(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 597 527**

(51) Int. CI.:

A23L 33/00 (2006.01)
A23L 33/125 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2009 PCT/US2009/061794**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010 WO10048483**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009 E 09822759 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2337558**

(54) Título: **Composición nutricional para promover un desarrollo y un crecimiento saludables**

(30) Prioridad:

24.10.2008 US 108303 P
04.11.2008 US 111009 P
13.02.2009 US 371100
11.05.2009 US 464029

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ROSALES, FRANCISCO, J.;
RAI, GYAN, P.;
MORRIS, KRISTIN;
BANAVARA, DATTATREYA;
VAN TOL, ERIC;
JOUNI, ZEINA, E.;
MCMAHON, ROBERT, J.;
SCHADE, DEBORAH, A. y
WALKER, DONALD, CAREY

(74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

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

Composición nutricional para promover un desarrollo y un crecimiento saludables

SECTOR TÉCNICO

La presente divulgación se refiere, en general, al sector de las composiciones nutricionales. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a una fórmula nutricionalmente completa para lactantes que proporciona digestibilidad mejorada, en comparación con composiciones convencionales.

ANTECEDENTES TÉCNICOS

Es bien aceptado que el lactante en desarrollo requiere una fuente de calcio, como parte de una comida nutricionalmente completa. La leche materna humana proporciona suficiente calcio para satisfacer los requisitos nutricionales. Sin embargo, a menudo es necesario proporcionar suplementación de calcio a composiciones nutricionales utilizadas como fuente de nutrición exclusiva para lactantes, a fin de proporcionar la cantidad deseada de calcio. Habitualmente, esta suplementación de calcio asume la forma de lactato cálcico, sulfato cálcico, cloruro cálcico, citrato cálcico, fosfato cálcico, D-sacarato cálcico, aspartato cálcico, propionato cálcico, o combinaciones de los mismos añadidas.

Aunque son generalmente suficientes para proporcionar calcio biodisponible, no se cree que los restos de hidrato de carbono de las anteriores sales de calcio, excepto cuando se disocian, tengan un efecto prebiótico beneficioso, lo cual puede ser deseable.

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

Más específicamente, el TGF-β es el nombre general para una familia de polipéptidos, cuyos miembros tienen actividades reguladoras multifuncionales. Tres isoformas de mamífero reguladas de forma diferente (denominadas TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3) desempeñan papeles importantes en una multitud de procesos en el lactante en desarrollo, niño y adulto. El TGF-β es una citoquina homodimérica de 25 kDa que se sabe que media en funciones pleiotrópicas tanto dentro del sistema inmunitario como sistémicamente, se expresa en varios tipos celulares en la mucosa intestinal incluyendo linfocitos, células epiteliales, macrófagos, y células estromales así como por células T, neutrófilos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos y otras. Además, el TGF-β está presente en leche materna humana y puede influir en múltiples aspectos de la salud y el desarrollo del lactante.

Por consiguiente, sería beneficioso dar a conocer una fórmula nutricional que proporcionara una combinación de nutrientes diseñada para promover el desarrollo y crecimiento saludables, especialmente en un lactante. En la fórmula nutricional debe estar incluida una fuente de calcio que proporcione suficiente calcio biodisponible mientras que tenga propiedades tamponantes más similares a la leche humana, en comparación con compuestos de calcio convencionales, y ventajosamente, un efecto prebiótico. Adicionalmente, la forma nutricional debe ser bien tolerada en animales, especialmente lactantes humanos y no debe producir o causar un exceso de gas, distensión abdominal, hinchazón o diarrea.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

En resumen, la presente divulgación se refiere, en una realización, a una fórmula nutricionalmente completa para lactantes que comprende un lípido o una grasa, una fuente de proteínas, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden ácido docosahexaenoico (DHA), una fuente de calcio suplementario que, cuando se disocia, proporciona un resto de hidrato de carbono que tiene funcionalidad prebiótica mientras proporciona biodisponibilidad de calcio equivalente en comparación con las sales de lactato, sulfato, cloruro, citrato o sacarato de calcio; la fuente de calcio suplementario comprende gluconato cálcico. En ciertas realizaciones, la fuente de calcio consiste exclusivamente en gluconato cálcico. El gluconato cálcico está presente a un nivel del 0,2% al 2,5% en peso. En otras realizaciones, la fuente de calcio suplementario está presente en la fórmula para lactantes a un nivel de hasta aproximadamente el 2,0% en peso. Aún en otras realizaciones, la fuente de calcio suplementario está presente a un nivel, como mínimo, de aproximadamente el 1,0% en peso. Las expresiones “fuente de calcio suplementario” o “fuente de calcio de suplementación”, tal como se utilizan en el presente documento, significan una fuente de calcio, en forma de una sal, que se añade a la fórmula para lactantes. La expresión no incluye el calcio que es inherente en otros componentes de la fórmula para lactantes.

También se describe una composición nutricional que comprende:

a. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o un lípido, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o un lípido;
b. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas;
c. de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen DHA, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen DHA; y
d. hasta aproximadamente el 2,5% en peso de una fuente de calcio suplementario que, cuando se disocia, proporciona funcionalidad prebiótica mientras proporciona biodisponibilidad equivalente en comparación con las sales lactato, sulfato, cloruro, citrato o sacarato de calcio. En algunas realizaciones, la fórmula para lactantes incluye de aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,1 (pg/µg) ppm de TGF-β, más preferentemente de aproximadamente 0,0225 a aproximadamente 0,075 (pg/µg) ppm de TGF-β.

Aún en otra realización, la divulgación se refiere a una fórmula para lactantes que tiene digestibilidad mejorada, comprendiendo la fórmula un lípido o una grasa, una fuente de proteínas, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden ácido docosahexaenoico (DHA), del 0,2% al 2,5% en peso de gluconato cálcico, de 0,2 a 1,5 mg/100 kcal de una composición prebiótica que comprende como mínimo el 20% de un oligosacárido que comprende galacto-oligosacárido, y, opcionalmente, TGF-β.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

El problema técnico a resolver por la presente invención es dar a conocer nuevas fórmulas para lactantes que se digieran fácilmente, proporcionen beneficios fisicoquímicos, y/o proporcionen beneficios fisiológicos. En una realización de la presente invención, una fórmula para lactantes comprende un lípido o una grasa, una fuente de proteínas, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen ácido docosahexaenoico (DHA), y una fuente de calcio de suplementación que, cuando se disocia, proporciona un resto de hidrato de carbono que tiene funcionalidad prebiótica. La fuente de calcio comprende gluconato cálcico. Más particularmente, la fórmula descrita en el presente documento comprende:

a. hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o un lípido, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o un lípido;
b. hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas;
c. de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen DHA, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluyen DHA;
d. del 0,2% al 2,5% en peso de gluconato cálcico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “lactante” significa una persona de no más de 12 meses de edad. La expresión “fórmula para lactantes” se aplica a una composición en forma líquida o en polvo que cumple los requisitos de nutrientes de un lactante siendo un sustituto de la leche humana. En los Estados Unidos, el contenido de una fórmula para lactantes está dictado por las normativas federales descritas en 21 C.F.R. §§100, 106 y 107. Estas normativas definen los niveles de macronutrientes, vitaminas, minerales, y otros ingredientes en un esfuerzo por simular las propiedades nutricionales y otras de la leche materna humana. La expresión “niño pequeño” o “niños pequeños” tal como se usan en el presente documento, significan personas de más de 12 meses de edad hasta la edad de tres años (36 meses). La expresión “niño” o “niños” tal como se usan en el presente documento, significan personas por encima de la edad de 3 años y antes de la adolescencia.

Las fórmulas pueden administrarse a lactantes pretérmino que reciben la fórmula para lactantes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “lactantes pretérmino” o “lactantes prematuros” significa lactantes nacidos después de menos de 37 semanas de gestación.

Las fórmulas son nutricionalmente completas. El experto en la materia reconocerá que “nutricionalmente completa” variará dependiendo de una serie de factores que incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, la edad, el estado clínico, y la ingesta en la dieta del sujeto al que se le está aplicando la expresión. En general, “nutricionalmente completa” significa que la fórmula para lactantes de la presente invención proporciona cantidades adecuadas de todos los hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridas para un crecimiento normal. Tal como se aplica a los nutrientes, el término “esencial” se refiere a cualquier nutriente que no pueda ser sintetizado por el cuerpo en cantidades suficientes para el crecimiento normal y para mantener la salud y que, por lo tanto, debe ser suministrado por la dieta. La expresión “condicionalmente esencial” tal como se aplica a los nutrientes, significa que el nutriente debe ser suministrado por la dieta en condiciones cuando cantidades adecuadas del compuesto precursor no están disponibles para el cuerpo, para que se produzca la síntesis endógena.

La fórmula que es “nutricionalmente completa” para el lactante pretérmino proporcionará, por definición, cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales,

proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridas para el crecimiento del lactante pretérmino. La fórmula que es "nutricionalmente completa" para el lactante a término proporcionará, por definición, cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridas para el crecimiento del lactante a término. El experto en la materia reconocerá que "lactante a término" se refiere a lactantes nacidos después de, como mínimo, 37 semanas de gestación y, habitualmente, entre 37 y 42 semanas de gestación. La fórmula que es "nutricionalmente completa" para un niño proporcionará, por definición, cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos esenciales, procedimientos, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridas para el crecimiento de un niño, dada la edad y el estado de desarrollo específicos de dicho niño.

La fórmula para lactantes puede proporcionarse en cualquier forma conocida en la técnica, incluyendo un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un concentrado líquido, o una composición lista para usar. En una realización preferente, la fórmula para lactantes es especialmente una fórmula para lactantes adaptada para la utilización como fuente exclusiva de nutrición para un lactante. En otra realización, la fórmula para lactantes es una fórmula para lactantes adaptada para utilización como fuente exclusiva de nutrición para lactantes pretérmino.

En las realizaciones preferentes, la fórmula para lactantes dada a conocer en el presente documento puede administrarse por vía enteral. Tal como se usa en el presente documento, "enteral" significa a través 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.

Las fuentes de grasas o de lípidos adecuadas para poner en práctica la presente invención pueden ser cualesquiera conocidas o utilizadas en la técnica, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, fuentes animales, por ejemplo, grasa de la leche, mantequilla, grasa de mantequilla, lípidos de yema de huevo; fuentes marinas, tales como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de células únicas; 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 alto oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza (lino), aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo alto 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.

Las fuentes de proteínas de leche bovina útiles para poner en práctica la presente invención incluyen, aunque no se limitan a las mismas, polvos de proteína de la leche, concentrados de proteína de la leche, aislados de proteína de la leche, sólidos de leche desnatada, leche desnatada, leche en polvo desnatada, proteína de suero, aislados de proteína de suero, concentrados de proteína de suero, suero dulce, suero ácido, caseína, caseína ácida, caseinato (por ejemplo, caseinato de sodio, caseinato de sodio y calcio, caseinato de calcio) y cualquier combinación de los mismos.

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

En una realización particular de la presente invención, la relación de suero:caseína de la fuente de proteínas es similar a la encontrada en la leche materna humana. En una realización, la fuente de proteínas comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de proteína de suero. En otra realización, la fuente de proteínas puede comprender de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 60% de caseínas.

La fuente de calcio de suplementación en la fórmula para lactantes comprende gluconato cálcico solo o en combinación con una fuente de calcio seleccionada entre el grupo que comprende lactato cálcico, sulfato cálcico, cloruro cálcico, citrato cálcico, fosfato cálcico, D-sacarato cálcico, aspartato cálcico, propionato cálcico, y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la presente invención, la única fuente de calcio de suplementación en la fórmula para lactantes comprende gluconato cálcico.

En disociación, el resto hidrato de carbono de la fuente de calcio de suplementación, tal como gluconato cálcico, proporciona un efecto prebiótico tras la conversión en ácidos grasos de cadena corta en el intestino. Aunque sin desear quedar vinculados a esta o cualquier otra teoría, se cree que el gluconato disociado a partir de gluconato cálcico puede proporcionar un efecto prebiótico mejorado debido a la mayor solubilidad del gluconato cálcico así como servir como sustrato fermentable para flora intestinal seleccionada, produciendo en última instancia ácidos grasos de cadena corta. Además, la utilización de gluconato cálcico como fuente de calcio de suplementación en una fórmula para lactantes también puede proporcionar otros beneficios fisiológicamente importantes al lactante alimentado con la fórmula incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos: formación de cuajos más blandos tras la acidificación en el intestino humano; formación de cuajos más pequeños tras la acidificación en el intestino humano; mejora de la digestibilidad; heces más blandas; mayor velocidad de vaciado gástrico que es más similar al lactante alimentado con leche materna; la producción de un perfil de ácidos grasos de cadena corta en un lactante

alimentado con la fórmula que es similar al producido en un lactante alimentado con leche materna; incremento de la población y las especies de bacterias beneficiosas en el intestino de un lactante alimentado con la fórmula, todo mientras proporciona biodisponibilidad de calcio equivalente a la de otras fuentes de calcio suplementario usadas habitualmente en la fórmula para lactantes.

En una realización de la presente invención, la fórmula para lactantes puede contener uno o más probióticos. El término "probiótico" significa un microorganismo que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud del huésped. Cualquier probiótico conocido en la técnica puede ser aceptable en esta realización siempre que consiga el resultado pretendido. En una realización particular, el probiótico puede seleccionarse entre especie *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, especie *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum,* y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Si está incluido en la fórmula, la cantidad del probiótico puede variar de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^{10} unidades formadoras de colonias (ufc) por kg de peso corporal por día. En otra realización, la cantidad del probiótico puede variar de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^9 ufc por kg de peso corporal por día. En otra realización más, la cantidad del probiótico puede ser, como mínimo, de aproximadamente 10^6 ufc por kg de peso corporal por día.

En una realización, el uno o más probióticos pueden ser viables o no viables. Tal como se usa en el presente documento, el término "viable", se refiere a microorganismos vivos. La expresión "no viable" o "probiótico no viable" significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y/o metabolitos de los mismos. Dichos probióticos no viables pueden haber sido destruidos por calor o inactivados de otro modo pero conservan la capacidad de influir favorablemente en la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente invención pueden ser de origen natural, sintéticos o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos, ya se conozca ahora o se desarrolle más tarde dicha nueva fuente.

La fórmula para lactantes contiene uno o más prebióticos. El término "prebiótico" tal como se usa en el presente documento, se refiere a ingredientes de alimentos indigeribles que ejercen beneficios para la salud sobre el huésped. Dichos beneficios para la salud pueden incluir, aunque no se limitan a los mismos, estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de uno o un número limitado de bacterias intestinales beneficiosas, estimulación del crecimiento y/o la actividad de microorganismos probióticos ingeridos, reducción selectiva de los patógenos intestinales, e influencia favorable sobre el perfil de aminoácidos de cadena corta intestinales. Dichos prebióticos pueden ser de origen natural, sintéticos, o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos y/o plantas, ya se conozca ahora o se desarrolle más tarde dicha nueva fuente. 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, gluco-oligosacárido, inulina, polidextrosa, polvo de polidextrosa, fructo-oligosacárido, isomaltooligosacárido, oligosacáridos de soja, lactosacarosa, xilo-oligosacárido, quitooligosacárido, mano-oligosacárido, arabino-oligosacárido, sialiloligosacárido, fuco-oligosacárido, galacto-oligosacárido, y gentiooligosacárido.

En una realización, la cantidad total de prebióticos presentes en la fórmula para lactantes puede ser de aproximadamente 1,0 g/l a aproximadamente 10,0 g/l de la fórmula. Tal como se indica, la cantidad total de prebióticos presentes en la fórmula para lactantes puede ser de aproximadamente 2,0 g/l y aproximadamente 8,0 g/l de la fórmula. Como mínimo, el 20% de los prebióticos deben comprender galacto-oligosacárido.

Además del galacto-oligosacárido, la composición prebiótica también puede comprender polidextrosa (PDX). Si la polidextrosa se utiliza como prebiótico, la cantidad de polidextrosa en la fórmula para lactantes puede, en una realización, estar en el intervalo de aproximadamente 1,0 g/l a aproximadamente 4,0 g/l.

La cantidad de galacto-oligosacárido en la fórmula para lactantes 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 galacto-oligosacárido en la fórmula para lactantes 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 fórmula para lactantes puede, en una realización, estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 Kcal. En otra realización, la cantidad de polidextrosa puede ser de aproximadamente 0,3 mg/100 Kcal. En una realización particular, galacto-oligosacárido y polidextrosa se suplementan en la fórmula para lactantes en una cantidad total de aproximadamente 0,6 mg/100 Kcal.

La fórmula para lactantes de la presente invención contiene ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) que comprenden ácido docosahexaenoico (DHA). Otros LCPUFA adecuados incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ácido α-linoleico, ácido γ-linoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido araquidónico (ARA).

En una realización, la fórmula para lactantes se suplementa tanto con DHA como con ARA. En esta realización, la relación en peso de ARA:DHA puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 9:1. En una realización de la

presente invención, esta relación es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1.

La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la fórmula para lactantes puede variar de aproximadamente 5 mg/100 kcal a aproximadamente 100 mg/100 kcal, más preferentemente de aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 50 mg/100 kcal.

La fórmula para lactantes puede suplementarse con aceites que contienen DHA y ARA usando técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden añadirse DHA y ARA a la fórmula sustituyendo una cantidad equivalente de un aceite, tal como aceite de girasol alto oleico, normalmente presente en la fórmula. Como otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA pueden añadirse a la fórmula sustituyendo una cantidad equivalente del resto de la mezcla de grasas global presente normalmente en la fórmula sin DHA y ARA.

Si se utiliza, la fuente de DHA y ARA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica tal como aceite marino, aceite de pescado, aceite de célula única, lípido de yema de huevo, y lípido cerebral. En algunas realizaciones, el DHA y ARA proceden del aceite de célula única de Martek, DHASCO®, o variaciones del mismo. El DHA y ARA pueden estar en forma natural, siempre que el resto de la fuente de LCPUFA no produzca ningún efecto perjudicial sustancial en el lactante. Como alternativa, el DHA y ARA pueden utilizarse en forma refinada.

En una realización de la presente invención, fuentes de DHA y ARA son aceites de célula única, tal como se da a conocer en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.374.567; 5.550.156; y 5.397.591, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento en su totalidad como referencia. Sin embargo, la presente invención no está limitada solamente a dichos aceites.

En una realización particular, la fórmula de la presente invención es una fórmula para lactantes a base de leche que proporciona beneficios fisicoquímicos y fisiológicos. Tal como se conoce en la técnica, la proteína de leche bovina comprende dos componentes fundamentales: proteína de suero soluble en ácidos y caseína insoluble en ácidos, con esta última representando aproximadamente el 80% del contenido total de proteínas de la lecha bovina. Tras entrar en el entorno ácido del estómago, la caseína precipita y compleja con minerales que forman cuajos semisólidos de tamaño y firmeza variables. Los cuajos más blandos y más pequeños son más fáciles de digerir para el cuerpo que los cuajos más grandes y más duros. La formación del cuajo puede ser una importante consideración en el desarrollo de composiciones nutricionales, incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, fórmulas para lactantes, alimentos médicos, y fórmulas para lactantes prematuros. En una realización de la presente invención, la fórmula de la presente invención proporciona una fórmula para lactantes que tiene cuajos más blandos y más pequeños que las fórmulas para lactantes estándar.

Tal como se ha descrito anteriormente, la fórmula para lactantes de la presente invención también contiene TGF-β. En una realización particular de la presente invención, el nivel de TGF-β en la fórmula de la presente invención es de aproximadamente 0,0150 (pg/µg) ppm a aproximadamente 0,1 (pg/µg) ppm. En otra realización, el nivel de TGF-β en la fórmula de la presente invención es de aproximadamente 0,0225 (pg/µg) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/µg) ppm.

En una realización particular de la presente invención, el nivel de TGF-β en la fórmula de la presente invención es de aproximadamente 2.500 pg/ml a aproximadamente 10.000 pg/ml de fórmula, más preferentemente de aproximadamente 3.000 pg/ml a aproximadamente 8.000 pg/ml.

En una realización, la relación de TGF-β1:TGF-β2 en la fórmula de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20 o, más particularmente, en el intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15.

En algunas realizaciones, la bioactividad de TGF-β en una fórmula para lactantes es mejorada mediante la adición de una fracción de suero mejorada bioactiva. Cualquier fracción de suero bioactiva conocida en la técnica puede utilizarse en esta realización siempre que consiga el resultado pretendido. En una realización, esta fracción de suero bioactiva puede ser un concentrado de proteína de suero. En una realización particular, el concentrado de proteína de suero puede ser Salibra® 800, disponible de Glanbia Nutritionals. En otra realización, el concentrado de proteína de suero puede ser Nutri Whey 800, disponible de DMV International. En otra realización más, el concentrado de proteína de suero puede ser Salibra-850, disponible de Glanbia Nutritionals. En otra realización más, el concentrado de proteína de suero puede ser Prolacta Lacatalis WPI90, disponible de Lactilus Industries U.S.A., Inc. En una realización adicional, el concentrado de proteína de suero puede ser suministrado por MG Nutritionals.

En algunas realizaciones, la fórmula de la presente invención induce tolerancia oral. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “tolerancia oral” se refiere a la supresión específica de las respuestas inmunitarias celular y/o humoral a un antígeno mediante administración anterior del antígeno por vía oral. La tolerancia oral afecta a la sensibilidad del sistema inmunitario local en la propia mucosa intestinal, impidiendo de este modo reacciones de hipersensibilidad a proteínas del alimento que podrían, en caso contrario, desencadenar potentes reacciones inflamatorias en el intestino. El desarrollo de tolerancia oral es un componente importante en la función inmunitaria

mucosal apropiada. Los antígenos orales, como alimentos, proteínas de alimentos o bacterias comensales, son procesados normalmente de una manera que da como resultado una respuesta inmunitaria regulada. Esta respuesta no daña al huésped y da como resultado hiposensibilidad sistémica en posterior provocación oral con el mismo antígeno alimentario. De este modo, se establece tolerancia oral. La tolerancia oral puede fallar, sin embargo, en respuesta al desarrollo y la patogenia de varias enfermedades de base inmunológica, incluyendo enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En una realización particular, la combinación de TGF-β y los prebióticos de la presente invención puede contribuir de forma sinérgica a la inducción de tolerancia oral a antígenos en circunstancias en las que la tolerancia oral ha fallado anteriormente. En algunas realizaciones, la inducción de tolerancia oral puede mejorar mediante la administración de la fórmula de la presente invención. En otras realizaciones, la tolerancia oral adquirida por un sujeto puede mantener mediante administración de la fórmula de la presente invención.

Los siguientes ejemplos describen diversas realizaciones de la presente divulgación. Otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones en el presente documento serán evidentes para un experto en la materia a partir de consideración de la memoria descriptiva o la puesta en práctica de la presente invención tal como se da a conocer en el presente documento. En los ejemplos, todos los porcentajes se dan basándose en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra otra realización de una fórmula para lactantes en polvo de la presente divulgación.

Ingredientes

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Lactosa, triturada A	34,277 kg
Aceite de oleína de palma	12,267 kg
Aceite de coco	5,452 kg
Aceite de soja	5,452 kg
Aceite de girasol alto oleico	4,089 kg
Leche deshidratada desnatada, calor medio, secada por pulverización	14,670 kg
Concentrado de suero de proteína, 35% de proteínas, Super Sack	14,670 kg
Jarabe de galacto-oligosacárido (77% de sólidos, 44% de fibra)	6,840 kg
Gluconato de calcio, monohidratado	1,606 kg
Aceite de ácido araquidónico de célula única	0,347 kg
Aceite de ácido docosahexaenoico de célula única	0,238 kg
Bitartrato de colina	0,228 kg
Cloruro de potasio	0,198 kg
Cloruro de sodio	24,780 g
Óxido de magnesio, Ligero	22,794 g
L-Carnitina	9,911 g
Ácido ascórbico	146,436 g
Inositol	37,278 g
Sólidos de jarabe de maíz	33,159 g
Taurina	31,659 g
Vitamina E seca, acetato de tocoferol, 50%	23,625 g
Palmitato de vitamina A, perlitas secas, dispersables CW, 250	7,356 g
Niacinamida	6,051 g

Vitamina K1 fitonadiona seca USP en polvo, 1%	5,097 g
Pantotenato de calcio	3,084 g
Vitamina B_{12}, 0,1% en almidón	1,983 g
Trituración de biotina, 1%	1,503 g
Vitamina D_3, polvo	0,906 g
Riboflavina	0,705 g
Clorhidrato de tiamina	0,561 g
Clorhidrato de piridoxina	0,483 g
Ácido fólico	0,114 g
Sólidos de jarabe de maíz	192,187 g
Sulfato ferroso, heptahidratado	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Maltodextrina	146,096 g
5'-Monofosfato de citidina, sin ácido	11,604 g
5'-Monofosfato de uridina, sal disódica	3,419 g
5'-Monofosfato de adenosina, sin ácido	2,711 g
5'-Monofosfato de guanosina, sal disódica	2,170 g
Lactosa, triturada A	138,017 g
Sulfato de zinc, monohidratado	16,422 g
Sólidos de jarabe de maíz	3,616 g
Selenita de sodio, anhidra	0,018 g
Sulfato cúprico, polvo ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$)	1,688 g
Sulfato de manganeso, monohidratado	0,239 g

Análisis aproximado

	Gramos por 100 gramos	**Gramos por 100 ml a dilución normal**	**Distribución calórica**
Proteína	10,84	1,47	8,34
Grasa	28,57	3,89	49,50
Hidrato de carbono	54,87	7,46	42,16
Ceniza	2,70	0,37	
Humedad	3,02	89,9	
Calorías	510	69,4	

Nutrientes

Nutriente	**Cantidades por cada 100 calorías**
Calorías	100
Proteína, g	2,1
Grasa, g	5,6
Hidratos de carbono, g	10,6
Ceniza, g	0,6
Agua, ml (dilución normal)	133

Ácido linoleico, mg	900
Ácido α-linolénico, mg	85
Ácido araquidónico, mg	25
Ácido docosahexaenoico, mg	17
Vitamina A, IU	300
Vitamina D, IU	60
Vitamina E, IU	2
Vitamina K, mcg	8
Tiamina, mcg	80
Riboflavina, mcg	140
Vitamina B_6 , mcg	60
Vitamina B_{12} , 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
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Calcio, mg	78
Fósforo, mg	43
Magnesio, mg	8
Hierro, mg	1,8
Zinc, mg	1
Manganeso, mcg	15
Cobre, mcg	75
Yodo, mcg	10
Sodio, mg	27
Potasio, mg	108
Cloruro, mg	63
Selenio, mcg	2,8
Galacto-oligosacárido	0,6
Equivalentes de AMP, mg	0,5
Equivalentes de CMP, mg	2,5
Equivalentes de GMP, mg	0,3
Equivalentes de UMP, mg	0,9
Equivalentes de nucleótidos, mg	4,2

Para preparar 1 litro de producto en dilución estándar (20 kcal/fl. oz.), 136 gramos de polvo se mezclaron con 895,2 gramos de agua. Para preparar 1 cuarto de producto en dilución estándar, 128,7 gramos de polvo se mezclaron con 847,2 gramos de agua.

Tras la reconstitución, la fórmula para lactantes descrita en este ejemplo contiene aproximadamente 4 g/l de galacto-oligosacárido y tiene un nivel de ARA de 25 mg/100 kcal. La fórmula contiene 5,6 g de grasa/100 kcal, para conseguir un contenido de grasas que es similar a la leche humana. La fórmula tiene adicionalmente un bajo poder tamponante.

Todos los ajustes de pH con respecto a esta fórmula para lactantes se realizaron con soluciones de hidróxido potásico. La gravedad específica de la fórmula es 1,03117.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra una realización de una fórmula para lactantes en polvo de la presente divulgación.

Ingredientes

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Lactosa, triturada A	35,119 kg
Aceite de oleína de palma	12,264 kg
Aceite de coco	5,451 kg
Aceite de soja	5,451 kg
Aceite de girasol alto oleico	4,088 kg
Leche deshidratada desnatada, calor medio, secada por pulverización	14,667 kg
Concentrado de suero de proteína, 35% de proteínas, Super Sack	14,667 kg
Jarabe de galacto-oligosacárido (77% de sólidos, 44% de fibra)	3,477 kg
Polvo de polidextrosa (96% de sólidos totales, 96% de hidratos de carbono, 86% de fibra)	1,770 kg
Gluconato de calcio, monohidratado	1,606 kg
Aceite de ácido araquidónico de célula única	0,347 kg
Aceite de ácido docosahexaenoico de célula única	0,238 kg
Bitartrato de colina	0,228 kg
Cloruro de potasio	0,198 kg
Cloruro de sodio	24,780 g
Óxido de magnesio, ligero	22,790 g
L-Carnitina	9,910 g
Ácido ascórbico	156,687 g
Inositol	39,887 g
Sólidos de jarabe de maíz	35,478 g
Taurina	33,875 g
Vitamina E seca acetato de tocoferol, 50%	25,279 g
Palmitato de vitamina A, perlitas secas, dispersables CW, 250	7,871 g
Niacinamida	6,475 g
Vitamina K1 fitonadiona seca USP en polvo, 1%	5,454 g
Pantotenato de calcio	3,299 g
Vitamina B_{12}, 0,1% en almidón	2,122 g
Trituración de biotina, 1%	1,608 g
Polvo de vitamina D_3	0,969 g
Riboflavina	0,755 g
Clorhidrato de tiamina	0,601 g
Clorhidrato de piridoxina	0,518 g

Ácido fólico	0,122 g
Sólidos de jarabe de maíz	192,187 g
Sulfato ferroso, heptahidratado	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Maltodextrina	146,096 g
5'-Monofosfato de citidina, sin ácido	11,604 g
5'-Monofosfato de uridina, sal disódica	3,419 g
5'-Monofosfato de adenosina, sin ácido	2,711 g
5'-Monofosfato de guanosina, sal disódica	2,170 g
Lactosa, triturada A	138,017 g
Sulfato de Zinc, monohidratado	16,422 g
Sólidos de jarabe de maíz	3,616 g
Selenita de sodio, anhidro	0,018 g
Sulfato cúprico, polvo ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$)	1,688 g
Sulfato de manganeso, monohidratado	0,239 g

Análisis aproximado

	Gramos por 100 gramos	**Gramos por 100 ml a dilución normal**	**Distribución calórica**
Proteína	10,84	1,47	8,50
Grasa	28,57	3,89	50,67
Hidrato de carbono	54,87	7,46	40,83
Ceniza	2,70	0,37	
Humedad	3,02	89,9	
Calorías	508	69,1	

Nutrientes

Nutriente	**Cantidades por cada 100 calorías**
Calorías	100
Proteínas, g	2,1
Grasa, g	5,6
Hidratos de carbono, g	10,6
Ceniza, g	0,6
Agua, ml (dilución normal)	133
Ácido linoleico, mg	900
Ácido α-linolénico, mg	85
Ácido araquidónico, mg	25
Ácido docosahexaenoico, mg	17
Vitamina A, IU	300
Vitamina D, IU	60
Vitamina E, IU	2
Vitamina K, mcg	8
Tiamina, mcg	80

Riboflavina, mcg	140
Vitamina B_6, mcg	60
Vitamina B_{12}, 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
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Calcio, mg	78
Fósforo, mg	43
Magnesio, mg	8
Hierro, mg	1,8
Zinc, mg	1
Manganeso, mcg	15
Cobre, mcg	75
Yodo, mcg	10
Sodio, mg	27
Potasio, mg	108
Cloruro, mg	63
Selenio, mcg	2,8
Polidextrosa	0,3
Galacto-oligosacárido	0,3
Equivalentes de AMP, mg	0,5
Equivalentes de CMP, mg	2,5
Equivalentes de GMP, mg	0,3
Equivalentes de UMP, mg	0,9
Equivalentes de nucleótidos, mg	4,2

Para preparar 1 litro de producto en dilución estándar (20 kcal/fl. oz.), 136 gramos de polvo se mezclaron con 895,2 gramos de agua. Para preparar 1 cuarto de producto en dilución estándar, 128,7 gramos de polvo se mezclaron con 847,2 gramos de agua.

Tras la reconstitución, la fórmula para lactantes descrita en este ejemplo contiene aproximadamente 2 g/l de galacto-oligosacárido y 2 g/l de polidextrosa. La fórmula para lactantes tiene un nivel de ARA de 25 mg/100 kcal. La fórmula contiene 5,6 g de grasa/100 kcal, para conseguir un contenido de grasas que es similar a la leche humana. La fórmula tiene adicionalmente un bajo poder tamponante.

Todos los ajustes de pH con respecto a esta fórmula para lactantes se realizaron con soluciones de hidróxido potásico. La gravedad específica de la fórmula es 1,03117.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra una comparación de carbonato cálcico y gluconato cálcico en dietas con fórmula para lactantes que cumplen los requisitos de calcio de cerdos recién nacidos tanto con suplementación con oligosacáridos como sin la misma. En este estudio, la alimentación de carbonato cálcico se compara con la alimentación de gluconato

cálcico en dietas con y sin suplementación con oligosacáridos.

Veintiocho cerdos recién nacidos de 1 a 15 días de edad se utilizan en el ejemplo. La fórmula se proporciona en cantidades iguales a los cerdos 3 veces al día mediante un sistema de alimentación con tetinas alimentadas por gravedad a la velocidad diseñada para permitir un crecimiento similar al de lechones criados por cerdas. Las dietas se formulan para ser nutricionalmente equivalentes y para contener el 1,3% de calcio, que se pretende que exceda ligeramente los requisitos nutricionales de los cerdos.

Se observa un efecto significativo de la fuente de calcio ($P < 0,01$) sobre el rendimiento de crecimiento. Los cerdos que reciben fórmulas que contienen carbonato cálcico tienen mayores tasas de aumento de peso corporal, ingesta de alimento, y eficiencia de aumento de peso corporal que aquellos que reciben gluconato cálcico. Por lo tanto, el gluconato cálcico puede tener un efecto de control del peso modulando el aumento de peso corporal y la ingesta de alimento.

Aunque inicialmente no había diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de calcio o fósforo entre ninguno de los grupos de tratamiento, el día 5 y el día 10 de alimentación, los cerdos alimentados con las fórmulas de gluconato cálcico tienen mayores ($P < 0,01$) concentraciones plasmáticas de calcio y menores ($P < 0,01$) concentraciones plasmáticas de fósforo inorgánico. Sin embargo, al final del estudio, ya no hay una diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas de calcio basadas en la fuente de calcio de la dieta pero el fósforo inorgánico plasmático sigue siendo significativamente más bajo ($P < 0,01$) en cerdos alimentados con las fórmulas que contienen gluconato cálcico.

A la finalización del estudio no hay efectos significativos de la fuente de calcio sobre la longitud, el peso fresco, el peso seco, o el peso de cenizas de los huesos radio y cúbito de los cerdos. La carga máxima tolerada por estos huesos durante la prueba de flexión de 3 puntos es, sin embargo, significativamente mayor ($P <0,05$) en los cerdos alimentados con gluconato cálcico. Además, hay una tendencia para un mayor % de ceniza de hueso ($P <0,06$) en los cerdos alimentados con gluconato cálcico.

La discusión de las referencias en el presente documento sólo pretende resumir las afirmaciones hechas por sus autores y no se hace admisión de que cualquier referencia constituya técnica anterior.

Aunque se han descrito realizaciones preferentes de la presente invención utilizando términos, dispositivos y procedimientos específicos, dicha descripción es para fines ilustrativos solamente. Debe entenderse que los aspectos de las diversas realizaciones pueden intercambiarse tanto en su totalidad o en parte. Por ejemplo, aunque se han ejemplificado procedimientos para la producción de un suplemento nutricional líquido comercialmente estéril preparado de acuerdo con estos métodos, se contemplan otras utilizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Fórmula nutricionalmente completa para lactantes que comprende
a. un lípido o una grasa;
b. una fuente de proteínas;
c. ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden ácido docosahexaenoico;
d. del 0,2% al 2,5% en peso de gluconato cálcico; y
e. de 0,2 a 1,5 mg/100 kcal de una composición prebiótica que comprende, como mínimo, el 20% de un oligosacárido que comprende galacto-oligosacárido.

2. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, que comprende, además, ácido araquidónico.

3. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 2, en la que la relación de ácido araquidónico respecto a ácido docosahexaenoico es de 1:3 a 9:1.

4. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, en la que el lípido o la grasa está presente a un nivel de hasta 7 g/100 kcal.

5. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, en la que la fuente de proteínas está presente a un nivel de hasta 5 g/100 kcal.

6. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, en la que la composición prebiótica comprende, además, polidextrosa.

7. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, que comprende, además, como mínimo un probiótico.

8. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 7, en la que el probiótico se selecciona entre el grupo que comprende *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, y combinaciones de los mismos.

9. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, que comprende, además, de 0,015 a 0,1 (pg/µg) ppm de TGF-β.

10. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 9, en la que el nivel de TGF-β es de 2.500 pg/ml a 10.000 pg/ml de composición.

11. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 9, en la que la relación de TGF-β1:TGF-β2 es de 1:1 a 1:20.

12. Fórmula para lactantes, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende, además, una fuente adicional de calcio suplementario seleccionada entre el grupo que comprende lactato cálcico, sulfato cálcico, cloruro cálcico, citrato cálcico, fosfato cálcico, D-sacarato cálcico, aspartato cálcico, propionato cálcico, y combinaciones de los mismos.