HMF que contiene solo almidón con AOS como función de la frecuencia

Figura 8



Módulos dinámicos de la muestra de HMF que contiene solo goma de Gelano como función de la frecuencia

Figura 9



Módulos dinámicos de la muestra de HMF que contiene una combinación de almidón con AOS y goma de Gelano en función de la frecuencia

Figura 10