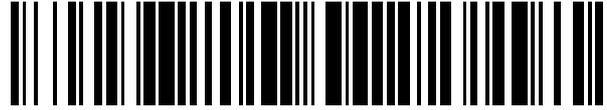


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 935**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/155** (2006.01)

**A23L 33/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2011** **E 11794595 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2645883**

54 Título: **Régimen de alimentación por etapas para lactantes para estimular un desarrollo y crecimiento saludables**

30 Prioridad:

**30.11.2010 US 956639**

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

**19.07.2016**

73 Titular/es:

**MJN U.S. HOLDINGS LLC (100.0%)  
2701 Patriot Boulevard 4th Floor  
Glenview, IL 60026, US**

72 Inventor/es:

**WALSH, KELLY R.,;  
SIMS, KEVIN A.,;  
SCHADE, DEBORAH, y  
WALKER, DONALD CAREY**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

**ES 2 577 935 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

Régimen de alimentación por etapas para lactantes para estimular un desarrollo y crecimiento saludables

5 **CAMPO DE LA TÉCNICA**

La presente divulgación se refiere en general al campo del régimen de alimentación nutritivo para lactantes. Más particularmente, la divulgación se refiere a un régimen de alimentación nutritivo por etapas para lactantes, que proporciona una mejor funcionalidad nutritiva, más en consonancia con las necesidades de un lactante durante su desarrollo. Más específicamente, en general se cree que las necesidades nutricionales del lactante se diferencian durante el desarrollo temprano; de hecho, es lógico que las necesidades nutricionales de un recién nacido (es decir, un lactante humano desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad) difieren de las necesidades nutricionales de un lactante en una etapa posterior (es decir, desde los 4 meses de edad hasta 1 año).

15 **TÉCNICA ANTERIOR**

Se cree que ciertos factores presentes en la leche materna humana son beneficiosos para el cuerpo en desarrollo del lactante. Por ejemplo, un lactante en desarrollo tiene determinados requisitos relativos a las grasas y las proteínas, así como a otros nutrientes. Además, la microflora intestinal de un ser humano es una colección compleja de microbios interrelacionados que actúan conjuntamente para facilitar el proceso digestivo. En el caso de los lactantes, la microflora intestinal se establece rápidamente en las primeras semanas después del nacimiento, durante el primer año de desarrollo. Además, las proteínas funcionales, tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) desempeñan un papel importante en muchos procesos necesarios para la salud y el desarrollo en los lactantes. Sin embargo, las necesidades de un lactante de lo anterior cambian durante el desarrollo.

En el lactante alimentado con leche materna, por ejemplo, *Bifidobacterium* spp. domina entre las bacterias intestinales, siendo las especies de *Streptococcus* y las especies de *Lactobacillus* los contribuyentes menos frecuentes. Por el contrario, la microflora de los lactantes alimentados con leche maternizada es más diversa, contiene especies de *Bifidobacterium* y especies de *Bacteroides*, así como las especies más patógenas *Staphylococcus*, *Escherichia coli* y *Clostridia*. Las variadas especies de *Bifidobacterium* en las heces de los lactantes alimentados con leche materna y de los alimentados con leche maternizada también difieren.

Las bacterias de *Bifidobacteria* generalmente se consideran "beneficiosas" y se sabe que protegen contra la colonización por bacterias patógenas. Es probable que esto se produzca a través de competición por los receptores de la superficie celular, competición por nutrientes esenciales, producción de agentes antimicrobianos y producción de compuestos inhibidores, tales como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que pueden disminuir el pH fecal e inhibir bacterias potencialmente patógenas.

Las *bifidobacteria* también están asociadas con la resistencia a las infecciones en el tracto gastrointestinal (GI) y las vías respiratorias, así como con una función inmune mejorada, especialmente en niños y lactantes. Por tanto, la estimulación de un ambiente intestinal en el que las *Bifidobacteria* dominan se ha convertido en un objetivo en el desarrollo de composiciones nutritivas, incluidas formulaciones nutritivas para adultos y niños y composiciones para lactantes alimentados con leche maternizada.

La leche humana (LH) contiene una serie de factores que pueden contribuir al crecimiento y la población de *Bifidobacteria* en la microflora intestinal de los lactantes. Entre estos factores hay una mezcla compleja de más de 130 oligosacáridos diferentes que alcanzan niveles de hasta 8-12 g/l en la leche de transición y madura. Kunz, et al., Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects, Ann. Rev. Nutr. 20: 699-722 (2000). Estos oligosacáridos son resistentes a la digestión enzimática en el tracto gastrointestinal superior y alcanzan el colon intactos, donde sirven como sustratos para la fermentación colónica.

Se cree que los oligosacáridos de la LH producen un aumento del número de *bifidobacterias* en la flora del colon, junto con una reducción en el número de bacterias potencialmente patógenas. Kunz, et al., Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects, Ann. Rev. Nutr. 20: 699-722 (2000); Newburg, Do the Binding Properties of Oligosaccharides in Milk Protect Human Infants from Gastrointestinal Bacteria?, J. Nutr. 217:8980-8984 (1997). Un modo por el cual los oligosacáridos de la LH pueden aumentar el número de *Bifidobacterias* y reducir el número de bacterias potencialmente patógenas es actuando como receptores competitivos e inhibiendo la unión de los patógenos a la superficie celular. Rivero-Urgell, et al., Oligosaccharides: Application in Infant Food, Early Hum. Dev. 65(S):43-52 (2001).

Además de reducir el número de bacterias patógenas y estimular la población de *bifidobacterias*, cuando se fermentan los oligosacáridos de la LH, producen AGCC tales como ácidos acético, propiónico y butírico. Se cree que estos AGCC contribuyen al contenido calórico, sirven como fuente de energía principal para el epitelio intestinal, estimulan la absorción de sodio y agua en el colon y mejoran la digestión y la absorción en el intestino delgado. Además, se cree que los AGCC contribuyen a la salud gastrointestinal general modulando el desarrollo

gastrointestinal y la función inmunológica.

La fermentación de los oligosacáridos de la LH también reduce las concentraciones fetales de amoníaco, amina y fenol, a los que se ha involucrado como los principales componentes olorosos de las heces. Cummings & Macfarlane, The Control and Consequences of Bacterial Fermentation in the Human Colon, J. Appl. Bacteriol. 70:443–459 (1991); Miner & Hazen, Ammonia and Amines: Components of Swine–Building Odor ASAE 12:772–774 (1969); Spoelstra, Origin of Objectionable Components in Piggery Wastes and the Possibility of Applying Indicator Components for Studying Odour Development, Agric. Environ. 5:241–260 (1980); O'Neill & Phillips, A Review of the Control of Odor Nuisance from Livestock Buildings: Parte 3. Properties of the Odorous Substances which have been Identified in Livestock Wastes or in the Air Around them J. Agric. Eng. Res. 53:23–50 (1992).

Como resultado de los oligosacáridos presentes en la LH, el perfil de AGCC de un lactante alimentado con leche materna es muy diferente del de un lactante alimentado con leche maternizada. Por ejemplo, los lactantes alimentados con leche materna no producen prácticamente butirato y el acetato comprende aproximadamente el 95% de la producción total de AGCC. Lifschitz, et al., Characterization of Carbohydrate Fermentation in Feces of Formula–Fed and Breast–Fed Infants, Pediatr. Res. 27:165–169 (1990); Siigur, et al., Faecal Short–Chain Fatty Acids in Breast–Fed and Bottle–Fed Infants. Acta. Paediatr. 82:536–538 (1993); Edwards, et al., Faecal Short–Chain Fatty Acids in Breast–Fed and Formula–Fed Babies, Acta. Paediatr. 72:459–462 (1994); Parrett & Edwards, In Vitro Fermentation of Carbohydrates by Breast Fed and Formula Fed Infants, Arch. Dis. Child 76:249–253 (1997). Por el contrario, aunque los lactantes alimentados con leche maternizada también tienen acetato (74%) como el AGCC principal en las heces, tienen cantidades considerables de propionato (23%) y también tienen cantidades pequeñas de butirato (3%). Estas diferencias entre los perfiles de AGCC de los lactantes alimentados con leche materna y los lactantes alimentados con leche maternizada podrían afectar a la energía, la digestión y la salud general del lactante alimentado con leche maternizada.

Debido a que las fórmulas para lactantes de leche de vaca y disponibles en el mercado basadas en leche de vaca solo proporcionan pequeñas cantidades de oligosacáridos, los prebióticos se utilizan a menudo para complementar la dieta de los lactantes alimentados con leche maternizada. Los prebióticos se han definido como "ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de forma beneficiosa al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon que pueden mejorar la salud del huésped". Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B., Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota—Introducing the Concept of Probiotics, J. Nutr. 125:1401–1412 (1995). Los prebióticos habituales incluyen fructooligosacárido, glucooligosacárido, galactooligosacárido, isomaltooligosacárido, xilooligosacárido y lactulosa.

Además, se cree que otros factores presentes en la leche materna humana son beneficiosos para el cuerpo en desarrollo. Por ejemplo, como se ha indicado, proteínas funcionales, tales como la lactoferrina y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), desempeñan un papel importante en muchos procesos necesarios para la salud y el desarrollo en los lactantes y niños, así como adultos.

Un lactante también tiene requisitos nutricionales de otros componentes de la LH. Por ejemplo, determinados nucleótidos, vitaminas y los nutrientes también son necesarios o beneficiosos para el nivel de desarrollo de un lactante.

Se aprecia que la LH cambia durante el crecimiento y desarrollo de un lactante y se ajusta "automáticamente" para proporcionar lo que se cree que son los nutrientes adecuados, a los niveles adecuados, en los momentos adecuados durante el crecimiento. Aunque una fórmula para lactantes convencional "la misma para todos" puede proporcionar una nutrición adecuada para un lactante alimentado con leche maternizada, tales fórmulas no tienen en cuenta las necesidades cambiantes durante el desarrollo. En el caso de un lactante alimentado con leche maternizada sería beneficioso proporcionar un régimen de alimentación para lactantes que incluye composiciones nutritivas adaptadas para proporcionar una combinación de nutrientes diseñados para fomentar un desarrollo y crecimiento saludables en cada etapa, a los niveles que se cree que son más adecuados para la respectivas etapas. En las composiciones nutritivas se debe incluir una sustancia prebiótica que simula las características funcionales de los oligosacáridos de leche humana en los lactantes, tales como un aumento en la población y las especies de bacterias beneficiosas en el intestino del lactante y la producción de un perfil de AGCC similar al de un lactante alimentado con leche materna. Adicionalmente, la composición nutritiva debe ser bien tolerada en los animales, especialmente en lactantes humanos, y no debe producir ni causar exceso de gases, distensión abdominal, indigestión gaseosa o diarrea.

### **DIVULGACIÓN DE LA INVENCION**

Brevemente, la presente divulgación está dirigida, en una realización, a un régimen de alimentación para lactantes que incluye una pluralidad de composiciones nutritivas diferentes, comprendiendo cada una un lípido o grasa, una fuente de proteínas, y una composición prebiótica, así como otros nutrientes presentes a ciertos niveles específicos, especialmente vitamina D. En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones incluyen una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, incluido ácido docosahezanoico (DHA). Asimismo, en determinadas realizaciones, el prebiótico comprende como mínimo un 20% de un oligosacárido que comprende

galactooligosacárido, tal como una combinación de galacto-oligosacárido y polidextrosa.

En ciertas realizaciones, el régimen de alimentación de la presente divulgación incluye:

- 5 A. Una primera composición nutritiva que comprende:
- i. hasta aproximadamente 7 gramos (g)/100 kilocalorías (kcal) de una grasa o lípido, más de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;
  - 10 ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 72% a aproximadamente 90% de suero de leche y de aproximadamente 10% a aproximadamente 28% de caseína;
  - 15 iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/litro (l) de una composición prebiótica; y
  - iv. como mínimo aproximadamente 72 unidades internacionales (UI)/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 74 a aproximadamente 90 UI de vitamina D,
- 15 y
- B. Una segunda composición nutritiva que comprende:
- i. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;
  - 20 ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de suero de leche y de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de caseína;
  - 25 iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/l de una composición prebiótica; y
  - iv. no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 52 a aproximadamente 67 UI de vitamina D.

En ciertas realizaciones, la composición prebiótica de la primera y la segunda composición nutritiva comprende como mínimo 20% de un oligosacárido, que comprende galactooligosacáridos, de forma más preferente de aproximadamente 2,0 g/l a aproximadamente 8,0 g/l de una composición prebiótica que tiene como mínimo un 20% de un oligosacárido que comprende galactooligosacárido; por otra parte, cada una de las composiciones nutritivas primera y segunda puede, en algunas realizaciones, comprender también de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que incluye DHA, de forma más preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye DHA.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, la primera composición nutritiva también incluye como mínimo aproximadamente 3,95 miligramos (mg)/100 kcal de colesterol, de forma más preferente de aproximadamente 4,00 a aproximadamente 4,90 mg/100 kcal de colesterol, y la segunda composición nutritiva también incluye no más de aproximadamente 3,90 mg/100 kcal de colesterol, de forma más preferente de aproximadamente 2,60 a aproximadamente 3,85 mg/100 kcal de colesterol.

En las realizaciones preferentes, se alimenta a un recién nacido con la primera composición nutritiva, mientras que la segunda composición nutritiva se administra a un lactante en una etapa posterior.

#### 45 **DIVULGACIÓN DE LA INVENCION**

La presente divulgación proporciona un régimen de alimentación que cambia con la etapa de desarrollo de un lactante, desde recién nacido a un lactante en una etapa posterior (tal como se ha definido anteriormente en el presente documento). Los productos alimenticios que se describen se digieren fácilmente, proporcionan beneficios fisicoquímicos y/o proporcionan beneficios fisiológicos y se adaptan al nivel de desarrollo del lactante que está siendo alimentado. En una realización de la presente divulgación, se proporciona una pluralidad de composiciones nutritivas, incluyendo una para un lactante recién nacido y una para un lactante en una etapa posterior. En ciertas realizaciones, cada composición nutritiva comprende un lípido o grasa, una fuente de proteínas, vitamina D, una composición prebiótica, especialmente una que tiene como mínimo un 20% de un oligosacárido que comprende una mezcla de D-glucosa y D-galactosa (habitualmente denominada galactooligosacárido o trans-galactooligosacárido, o GOS), y, opcionalmente, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye ácido docosahexanoico (DHA). En algunas realizaciones, el prebiótico comprende una combinación de galactooligosacárido y polidextrosa.

60 Más particularmente, en una realización, el régimen de alimentación incluye alimentar a un lactante recién nacido con una composición que comprende:

- i. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;
- 65 ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de

proteínas comprende de aproximadamente 72% a aproximadamente 90% de suero de leche y de aproximadamente 10% a aproximadamente 28% de caseína;  
iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/l de una composición prebiótica; y  
iv. como mínimo aproximadamente 72 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 74 a aproximadamente 90 UI de vitamina D,

y alimentar a un lactante en una etapa posterior con una composición que comprende:

i. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;  
ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de suero de leche y de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de caseína;  
iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/l de una composición prebiótica; y  
iv. no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 52 a aproximadamente 67 UI de vitamina D.

En otras realizaciones, el régimen de alimentación de la presente divulgación incluye:

A. Una primera composición nutritiva que comprende:

i. hasta aproximadamente 7 gramos (g)/100 kilocalorías (kcal) de una grasa o lípido, de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;  
ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 72% a aproximadamente 90% de suero de leche y de aproximadamente 10% a aproximadamente 28% de caseína;  
iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/litro (l) de una composición prebiótica;  
iv. como mínimo aproximadamente 3,95 miligramos (mg)/100 kcal de colesterol, de forma más preferente de aproximadamente 4,00 a aproximadamente 4,90 mg/100 kcal de colesterol; y  
v. como mínimo aproximadamente 72 unidades internacionales (UI)/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 74 a aproximadamente 90 UI de vitamina D,

y

B. Una segunda composición nutritiva que comprende:

i. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, de forma más preferente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;  
ii. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, de forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, en el que la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de suero de leche y de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de caseína;  
iii. de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/l de una composición prebiótica;  
iv. no más de aproximadamente 3,90 mg/100 kcal de colesterol, de forma más preferente de aproximadamente 2,60 a aproximadamente 3,85 mg/100 kcal de colesterol; y  
v. no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 52 a aproximadamente 67 UI de vitamina D.

## **DEFINICIONES**

Los siguientes términos, tal como se usa en el presente documento, se definen como se indica:

"Niño" y "Niños" se definen como seres humanos mayores de aproximadamente 12 meses de edad a aproximadamente 12 años de edad.

"Esencial", según se aplica a los nutrientes, hace referencia a cualquier nutriente que el cuerpo no puede sintetizar en cantidades suficientes para el normal crecimiento y para mantener la salud y que, por lo tanto, deben suministrarse en la dieta, mientras que la expresión "condicionalmente esencial", según se aplica a los nutrientes, significa que el nutriente debe suministrarse en la dieta en las condiciones en las que el cuerpo no dispone de las cantidades adecuadas del compuesto precursor para que se produzca la síntesis endógena.

"Lactante" es un ser humano desde el nacimiento hasta no más de 12 meses de edad, donde un "lactante recién nacido" es un lactante desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad, y un "lactante en etapa posterior" es un lactante de 4 meses hasta 1 año de edad.

5 "Leche maternizada para lactantes" se aplica a una composición en forma líquida o en polvo que satisface los requisitos nutritivos de un lactante siendo un sustituto de la leche humana. En Estados Unidos, el contenido de una leche maternizada para viene dictado por los reglamentos federales establecidos en 21 C.F.R. §§100, 106 y 107. Estos reglamentos definen los niveles de macronutrientes, vitaminas, minerales y de otros ingredientes en un esfuerzo para simular las propiedades nutricionales y de otros tipos de la leche materna humana.

10 "Lactante a término", como se usa en el presente documento, quiere decir un lactante nacido después de como mínimo aproximadamente 37 semanas de gestación, y más habitualmente, entre 37 y 42 semanas de gestación.

15 "Nutricionalmente completas" significa que las composiciones nutritivas de la presente divulgación proporcionan cantidades adecuadas de todos los hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía necesarios para el crecimiento normal.

"Prebiótico" quiere decir un ingrediente alimentarios no digerible que afecta al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon que pueden mejorar la salud del huésped. Una "composición prebiótica" es una composición que comprende uno o más prebióticos.

20 "Lactante prematuro" es un lactante nacido después de menos de aproximadamente 37 semanas de gestación.

"Probiótico" significa un microorganismo con baja o ninguna patogenicidad que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud del huésped.

25 "Simulado", tal como se usa en el presente documento, significa que tiene o que toma la forma o aspecto de o que tiene o que produce una semejanza sintomática a

### **MEJOR MODO PARA REALIZAR LA INVENCION**

30 En algunas realizaciones, las composiciones nutritivas de la presente divulgación pueden ser leches maternizadas para lactantes. En una realización separada, las composiciones nutritivas pueden ser un fortificante de la leche humana, lo que significa que es una composición que se añade a la leche humana a fin de mejorar el valor nutricional de la leche humana. Como fortificante de la leche humana, las composiciones divulgadas pueden estar en forma de polvo o de líquido.

35 Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden proporcionar soporte nutritivo mínimo, parcial o total. Las composiciones pueden ser suplementos nutritivos o sustitutos de las comidas. En algunas realizaciones, las composiciones se pueden administrar en combinación con un alimento o composición nutritiva. En esta realización, las composiciones pueden o mezclarse con la comida u otras composiciones nutritivas antes de la ingestión por el sujeto o se pueden administrar al sujeto antes o después de la ingestión de un alimento o composición nutritiva. Las composiciones se pueden administrar a lactantes prematuros que reciben leche maternizada para lactantes, leche materna, un fortificante de la leche humana o combinaciones de los mismos. En una realización, las composiciones se administran a lactantes prematuros como un suplemento nutritivo enteral.

40 Las composiciones pueden ser nutricionalmente completas, aunque no es necesario. El experto en la materia reconocerá que "nutricionalmente completa" varía en función de una serie de factores incluyendo, pero sin limitaciones, la edad, el estado clínico y la ingesta con la dieta del sujeto a quien se está aplicando el término. La composición que es "nutricionalmente completa" para el lactante prematuro proporcionará, por definición, cantidades cualitativa y cuantitativamente es adecuadas de todos hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía necesarios para el crecimiento del lactante prematuro. La composición que es "nutricionalmente completa" para el lactante a término proporcionará, por definición, cantidades cualitativa y cuantitativamente es adecuadas de todos hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía necesarios para el crecimiento del lactante a término.

45 Las composiciones nutritivas se pueden proporcionar en cualquier forma conocida en la materia incluyendo un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un concentrado líquido, o un producto listo para su uso. En una realización preferente, las composiciones nutritivas son leches maternizadas para lactantes, leches maternizadas especialmente para lactantes adaptadas para su uso como única fuente de nutrición para un lactante recién nacido y un lactante en etapa posterior, respectivamente.

50 En las realizaciones preferentes, los productos nutritivos divulgados en el presente documento se pueden administrar por vía enteral. Como se usa en el presente documento, "enteral" significa a través de o dentro del tracto gastrointestinal, o digestivo, y "administración enteral" incluye alimentación oral, alimentación intragástrica, administración transpilórica, o cualquier otra introducción en el tracto digestivo.

Entre las fuentes adecuadas de grasas o de lípidos para la práctica de la presente divulgación se pueden incluir cualquiera conocida o utilizada en la técnica, incluyendo, pero sin limitaciones, fuentes animales, por ejemplo, grasa de la leche, mantequilla, grasa de mantequilla, lípidos de la yema de huevo; fuentes marinas, tales como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de células individuales; aceites vegetales y de plantas, tales como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soja, palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol con un contenido alto de ácido oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza (lino), aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo girasol con un contenido alto de ácido oleico, estearina de palma, aceite de almendra de palma, aceite de germen de trigo; aceites de triglicéridos de cadena media y emulsiones y ésteres de ácidos grasos; y cualquier combinación de los mismos.

Entre las fuentes de proteínas de leche bovina útiles incluyen, pero sin limitaciones, polvos de proteína de la leche, concentrados de proteína de la leche, aislados de proteína de la leche, sólidos de leche sin grasa, leche desgrasada, leche descremada en polvo, proteína del suero de la leche, aislados de la proteína del suero de la leche, concentrados de la proteína del suero de la leche, suero de la leche dulce, suero de la leche ácido, caseína, caseína ácida, caseinato (por ejemplo, caseinato de sodio, caseinato de sodio y calcio, caseinato de calcio) y cualquier combinación de los mismos, e incluirán suero de la leche y caseína. Como se ha indicado anteriormente, la fuente de proteínas de la primera composición nutritiva debe comprender de aproximadamente 72% a aproximadamente 90% del suero de la leche y de aproximadamente 10% a aproximadamente 28% de caseína; mientras que la fuente de proteínas en la segunda composición nutritiva debe comprender de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% del suero de la leche y de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de caseína. Ajustando la relación suero de la leche:caseína como se ha descrito es también una forma eficaz de aportar los niveles relativos de otros nutrientes descritos en el presente documento.

En una realización, las proteínas se proporcionan como proteínas intactas. En otras realizaciones, las proteínas se proporcionan como una combinación de proteínas intactas y proteínas parcialmente hidrolizadas, con un grado de hidrólisis de entre aproximadamente 4% y 10%. En aún otras realizaciones, las proteínas comprenden proteínas extensamente hidrolizadas. En aún otra realización, la fuente de proteínas puede suplementarse con péptidos que contienen glutamina.

Las composiciones nutritivas contienen cada una uno o más prebióticos. Dichos prebióticos pueden ser de origen natural, sintéticos, o desarrollados mediante manipulación genética de organismos y/o plantas, se conozca dicha nueva fuente o se desarrolle más tarde. Los prebióticos útiles en la presente invención pueden incluir oligosacáridos, polisacáridos y otros prebióticos que contienen fructosa, xilosa, soja, galactosa, glucosa y manosa. Más específicamente, los prebióticos útiles en la presente invención pueden incluir lactulosa, lactosacarosa, rafinosa, glucooligosacárido, inulina, polidextrosa, polvo de polidextrosa, fructooligosacárido, isomaltooligosacárido, oligosacáridos de soja, lactosacarosa, xilooligosacárido, chitooligosacárido, manooligosacárido, arabinooligosacárido, sialiloligosacárido, fucooligosacárido, galactooligosacárido y gentiooligosacárido. En una realización, los prebióticos útiles en la presente divulgación son los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 7.572.474, cuya divulgación se incorpora por referencia en el presente documento.

En una realización, la cantidad total de los prebióticos presentes en las composiciones nutritivas puede ser de aproximadamente 1,0 g/l a aproximadamente 10,0 g/l de la composición. Como se ha señalado, la cantidad total de los prebióticos presentes en las composiciones nutritivas puede ser de aproximadamente 2,0 g/l a aproximadamente 8,0 g/l de la composición. En algunas realizaciones preferentes, como mínimo el 20% de los prebióticos comprende galactooligosacárido.

Además de galactooligosacárido, la composición prebiótica puede comprender también polidextrosa (PDX). Si se utiliza polidextrosa como prebiótico, la cantidad de polidextrosa en la composición nutritiva puede, en una realización, estar dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 g/l a aproximadamente 4,0 g/l.

La cantidad de galactooligosacárido en las composiciones nutritivas puede, en una realización, ser de aproximadamente 0,2 mg/100 kcal a aproximadamente 1,0 mg/100 kcal. En otra realización, la cantidad de galactooligosacárido en la composición nutritiva puede ser de aproximadamente 0,1 mg/100 kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 kcal. Si se utiliza polidextrosa como prebiótico, la cantidad de polidextrosa en la composición nutritiva puede, en una realización, estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg/100 kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 kcal.

En una realización de la divulgación, las composiciones nutritivas pueden contener cada una uno o más prebióticos. El término "prebiótico" significa un microorganismo que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud del huésped. Cualquier prebiótico conocido en la técnica puede ser aceptable en esta realización siempre que alcance el resultado deseado. En una realización particular, el prebiótico se puede seleccionar de especies de *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, especies de *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Si se incluye en las composiciones, la cantidad del prebiótico puede variar de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^{10}$  unidades formadoras de colonias (UFC) por kg de peso corporal al día. En otra realización, la

cantidad del probiótico puede ser como mínimo aproximadamente  $10^6$  ufc por kg de peso corporal al día. En aún otra realización, la cantidad del probiótico puede ser como mínimo aproximadamente  $10^6$  ufc por kg de peso corporal al día.

5 En una realización, el probiótico o los probióticos pueden ser viables o no viables. Tal como se utiliza en presente documento, el término "viable" se refiere a microorganismos vivos. El término "no viable" o "probiótico no viable" significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y/o metabolitos de los mismos. Tales probióticos no viables pueden haber sido destruidos con calor o, de otro modo, inactivados, pero conservan la capacidad de influir favorablemente sobre la salud del huésped. Los probióticos útiles en el presente documento  
10 pueden ser de origen natural, sintéticos, o desarrollados mediante manipulación genética de organismos, se conozca dicha nueva fuente o se desarrolle más tarde.

Las formulaciones nutritivas también contienen, preferentemente, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) que comprenden ácido docosahexanoico (DHA). Otros AGPICL incluyen, pero sin limitaciones, ácido  $\alpha$ -linoleico, ácido  $\gamma$ -linoleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido araquidónico (ARA).  
15

En una realización, las composiciones nutritivas se complementan con DHA y ARA. En esta realización, la relación en peso de ARA:DHA puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 9:1. En una realización, esta relación es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1.  
20

La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en las composiciones nutritivas puede variar de aproximadamente 5 mg/100 kcal a aproximadamente 100 mg/100 kcal, más de forma más preferente de aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 50 mg/100 kcal.  
25

La suplementación con DHA y ARA puede efectuarse usando técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden añadir DHA y ARA a las fórmulas mediante la sustitución de una cantidad equivalente de un aceite, tal como aceite de girasol con niveles altos de ácido oleico, presente normalmente en las leches maternizadas. Como otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA pueden ser añadirse a las leches maternizadas mediante la sustitución de una cantidad equivalente del resto de la mezcla de grasa total presente normalmente en las leches maternizadas sin DHA y ARA.  
30

Si se utilizan, la fuente de DHA y ARA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica, tales como aceite marino, aceite de pescado, aceite de célula individual, lípido de yema de huevo y lípidos cerebrales. En algunas realizaciones, el DHA y ARA se obtienen a del aceite de Martek de célula individual, DHASCO® y ARASCO®, respectivamente, o variaciones de los mismos. El DHA y ARA pueden estar en forma natural, siempre que el resto de la fuente de AGPICL no de lugar a ningún efecto perjudicial sustancial sobre el lactante. Como alternativa, el DHA y ARA se pueden utilizar en forma refinada.  
35

En una forma de realización de la presente divulgación, las fuentes de DHA y ARA son aceites de células individuales, tal como se enseña en las patentes de Estados Unidos n.º 5.374.567; 5.550.156; y 5.397.591.  
40

Las composiciones nutritivas descritas en el presente documento pueden, en algunas realizaciones, comprender también lactoferrina no humana, lactoferrina no humana producida por un organismo modificado genéticamente y/o lactoferrina humana producida por un organismo modificado genéticamente. La lactoferrina se describe generalmente como una glicoproteína de 80 kilodalton que tiene una estructura de dos lóbulos casi idénticos, los cuales incluyen sitios de unión a hierro. Como se describe en "Perspectives on Interactions Between Lactoferrin and Bacteria" which appeared in the publication BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, pp 275–281 (2006), la lactoferrina de diferentes especies huésped puede variar en una secuencia de aminoácidos aunque habitualmente posee un punto isoeléctrico relativamente alto con aminoácidos cargados positivamente en la región terminal del lóbulo interno. La lactoferrina se ha reconocido como que tiene actividades bactericidas y antimicrobianas. Las lactoferrinas adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen las que tienen una homología de como mínimo un 48% con la secuencia de aminoácidos AVGEQELRKCNQWSGL en el fragmento Hlf (349–364). En como mínimo una realización, la lactoferrina es lactoferrina bovina.  
45  
50  
55

Sorprendentemente, las formas de lactoferrina incluidas en el presente documento mantienen actividad relevante incluso si se exponen a un pH bajo (es decir, por debajo de aproximadamente 7, e incluso tan bajo como de aproximadamente 4,6 o inferior) y/o a temperaturas altas (es decir, por encima de aproximadamente 65 °C, y tan altas como de aproximadamente 120 °C, condiciones que sería de esperar que destruyeran o limitaran gravemente estabilidad o la actividad de la lactoferrina humana o la lactoferrina humana recombinante. Estas condiciones de pH bajo y/o de temperatura alta se pueden esperar durante cierto régimen de procesamiento para composiciones nutritivas de los tipos descritos en el presente documento, tal como la pasteurización. Por ejemplo, aunque la lactoferrina bovina tiene una composición de aminoácidos que tiene solo aproximadamente un 70% de homología de secuencia con la de la lactoferrina humana, y es estable y permanece activa en condiciones en las que la lactoferrina humana o humana recombinante llegar a ser inestable o inactiva, la lactoferrina bovina tiene actividad bactericida contra patógenos bacterianos no deseables que se encuentran en el intestino humano.  
60  
65

En aún otra realización, las composiciones pueden contener TGF- $\beta$ . Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) es el nombre general para una familia de polipéptidos, cuyos miembros tienen actividades reguladoras multifuncionales. Tres isoformas de mamíferos reguladas diferencialmente (denominadas TGF-beta 1, TGF-beta 2 y TGF-3) desempeñan un papel importante en una multitud de procesos en el embrión en desarrollo, lactantes, niños y adultos. El TGF- $\beta$  es una citocina homodimérica 25 kDa que se sabe que participa en las funciones pleiotrópicas tanto en el sistema inmunológico como sistémicamente. El TGF- $\beta$  se expresa en varios tipos de células en la mucosa intestinal, incluyendo linfocitos, células epiteliales, macrófagos, y células estromales, así como en linfocitos T, neutrófilos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos y otros. Además, el TGF- $\beta$  está presente en la leche materna humana y puede influir en múltiples aspectos de la salud y el desarrollo de lactantes. Los TGF- $\beta$  se sintetizan como proteínas precursoras grandes que constan de un prodominio en el extremo amino, que comprende una secuencia señal y complejo asociado a latencia, y una subunidad madura en el extremo carboxi. Los TGF- $\beta$  biológicamente activos son homodímeros que consisten en dos subunidades maduras idénticas unidas por puentes disulfuro. La liberación del homodímero de TGF- $\beta$  del complejo asociado de latencia es necesaria para que el TGF- $\beta$  ejerza actividad biológica sobre las células diana. La naturaleza del complejo asociado de latencia y los mecanismos responsables de la liberación del TGF- $\beta$  son clave para la comprensión de la actividad biológica del TGF- $\beta$  *in vivo*. En el intestino humano, esto puede lograrse mediante la acción de enzimas proteolíticas, extremos de pH, calor, calcio, y/o desgarro mecánico.

Sobre la base de los numerosos beneficios proporcionados por el TGF- $\beta$ , a menudo es importante que el factor de crecimiento esté presente en diversos productos nutritivos o como suplemento. Por ejemplo, ciertas fuentes de proteínas en los productos nutritivos pueden proporcionar una fuente de TGF- $\beta$ . Como alternativa, si el producto nutritivo en sí no contiene TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento puede suplementarse en el producto. Como se ha indicado anteriormente, sin embargo, la liberación de TGF- $\beta$  está en su forma inactiva. El TGF- $\beta$  presentes en las fuentes de proteínas de los productos alimenticios, o añadido a los productos alimenticios, también se encuentra en su forma inactiva. Después es activado en el intestino humano por enzimas, extremos de pH, y/o desgarro.

En una realización adicional, las composiciones divulgadas pueden mejorar la bioactividad del TGF- $\beta$  en el intestino humano desde aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75%. En una realización en particular, las composiciones pueden mejorar la bioactividad del TGF- $\beta$  en el intestino humano desde aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75%.

En ciertas realizaciones, el nivel del TGF- $\beta$  en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0150 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,1000 (pg/ $\mu$ g) ppm. En otra realización, el nivel del TGF- $\beta$  en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0225 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/ $\mu$ g) ppm.

En una realización en particular, el nivel del TGF- $\beta$  en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 2.500 pg/ml a aproximadamente 10.000 pg/ml. En otra realización más, el nivel del TGF- $\beta$  en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 4000 pg/ml a aproximadamente 6000 pg/ml.

En una realización, el nivel del TGF- $\beta$ 1 en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0001 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,0075 (pg/ $\mu$ g) ppm. En otra realización, el nivel del TGF- $\beta$ 1 en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0010 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,0050 (pg/ $\mu$ g) ppm. En otra realización, el nivel del TGF- $\beta$ 2 en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0150 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/ $\mu$ g) ppm. En otra realización, el nivel del TGF- $\beta$ 2 en las composiciones nutritivas es de aproximadamente 0,0250 (pg/ $\mu$ g) ppm a aproximadamente 0,0500 (pg/ $\mu$ g) ppm.

En ciertas realizaciones, la relación de TGF- $\beta$ 1:TGF- $\beta$ 2 en las composiciones nutritivas está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En ciertas otras realizaciones, la relación de TGF- $\beta$ 1:TGF- $\beta$ 2 en las composiciones nutritivas está en el intervalo de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:13.

En todavía otras realizaciones, la bioactividad de TGF- $\beta$  dentro de las composiciones nutritivas es de aproximadamente 500 equivalentes de nanogramo (ng eq)/100 kcal a aproximadamente 5.000 ng Eq/100 kcal. En otra realización, la bioactividad de TGF- $\beta$  dentro de las composiciones nutritivas es de aproximadamente 800 ng eq/100 kcal a aproximadamente 2.500 ng Eq/100 kcal.

Aunque sin desear quedar ligado a esta o cualquier teoría, la mayor bioactividad de TGF- $\beta$  en el intestino humano puede deberse a que la composición de la invención disminuye el pH del intestino del lactante y permite una activación mayor o más rápida del TGF- $\beta$ . Además de mejorar la activación de la bioactividad del TGF- $\beta$  en el intestino humano, se cree que las composiciones nutritivas pueden mejorar adicionalmente otros componentes bioactivos en el intestino humano. Por lo tanto, en una realización, la invención está dirigida a un método para mejorar la bioactividad de uno o más factores bioactivos en el intestino humano.

En algunas realizaciones, la bioactividad del TGF- $\beta$  en una composición nutritiva se ve reforzada por la adición de una fracción de suero de la leche bioactivo. Cualquier fracción de suero de la leche bioactivo conocida en la técnica puede usarse en esta realización, siempre que alcance el resultado deseado. En una realización, esta fracción del

suero de la leche bioactivo puede ser un concentrado de proteína del suero de la leche. En una realización en particular, el concentrado de proteína del suero de la leche puede ser Salibra<sup>®</sup>800, disponible en la firma Glanbia Nutritionals. En una realización en particular, el concentrado de proteína del suero de la leche Salibra<sup>®</sup> 800 está como mínimo un 2,5% acidificado. En otra realización, el concentrado de proteína del suero de la leche puede ser Nutri Whey 800, disponible en la firma DMV International. En otra realización más, el concentrado de proteína del suero de la leche puede ser Salibra-850, disponible en la firma Glanbia Nutritionals. En otra realización más, el concentrado de proteína del suero de la leche puede ser Prolacta Lacatalis WPI90, disponible en la firma Lactilus Industrie U.S.A., Inc. En una realización adicional, el concentrado de proteína del suero de la leche puede estar suministrado por la firma MG Nutritionals.

Como reconocería el experto en la técnica, las vitaminas también se consideran necesarias para el desarrollo de un lactante. Una vez más, sin embargo, el nivel de ciertas vitaminas necesarias en diferentes etapas del desarrollo puede diferir. Por ejemplo, con respecto a la vitamina D, en algunas realizaciones, la primera composición nutritiva de la presente divulgación debe incluir como mínimo aproximadamente 72 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente de aproximadamente 74 a aproximadamente 90 UI de vitamina D. La segunda composición nutritiva debe incluir no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D, de forma más preferente DE aproximadamente 52 a aproximadamente 67 UI de vitamina D.

Como se ha señalado, en algunas realizaciones, las composiciones nutritivas de la presente divulgación incluyen colesterol. El colesterol es un metabolito esteroide que se encuentra en las membranas celulares y es transportado en el plasma sanguíneo de los animales, y es un componente estructural esencial de las membranas celulares de mamíferos, en las que es necesario para establecer la permeabilidad y fluidez adecuadas de la membrana. Como tal, el colesterol es necesario durante el desarrollo a niveles que pueden variar en función de la etapa de desarrollo. En ciertas realizaciones, el colesterol está presente en la primera composición nutritiva a un nivel de como mínimo aproximadamente 3,95 mg/100 kcal y en la segunda composición nutritiva a un nivel de no más de aproximadamente 3,90 mg/100 kcal de colesterol, de forma más preferente de aproximadamente 2,60 a aproximadamente 3,85 mg/100 kcal de colesterol. En otras realizaciones, el colesterol está presente en la primera composición a un nivel de aproximadamente 4,00 a aproximadamente 4,90 mg/100 kcal de colesterol, de forma más preferente a un nivel de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,7 mg/100 kcal y en la segunda composición nutritiva en una nivel de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,3 mg de colesterol/100 kcal.

Los ejemplos siguientes describen diversas realizaciones de la presente divulgación. Otras realizaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones en el presente documento serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la consideración de la especificación o la práctica de la invención tal como se divulga en el presente documento. Se pretende que la especificación, junto con los ejemplos, se considere que únicamente ilustrativa, estando el ámbito de invención indicado por las reivindicaciones que siguen a los ejemplos. En los ejemplos, todos los porcentajes se proporciona sobre una base del peso, a menos que se indique lo contrario.

**Ejemplo 1**

Este ejemplo ilustra una realización de la régimen de alimentación de la presente divulgación, que incluye una primera composición nutritiva como sigue:

| Descripción                      | UOM | por 100 kcal |
|----------------------------------|-----|--------------|
| Proteína                         | g   | 2,1          |
| Relación suero de leche: caseína |     | 80:20        |
| Grasas                           | g   | 5,3          |
| Ácido linoleico                  | mg  | 860          |
| Ácido a-linolénico               | mg  | 80           |
| ARA                              | mg  | 34           |
| DHA                              | mg  | 17           |
| Hidrato de carbono               | g   | 10,6         |
| Galactooligosacárido (GOS)       | g   | 0,3          |
| Polidextrosa (PDX)               | g   | 0,3          |
| Vitamina A                       | UI  | 300          |
| Vitamina D                       | UI  | 75           |
| Vitamina E                       | UI  | 2            |
| Vitamina K                       | mcg | 9            |

ES 2 577 935 T3

| Descripción         | UOM | por 100 kcal |
|---------------------|-----|--------------|
| Tiamina             | mcg | 80           |
| Riboflavina         | mcg | 140          |
| Vitamina B6         | mcg | 60           |
| Vitamina B12        | mcg | 0,3          |
| Niacina             | mcg | 1000         |
| Ácido fólico        | mcg | 16           |
| Ácido pantoténico   | mcg | 500          |
| Biotina             | mcg | 3            |
| Vitamina C          | mg  | 12           |
| Colina              | mg  | 24           |
| Inositol            | mg  | 6            |
| Carnitina           | mg  | 2            |
| Taurina             | mg  | 6            |
| Calcio              | mg  | 78           |
| Fósforo             | mg  | 43           |
| Magnesio            | mg  | 8            |
| Hierro              | mg  | 1,8          |
| Cinc                | mg  | 1            |
| Manganeso           | mcg | 15           |
| Cobre               | mcg | 75           |
| Yodo                | mcg | 15           |
| Selenio             | mcg | 2,8          |
| Sodio               | mg  | 27           |
| Potasio             | mg  | 108          |
| Cloruro             | mg  | 63           |
| Nucleótidos totales | mg  | 4,2          |

Y una segunda composición nutritiva como sigue:

| Descripción                         | UOM | por 100 kcal |
|-------------------------------------|-----|--------------|
| Proteína                            | g   | 2,1          |
| Factor de proteína                  |     | 6,25         |
| Relación suero de leche:<br>caseína |     | 60:40        |
| Grasas                              | g   | 5,3          |
| Ácido linoleico                     | mg  | 860          |
| Ácido a-linolénico                  | mg  | 80           |
| ARA                                 | mg  | 34           |
| DHA                                 | mg  | 17           |
| Hidrato de carbono                  | g   | 10,6         |
| Galactooligosacárido (GOS)          | g   | 0,3          |
| Polidextrosa (PDX)                  | g   | 0,3          |
| Vitamina A                          | UI  | 300          |
| Vitamina D                          | UI  | 60           |
| Vitamina E                          | UI  | 2            |
| Vitamina K                          | mcg | 9            |

ES 2 577 935 T3

| <b>Descripción</b>  | <b>UOM</b> | <b>por 100 kcal</b> |
|---------------------|------------|---------------------|
| Tiamina             | mcg        | 80                  |
| Riboflavina         | mcg        | 140                 |
| Vitamina B6         | mcg        | 60                  |
| Vitamina B12        | mcg        | 0,3                 |
| Niacina             | mcg        | 1000                |
| Ácido fólico        | mcg        | 16                  |
| Ácido pantoténico   | mcg        | 500                 |
| Biotina             | mcg        | 3                   |
| Vitamina C          | mg         | 12                  |
| Colina              | mg         | 24                  |
| Inositol            | mg         | 6                   |
| Carnitina           | mg         | 2                   |
| Taurina             | mg         | 6                   |
| Calcio              | mg         | 78                  |
| Fósforo             | mg         | 43                  |
| Ca:P                |            | 1,81                |
| Magnesio            | mg         | 8                   |
| Hierro              | mg         | 1,8                 |
| Cinc                | mg         | 1                   |
| Manganeso           | mcg        | 15                  |
| Cobre               | mcg        | 75                  |
| Yodo                | mcg        | 15                  |
| Selenio             | mcg        | 2,8                 |
| Sodio               | mg         | 27                  |
| Potasio             | mg         | 108                 |
| Cloruro             | mg         | 63                  |
| Nucleótidos totales | mg         | 4,2                 |

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un régimen de alimentación para un lactante, que comprende  
 (a) alimentar a un lactante recién nacido, siendo un lactante desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad, una primera composición que comprende:  
 i. una grasa o lípido;  
 ii. una fuente de proteínas, en la que la fuente de proteínas comprende del 72% al 90% de suero de la leche y del 10% al 28% de caseína;  
 10 iii. una composición prebiótica;  
 iv. como mínimo 72 UI/100 kcal de vitamina D, y
- (b) alimentar a un lactante en una etapa posterior, siendo un lactante los 4 meses de edad a 1 año, una segunda composición que comprende:  
 15 i. una grasa o lípido;  
 ii. una fuente de proteínas, en la que la fuente de proteínas comprende del 50% al 70% de suero de la leche y del 30% al 50% de caseína;  
 iii. una composición prebiótica;  
 20 iv. no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D.
2. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que la primera composición comprende de 74 a 90 UI de vitamina D.
3. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que la segunda composición comprende de 52 a 67 UI de vitamina D.
4. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que cada una de las composiciones primera y segunda comprende de 3 a 7 g/100 kcal de una grasa o lípido.
- 30 5. El régimen de alimentación de la reivindicación 1, en el que cada una de las composiciones primera y segunda comprende de 1 a 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas.
6. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que cada una de las composiciones primera y segunda comprende de 5 a 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen DHA.
- 35 7. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que la composición prebiótica de cada una de las composiciones primera y segunda comprende como mínimo un 20% de un oligosacárido que comprende galactooligosacárido.
- 40 8. El régimen de alimentación, según la reivindicación 7, en el que la composición prebiótica de cada una de las composiciones primera y segunda comprende de 2,0 g/l a 8,0 g/l de una composición prebiótica que tiene como mínimo un 20% de un oligosacárido que comprende galactooligosacárido.
- 45 9. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que la composición prebiótica de cada una de las composiciones primera y segunda comprende además povidexrosa.
10. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que cada una de las composiciones primera y segunda comprende además como mínimo un probiótico.
- 50 11. El régimen de alimentación, según la reivindicación 10, en el que el probiótico se selecciona del grupo que consiste en especies de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* spp y combinaciones de las mismas.
12. El régimen de alimentación, según la reivindicación 1, en el que la primera composición nutritiva comprende como mínimo de 3,95 miligramos (mg)/100 kcal de colesterol y la segunda composición nutritiva comprende no más de 3,90 mg/100 kcal de colesterol.
- 55 13. Un método para proporcionar nutrición a un lactante, que comprende  
 (a) alimentar a un lactante recién nacido, siendo un lactante desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad, una primera composición que comprende:  
 60 i. una grasa o lípido;  
 ii. una fuente de proteínas, en la que la fuente de proteínas comprende del 72% al 90% de suero de la leche y del 10% al 28% de caseína;  
 iii. una composición prebiótica;  
 65 iv. como mínimo 72 UI/100 kcal de vitamina D, y

(b) alimentar a un lactante en una etapa posterior, siendo un lactante los 4 meses de edad a 1 año, una segunda composición que comprende:

- 5 i. una grasa o lípido;
- ii. una fuente de proteínas, en la que la fuente de proteínas comprende del 50% al 70% de suero de la leche y del 30% al 50% de caseína;
- iii. una composición prebiótica;
- iv. no más de 70 UI/100 kcal de vitamina D.

10 14. El método, según la reivindicación 13, en el que las composiciones son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11.