

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 136**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2011 PCT/US2011/064054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2011 E 11808740 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2661180**

54 Título: **Composición que comprende proteínas lácteas termolábiles y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

05.01.2011 US 984660

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

03.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BANAVARA, DATTATREYA;
ALVEY, JOHN, D. y
GONZALEZ, JUAN, M.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 604 136 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

Composición que comprende proteínas lácteas termolábiles y proceso para la preparación de la misma

5 Campo técnico

Esta descripción se refiere en general al campo de las composiciones nutricionales, tales como fórmulas infantiles, fortificantes de leche materna, suplementos alimenticios para niños, y similares, que contienen proteínas lácteas termolábiles, y a procesos para preparar tales composiciones.

10

Antecedentes de la invención

Varias proteínas que se encuentran de manera natural en la leche tienen actividades biológicas útiles. Estas proteínas pueden encontrarse en la leche entera, así como también en fracciones o aislados del suero de leche, caseína u otras proteínas lácteas. Por ejemplo, la proteína lactoferrina, que se encuentra en la leche humana y no humana, tiene una serie de actividades antibacterianas y antivirales diferentes. Se ha reportado que otras proteínas lácteas, que incluyen lactoperoxidasa y lactadherina (proteína del glóbulo graso de la leche-factor 8 de EGF), son beneficiosas en la reducción del riesgo de infecciones. En consecuencia, se ha deseado incluir estas proteínas biológicamente activas en composiciones alimenticias a base de leche para los seres humanos, tales como las fórmulas infantiles.

15

20

Por desgracia, los intentos de incluir proteínas biológicamente activas en composiciones alimenticias a base de leche frecuentemente se frustran por el hecho de que las actividades biológicas de ciertas proteínas lácteas pueden perderse o disminuir significativamente en las condiciones de temperatura usadas típicamente para proporcionar composiciones a base de leche sanitarias para el consumo humano. Más específicamente, muchas proteínas lácteas se desnaturalizan o se inactivan de cualquier otra manera por los métodos de procesamiento térmico. Por ejemplo, la lactoferrina y otras proteínas lácteas biológicamente activas, tales como lactoperoxidasa y lactadherina, son inestables en cierta medida cuando se someten a condiciones de pasteurización, tal como 72 °C durante 15 segundos. Otras proteínas lácteas sometidas a desnaturalización o inactivación en condiciones de temperaturas altas son la lactoferrina y el factor de crecimiento transformante (TGF-β). Dichas proteínas son particularmente vulnerables en condiciones de procesamiento más fuertes, tal como un tratamiento de 130 °C a 145 °C.

25

30

La patente de los EE.UU. núm. 2008/003329 describe composiciones nutricionales enriquecidas con combinaciones seleccionadas de fosfolípidos, lactoferrina, gangliósidos, y ácido siálico, y que los comprenden, las cuales se mantienen a temperatura ambiente.

35

La patente de los EE. UU. núm. 5,952,295 describe una composición nutricional enteral que comprende caseína rica en TGF-β2 para el tratamiento o la profilaxis de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal sin especificar las condiciones de temperatura para preparar la composición nutricional.

40

La patente de los EE. UU. núm. 2010/284980 describe una composición nutricional que comprende TGF-β para mejorar la digestibilidad sin especificar las condiciones de temperatura para preparar la composición nutricional.

45

La patente núm. EP 2 251 031 describe una composición que comprende lactoferrina que puede usarse para el tratamiento o prevención de un retraso en el desarrollo del sistema nervioso entérico. El documento describe la esterilización a 80-110 °C.

La patente núm. WO 98/06425 describe una composición farmacéutica que comprende lactoferrina y/o lactoferrina para el tratamiento y/o prevención de infecciones, inflamaciones y/o tumores.

50

La patente núm. WO 2009/068549 describe el uso de una fuente de proteína que comprende proteínas del suero de leche y caseína para proporcionar un sistema de alimentación adaptado a la edad de un niño, que puede contener lactoferrina. Se describe el tratamiento térmico de la composición de 80 a 110 °C para reducir la carga bacteriana.

En consecuencia, sería beneficioso proporcionar un proceso para preparar una composición nutricional, tal como una fórmula infantil, un fortificante de la leche humana, un suplemento dietético para niños, y similares, que se ha sometido a condiciones de procesamiento de alta temperatura, pero contiene una proteína láctea termolábil que es biológicamente activa.

55

60 Descripción de la invención

En resumen, la presente descripción se dirige, en una modalidad, a un método para preparar una composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína y una proteína láctea termolábil. El método incluye: a) proporcionar una primera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína y someter la primera composición a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C; b) proporcionar una segunda composición que comprende una proteína láctea termolábil; y c) combinar la primera composición con una segunda composición para formar una tercera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína

65

y una proteína láctea termolábil, en donde la segunda composición y la tercera composición no se someten a una temperatura mayor que aproximadamente 80 °C. En una modalidad preferida, la primera y tercera composiciones son composiciones nutricionales.

5 En ciertas modalidades, la primera composición contiene hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una fuente de grasa o lípidos, con mayor preferencia de aproximadamente 3 g/100 kcal a aproximadamente 7 g/100 kcal de una fuente de grasa o lípidos, y hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteína, con mayor preferencia de aproximadamente 1 g/100 kcal a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteína.

10 Preferentemente, la proteína láctea termolábil en la segunda composición es lactoferrina, lactoperoxidasa, lactoferrina, TGF-β y/o lactadherina, con mayor preferencia la proteína láctea termolábil es lactoferrina. Se prefiere especialmente que la proteína láctea termolábil sea lactoferrina producida por una fuente no humana.

15 En ciertas modalidades, la segunda composición es una solución, preferentemente una solución acuosa que incluye agua que se ha tratado para el procesamiento de alimentos, tal como por ósmosis inversa, tratamiento con luz ultravioleta (UV), irradiación, pulso eléctrico, alta temperatura, etcétera. En una modalidad, la segunda composición se ha filtrado antes de combinar la composición con la primera composición. En otra modalidad, la proteína láctea termolábil se ha sometido a esterilización cuando la segunda composición se combina con la primera composición. En aún otra modalidad, el método incluye además envasar la tercera composición asépticamente. Ni la segunda
20 composición ni la tercera composición se someten a una temperatura mayor que aproximadamente 80 °C.

Adicionalmente se describe un método para preparar una composición que incluye las etapas de combinar una primera composición, que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína, que se ha sometido a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C con una segunda composición que comprende una proteína láctea
25 termolábil que no se ha sometido a una temperatura de aproximadamente 80 °C o superior para formar una tercera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína y una proteína láctea termolábil; y envasar la tercera composición asépticamente.

30 Otros numerosos objetivos, características y ventajas de la presente descripción serán muy evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción cuando se realiza en conjunto con la figura del dibujo adjunto.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura adjunta es un diagrama de flujo que ejemplifica una modalidad de un método de acuerdo con la presente descripción.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 En una modalidad, la descripción se refiere a un método para preparar una composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína, y una proteína láctea termolábil, que comprende las etapas de: a) someter una primera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C; b) proporcionar una segunda composición que comprende una proteína láctea termolábil; y c) combinar la primera composición con la segunda composición para formar una tercera composición que
45 comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína, y una proteína láctea termolábil, en donde la segunda composición y la tercera composición no se han sometido a una temperatura de aproximadamente 80 °C o mayor.

50 Las fuentes de grasas o lípidos adecuadas y útiles para su inclusión en la primera composición pueden ser cualquiera de las conocidas o usadas en la técnica, que incluyen pero no se limitan a, 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 algas unicelulares; 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 alto contenido oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza (semilla de lino), aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo con alto contenido 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.

55 En ciertas modalidades, la fuente de proteína incluida en la primera composición comprende proteínas lácteas bovinas. Las fuentes de proteínas lácteas bovinas, útiles para su inclusión en la primera composición, incluyen, pero no se limitan a, polvos de proteínas lácteas, concentrados de proteínas lácteas, aislados de proteínas lácteas, sólidos de la leche sin grasa, leche sin grasa, leche en polvo sin grasa, proteínas del suero de leche, aislados de proteínas del suero de leche, concentrados de proteínas del suero de leche, suero de leche dulce, suero de 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.

65 En una modalidad, las proteínas se proporcionan como proteínas intactas. En otras modalidades, 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 %. Aún en otras modalidades, las proteínas se hidrolizan ampliamente,

con un grado de hidrólisis mayor que 15 %, incluso mayor que 50 %, e incluso tan alto como 90 % o superior. Aún en otra modalidad, la fuente de proteína puede complementarse con péptidos que contienen glutamina.

5 En una modalidad particular de la descripción, la fuente de proteína comprende proteínas del suero de leche y caseína, y la relación de las proteínas del suero de leche con respecto a la caseína es similar a la encontrada en la leche materna humana. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la relación en peso de las proteínas de suero de leche con respecto a la caseína es de aproximadamente 20 % de suero de leche:80 % de caseína a aproximadamente 80 % de suero de leche:20 % de caseína.

10 En ciertas modalidades, la primera composición y/o la tercera composición pueden clasificarse como una fórmula infantil. El término "fórmula infantil" se aplica a una composición en forma líquida o en polvo que satisface los requerimientos nutricionales de un niño al ser un sustituto de la leche humana. En los Estados Unidos, el contenido de una fórmula infantil se rige por las normas federales establecidas en 21 C.F.R. §§ 100, 106 y 107. Estas regulaciones definen los niveles de macronutrientes, vitaminas, minerales, y otros ingredientes en un esfuerzo por simular las propiedades nutricionales así como otras propiedades de la leche materna humana. En una modalidad separada, la primera composición y/o la tercera composición pueden ser un fortificante de leche humana, lo que significa que es una composición que se añade a la leche humana para mejorar el valor nutricional de la leche humana. Como fortificante de leche humana, la tercera composición puede estar en forma de polvo o líquido. En aún otra modalidad, la primera composición y/o la tercera composición descritas pueden ser una composición nutricional para niños.

20 La primera composición puede someterse a una temperatura de 130 °C mediante el uso de equipos y procesos familiares para el experto en la técnica. Preferentemente, la primera composición se somete a una temperatura de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 150 °C durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 1 segundo. Con mayor preferencia, la primera composición se somete a una temperatura de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 150 °C durante un período de tiempo de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 30 segundos.

La primera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína se combina con una segunda composición que comprende una proteína láctea termolábil.

30 Como se usa en la presente descripción, una "proteína láctea termolábil" es una proteína 1) que se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero (es decir, una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a una proteína que se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero) o una proteína que es una variante aminoacídica de una proteína que se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero; y 2), cuya actividad biológica se pierde o disminuye cuando se somete a una temperatura elevada, tal como mayor que 80 °C, o, en algunos casos, temperaturas de al menos aproximadamente 130 °C. Preferentemente, la proteína láctea termolábil se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero. Tales proteínas pueden, por ejemplo, aislarse de la leche de al menos un tipo de mamífero o producirse por un organismo modificado genéticamente. En otra modalidad, la proteína láctea termolábil es una variante aminoacídica de una proteína que se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero que se prepara, por ejemplo, mediante la eliminación, sustitución, o adición de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de una proteína que se encuentra de manera natural en la leche de al menos un tipo de mamífero. Las proteínas lácteas termolábiles para usar en la presente descripción, incluyen, pero no se limitan a, lactoferrina, lactadherina, lactoperoxidasa, lactoferricina, TGF- β , lisozima e inmunoglobulinas. Preferentemente, la proteína láctea termolábil es lactoferrina, lactadherina y/o lactoperoxidasa. Se prefiere especialmente que la proteína láctea termolábil sea lactoferrina.

50 Las lactoferrinas son polipéptidos monocatenarios de aproximadamente 80 kD que contienen 1 - 4 glicanos, en dependencia de la especie. Las estructuras 3-D de la lactoferrina de diferentes especies son muy similares, pero no idénticas. Cada lactoferrina comprende dos lóbulos homólogos, denominados lóbulos N y C, en referencia a las partes N-terminal y C-terminal de la molécula, respectivamente. Cada lóbulo consta adicionalmente de dos sub-lóbulos o dominios, que forman una hendidura donde el ion férrico (Fe^{3+}) se une fuertemente en cooperación sinérgica con un anión (bi)carbonato. Estos dominios se denominan N1, N2, C1 y C2, respectivamente. El extremo N-terminal de la lactoferrina tiene regiones peptídicas fuertemente catiónicas que son responsables de una serie de características de unión importantes. La lactoferrina tiene un punto isoeléctrico muy alto (\sim pI 9) y su naturaleza catiónica juega un papel muy importante en su capacidad de defensa frente a patógenos bacterianos, virales y fúngicos. Existen varios grupos de residuos de aminoácidos catiónicos dentro de la región N-terminal de la lactoferrina, que median las actividades biológicas de la lactoferrina contra una amplia variedad de microorganismos. Por ejemplo, los residuos N-terminales 1-47 de la lactoferrina humana (1-48 de la lactoferrina bovina) son críticos para las actividades biológicas independientes del hierro de la lactoferrina. En la lactoferrina humana, los residuos del 2 al 5 (RRRR) y del 28 al 31 (RKVR) son dominios catiónicos ricos en arginina en el extremo N-terminal especialmente críticos para las actividades antimicrobianas de la lactoferrina. Una región similar en el extremo N-terminal se encuentra en la lactoferrina bovina (residuos del 17 al 42; FKRRWQWRMCKLGAPSITCVRRAFA).

65 Como se describe en "*Perspectivas sobre las interacciones entre la lactoferrina y las bacterias*", que apareció en la publicación BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, pp 275-281 (2006), las lactoferrinas de diferentes especies

- huéspedes pueden variar en sus secuencias de aminoácidos, aunque comúnmente poseen un punto isoeléctrico relativamente alto con aminoácidos cargados positivamente en la región del extremo terminal del lóbulo interno. Las lactoferrinas adecuadas para su uso en la presente descripción incluyen las que tienen al menos 48 % de homología con la secuencia de aminoácidos AVGEQELRKCNQWSGL en el fragmento H1f (349-364). En algunas modalidades, la lactoferrina tiene al menos 65 % de homología con la secuencia de aminoácidos AVGEQELRKCNQWSGL en el fragmento H1f (349-364), y, en modalidades, al menos 75 % de homología. Por ejemplo, las lactoferrinas no humanas para su uso en la presente descripción incluyen, sin limitación, lactoferrina bovina, lactoferrina porcina, lactoferrina equina, lactoferrina de búfalo, lactoferrina de cabra, lactoferrina murina y lactoferrina de camello.
- En una modalidad preferida, la lactoferrina es lactoferrina producida por una fuente no humana. Como se usa en la presente descripción, "lactoferrina producida por una fuente no humana" se refiere a una lactoferrina que se produce o se obtiene de una fuente distinta de la leche materna humana. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la lactoferrina es lactoferrina humana producida por un organismo modificado genéticamente y/o lactoferrina no humana. El término "organismo", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier sistema vivo contiguo, tal como animales, plantas, hongos o microorganismos. El término "lactoferrina no humana", como se usa en la presente descripción, se refiere a una lactoferrina que tiene una secuencia de aminoácidos que es diferente de la secuencia de aminoácidos de la lactoferrina humana. Se prefiere, además, que la lactoferrina no se hidrolice. En una modalidad, la lactoferrina es lactoferrina bovina. En ciertas modalidades, la lactoferrina se proporciona como un aislado y en otras como un componente de una fracción de suero de leche enriquecido.
- En la patente de los EE. UU. núm. 4,791,193 Okonogi y otros describen un proceso para producir lactoferrina bovina de alta pureza. En general, el proceso según se describe incluye tres etapas. El material de leche cruda primero se pone en contacto con un intercambiador catiónico débilmente ácido para absorber la lactoferrina seguido por la segunda etapa donde se realiza el lavado para eliminar las sustancias no absorbidas. Le sigue una etapa de desorción donde se retira la lactoferrina para producir lactoferrina bovina purificada. Otros métodos pueden incluir etapas como las descritas en las patentes de los EE. UU. núms. 7,368,141, 5,849,885, 5,919,913 y 5,861,491.
- En ciertas modalidades, la proteína láctea termolábil se ha sometido a esterilización (sin la aplicación de temperaturas superiores a 80 °C) antes de la combinación con la primera composición. En una modalidad, la segunda composición se ha filtrado a través de uno o más filtros, preferentemente un filtro que se ha sometido a esterilización, antes de combinar con la primera composición.
- Se apreciará que, en ciertas modalidades, la primera composición, que se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C, puede contener en sí misma una proteína láctea termolábil. Este podría ser el caso si, por ejemplo, las actividades biológicas de esta proteína láctea termolábil no son críticas. Por lo tanto, en ciertas modalidades, una primera composición, que incluye una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína y una proteína láctea termolábil, se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C y después se combina con una segunda composición que incluye una proteína láctea termolábil, preferentemente una proteína láctea termolábil diferente de la presente en la primera composición, en donde la segunda composición no se somete a una temperatura mayor que aproximadamente 80 °C.
- La etapa de combinar la primera y segunda composiciones puede lograrse mediante procesos familiares para el experto en la técnica. Más particularmente, en ciertas modalidades, la combinación de la primera y segunda composiciones puede lograrse mediante dosificación aséptica, y puede realizarse en un proceso continuo o un proceso discontinuo. Por ejemplo, en una modalidad, la segunda composición es una solución acuosa, con mayor preferencia una solución acuosa que comprende agua que se ha tratado para el procesamiento de alimentos, tal como por ósmosis inversa. Después la solución se añade a la primera composición, que está preferentemente en forma líquida. En una modalidad particularmente preferida, la primera composición está en forma de una composición líquida y la segunda composición está en forma de una solución que se ha sometido a esterilización y la primera composición se dosifica con una corriente de la segunda composición.
- En otra modalidad preferida, un proceso para preparar una composición que comprende una proteína láctea termolábil incluye: a) someter una composición nutricional líquida que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C; b) preparar una solución que incluye una proteína láctea termolábil; c) someter la solución a esterilización; y d) combinar la composición nutricional líquida con la solución.
- En aún otra modalidad preferida, la tercera composición que incluye lactoferrina se prepara mediante un proceso que incluye: a) someter una composición nutricional líquida que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C para formar una primera composición; b) preparar una solución que incluye lactoferrina a una concentración de lactoferrina de al menos 1 %; en algunas modalidades, la concentración de lactoferrina es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, y en otras modalidades la concentración de lactoferrina es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, para formar una segunda composición; c) someter la segunda composición a esterilización a una temperatura no mayor que 80 °C; y d) combinar la primera composición con la segunda composición para formar una tercera composición. En una modalidad, el método incluye preparar una solución que comprende 1-20 % de lactoferrina y agua que se ha tratado para el procesamiento de alimentos, tal como por ósmosis inversa. Se prefiere además la etapa de someter la segunda composición a una

esterilización que incluye filtrar la segunda composición a través de uno o más filtros (preferentemente un filtro que se ha sometido a esterilización) a una temperatura por debajo de aproximadamente 60 °C, y preferentemente de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 60 °C. En una modalidad, el pH de la segunda composición, cuando es una solución, es de aproximadamente 2 a 7. En algunas modalidades, la etapa de combinar la composición nutricional líquida (es decir, la primera composición) con la solución de lactoferrina (es decir, la segunda composición) para formar la tercera composición incluye dosificar la composición nutricional líquida con una corriente de la solución de lactoferrina.

En una modalidad, se selecciona la cantidad de la segunda composición que incluye lactoferrina, que se combina con la primera composición, de manera que la lactoferrina esté presente en la tercera composición en una cantidad de aproximadamente 0,1 g/l a aproximadamente g/l. En otra modalidad, se selecciona la cantidad de la segunda composición que incluye lactoferrina, que se combina con la primera composición, de manera que la lactoferrina esté presente en la tercera composición en una cantidad de al menos aproximadamente 10 mg/100 kcal, especialmente cuando la composición nutricional se destina para su uso en niños. En ciertas modalidades, el límite superior de lactoferrina en la tercera composición es de aproximadamente 300 mg/100 kcal. En otra modalidad, donde la tercera composición es una fórmula infantil, la lactoferrina está presente en la tercera composición en una cantidad de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 220 mg/100 kcal; aún en otra modalidad, la lactoferrina está presente en la tercera composición en una cantidad de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 190 mg/100 kcal.

Después de combinar la primera y segunda composiciones, pueden realizarse etapas de procesamiento adicionales en la tercera composición, siempre que ninguna de tales etapas de procesamiento adicionales produzcan la inactivación o desnaturalización de las proteínas termolábiles intactas en la tercera composición. Por ejemplo, en una modalidad preferida, la tercera composición se envasa asépticamente, inmediatamente después de la etapa de combinar la primera y segunda composiciones o después de una o más etapas adicionales. En otra modalidad, ya sea inmediatamente después de la etapa de combinar la primera y la segunda composiciones o después de una o más etapas adicionales, la tercera composición se combina con el envase que se ha esterilizado y sellado en condiciones estériles, tales como a una temperatura de entre aproximadamente 4 °C y aproximadamente 30 °C. En aún otra modalidad, después de combinar la primera y segunda composiciones, la tercera composición se reduce a forma de polvo, por ejemplo, mediante liofilización. Después el polvo puede reconstituirse en forma líquida, por ejemplo, mediante la adición del polvo a la leche o al agua, antes de la administración a un ser humano.

La tercera composición que se produce por los procesos descritos en la presente descripción puede proporcionar un soporte nutricional mínimo, parcial o total. La composición puede ser un suplemento nutricional o un reemplazo de comidas. En algunas modalidades, la composición puede administrarse junto con un alimento u otra composición nutricional. En esta modalidad, la composición puede mezclarse con el alimento u otra composición nutricional antes de la ingestión por el sujeto, o puede administrarse al sujeto antes o después de la ingestión de un alimento o composición nutricional. En ciertas modalidades, la tercera composición se administra a un bebé o un niño. Un "niño" y "niños" se definen como seres humanos con edades comprendidas entre los meses y los 12 años. El término "bebé" se define generalmente como un ser humano desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. En ciertas modalidades, la composición puede administrarse a los bebés prematuros que reciben fórmula infantil, leche materna, un fortificante de leche humana, o combinaciones de los mismos. Un "bebé prematuro" es un bebé nacido antes de las 37 semanas de gestación, mientras que un "bebé nacido a término" significa un bebé nacido después de al menos 37 semanas de gestación.

La tercera composición puede ser, aunque no necesariamente, una fórmula infantil y puede ser nutricionalmente completa. El experto en la técnica reconocerá que "nutricionalmente completa" varía en dependencia de una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a, la edad, el estado clínico, y el consumo dietético del sujeto a quien se le aplica el término. En general, "nutricionalmente completa" significa que la composición de la presente descripción proporciona cantidades adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía, requeridos para el crecimiento normal. Tal como se aplica a los nutrientes, el término "esencial" se refiere a cualquier nutriente que no puede sintetizarse por el cuerpo en cantidades suficientes para el crecimiento normal y para mantener la salud y que, por lo tanto, deben suministrarse por la dieta. El término "condicionalmente esencial" como se aplica a los nutrientes significa que el nutriente debe suministrarse en la dieta en condiciones donde las cantidades adecuadas del compuesto precursor no están disponibles en el cuerpo para que se produzca la síntesis endógena.

La composición que es "nutricionalmente completa" para un bebé prematuro, por definición, proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridos para el crecimiento de un bebé prematuro. La composición que es "nutricionalmente completa" para un bebé nacido a término, por definición, proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridos para el crecimiento de un bebé nacido a término. La composición que es "nutricionalmente completa" para un niño, por definición, proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía, requeridos para el crecimiento de un niño.

La tercera composición puede proporcionarse en cualquier forma conocida en la técnica, que incluye un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un concentrado líquido, o un producto listo para usar. En una modalidad preferida, la tercera composición es una fórmula infantil, especialmente una fórmula infantil adaptada para su uso como la única fuente de nutrición para un bebé.

En las modalidades preferidas, la tercera composición puede administrarse por vía enteral. Como se usa en la presente descripción, "enteral" significa a través del tracto gastrointestinal o digestivo, o dentro del mismo, y "administración enteral" incluye alimentación oral, alimentación intragástrica, administración transpilórica, o cualquier otra introducción en el tracto digestivo.

Preferentemente, la tercera composición preparada de acuerdo con la presente descripción incluye uno o más prebióticos, uno o más probióticos, y/o una o más fuentes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Como se usa en la presente descripción, el término "probiótico" se refiere a un microorganismo con baja o ninguna patogenicidad que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud del huésped, y el término "prebiótico" se refiere a un ingrediente alimenticio no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon que pueden mejorar la salud del huésped.

La inclusión de uno o más prebióticos, uno o más probióticos, y/o una o más fuentes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) en las composiciones de acuerdo con la presente descripción puede lograrse de varias maneras. Por ejemplo, en una modalidad, uno o más de estos componentes, tales como los prebióticos y/o los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, se incluyen en la primera composición antes de someter la composición a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C. Aún en otra modalidad, uno o más de estos componentes, tales como los prebióticos y/o los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga están presentes en la primera composición después de someter la composición a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C, pero antes de combinar con la segunda composición. En otras modalidades, cualquiera de los probióticos incluidos se añaden a la tercera composición, tal como durante el procesamiento aséptico. Preferentemente, si se desea incluir un prebiótico, un probiótico, y/o una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que pierden su actividad al someterse a tales condiciones de temperatura, se incluyen en la tercera composición o la segunda composición, o se añaden después que la primera composición se ha sometido a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C.

Como se mencionó, en una modalidad, uno o más probióticos pueden incluirse de acuerdo con la presente descripción. Cualquier probiótico conocido en la técnica puede ser aceptable en esta modalidad siempre que alcance el resultado deseado. En una modalidad particular, el probiótico puede seleccionarse de especies de *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, especies de *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

En caso de incluirse, la cantidad del probiótico en la tercera composición puede variar de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^{10} unidades formadoras de colonias (ufc) por kg de peso corporal por día. En otra modalidad, la cantidad del probiótico puede variar de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^9 ufc por kg de peso corporal por día. En aún otra modalidad, la cantidad del probiótico puede ser al menos aproximadamente 10^6 ufc por kg de peso corporal por día. Por otra parte, la composición descrita puede incluir, además, componentes de medios acondicionados para los probióticos.

En una modalidad, uno o más de los probióticos son viables. En otra modalidad, uno o más de los probióticos no son viables. Como se usa en la presente descripción, 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 los metabolitos de los mismos. Tales probióticos no viables pueden haberse muerto por el calor o inactivarse de cualquier otra manera pero conservan la capacidad de influir favorablemente en la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente descripción pueden ser de origen natural, sintéticos o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos, lo mismo si dicha fuente nueva se conoce actualmente o si se desarrollará posteriormente. Si se usa un probiótico viable, preferentemente, el probiótico se incluye en la segunda composición o en la tercera composición.

Uno o más prebióticos pueden usarse, además, en la composición de acuerdo con la presente descripción. Tales prebióticos pueden ser de origen natural, sintéticos, o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos y/o plantas, lo mismo si dicha fuente nueva se conoce actualmente o si se desarrollará posteriormente. En ciertas modalidades, el prebiótico incluido en las composiciones de la presente descripción incluye los enseñados por la patente de los EE. UU. núm. 7,572,474. Los prebióticos útiles en la presente descripción pueden incluir oligosacáridos, polisacáridos, y otros prebióticos que contienen fructosa, xilosa, soja, galactosa, glucosa y manosa. Más específicamente, los prebióticos útiles en la presente descripción pueden incluir lactulosa, lactosacarosa, rafinosa, glucooligosacáridos, inulina, polidextrosa, polvo de polidextrosa, galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, oligosacáridos de soja, lactosacarosa, xilo-oligosacáridos, quito-oligosacáridos, mano-oligosacáridos, aribino-oligosacáridos, sialil-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos y gentio-oligosacáridos. Preferentemente, el prebiótico es polidextrosa y/o galactooligosacárido. Opcionalmente, además de polidextrosa y/o galactooligosacárido, se usan uno o más prebióticos adicionales de acuerdo con la presente descripción.

En una modalidad, los prebióticos se incluyen de manera que la cantidad total de prebióticos presente en la tercera

composición es de aproximadamente 0,1 g/100 kcal a aproximadamente 1 g/100 kcal. Con mayor preferencia, la cantidad total de prebióticos presente en la tercera composición puede ser de aproximadamente 0,3 g/100 kcal a aproximadamente 0,7 g/100 kcal. Al menos el 20 % de los prebióticos debe comprender galactooligosacárido (GOS) y/o povidexrosa (PDX).

5

Si se usa povidexrosa, la cantidad de povidexrosa en la tercera composición, en una modalidad, puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 g/100 kcal a aproximadamente 1 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de povidexrosa en la tercera composición se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,2 g/100 kcal a aproximadamente 0,6 g/100 kcal.

10

Si se usa un galactooligosacárido, la cantidad de galactooligosacárido en la tercera composición, en una modalidad, puede ser de aproximadamente 0,1 g/100 kcal a aproximadamente 1 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de galactooligosacárido en la tercera composición puede ser de aproximadamente 0,2 g/100 kcal a aproximadamente 0,5 g/100 kcal. En ciertas modalidades, la relación de povidexrosa con respecto al galactooligosacárido en la tercera composición está entre aproximadamente 9:1 y aproximadamente 1:9.

15

Una o más fuentes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga también pueden usarse de acuerdo con la presente descripción. Preferentemente, la fuente de LCPUFA comprende ácido docosahexanoico (DHA). Otros LCPUFA adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido α -linoleico, ácido γ -linoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido araquidónico (ARA).

20

En una modalidad, la primera composición se complementa con DHA y ARA. En esta modalidad, la relación en peso de ARA:DHA puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 9:1. En una modalidad de la presente descripción, la relación en peso de ARA:DHA es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1.

25

La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la tercera composición puede variar de aproximadamente 5 mg/100 kcal a aproximadamente 100 mg/100 kcal, con mayor preferencia de aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 50 mg/100 kcal.

30

La composición puede complementarse con aceites que contienen DHA y ARA mediante el uso de técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, DHA y ARA pueden añadirse a la composición mediante la sustitución de una cantidad equivalente de un aceite, tal como aceite de girasol de alto contenido oleico, que normalmente está presente en la composición. Como otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA pueden añadirse a la composición mediante la sustitución de una cantidad equivalente del resto de la mezcla de grasas en general que normalmente está presente en la composición sin DHA ni ARA.

35

En caso de utilizarse, la fuente de DHA y ARA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica tal como aceite marino, aceite de pescado, aceite de algas unicelulares, lípidos de la yema de huevo, y lípidos de cerebro. En algunas modalidades, DHA y ARA se obtienen a partir del aceite de algas unicelulares Martek, DHASCO® y ARASCO®, respectivamente, o variaciones de los mismos. El DHA y el ARA pueden estar en forma natural, siempre que el resto de la fuente de LCPUFA no produzca un efecto perjudicial sustancial sobre el sujeto. Alternativamente, el DHA y el ARA pueden usarse en forma refinada.

40

En una modalidad de la presente descripción, las fuentes de DHA y ARA son aceites de algas unicelulares como se enseña en las patentes de los EE. UU. núms. 5,374,567; 5,550,156; y 5,397,591. Sin embargo, la presente descripción no se limita sólo a estos aceites.

45

En una modalidad particular, el TGF- β es una de las proteínas termolábiles presentes de acuerdo con la descripción. El TGF- β puede estar presente en las fuentes de proteínas usadas en la presente descripción en su forma inactiva. Después se activa en el intestino humano por las enzimas, pH extremos, y/o escisión. En una modalidad particular, la composición de la descripción mejora la biodisponibilidad o bioactividad del TGF- β en el intestino humano. Esto puede incluir el aumento de la señalización del TGF- β en el cuerpo humano. En una modalidad, la composición de la descripción puede mejorar la bioactividad del TGF- β en el intestino humano en al menos aproximadamente 5 %, más ventajosamente en al menos aproximadamente 15 %, o incluso al menos aproximadamente 25 % o superior, hasta aproximadamente 65 %.

50

55

En una modalidad particular de la descripción, la tercera composición incluye de aproximadamente 0,0150 (pg/ μ g) ppm a aproximadamente 0,1000 (pg/ μ g) ppm de TGF- β . En otra modalidad, el nivel de TGF- β en la tercera composición es de aproximadamente 0,0225 (pg/ μ g) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/ μ g) ppm.

60

En una modalidad particular de la descripción, el nivel de TGF- β en la tercera composición descrita es de aproximadamente 500 pg/ml a aproximadamente 10000 pg/ml de la composición, con mayor preferencia de aproximadamente 3000 pg/ml a aproximadamente 8000 pg/ml.

65

En una modalidad, la relación de TGF- β 1: TGF- β 2 en la tercera composición descrita 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.

5 En algunas modalidades, la bioactividad del TGF-β en una composición se mejora con la adición de una fracción bioactiva de suero de leche. Cualquier fracción bioactiva de suero de leche conocida en la técnica puede usarse en esta modalidad siempre que alcance el resultado deseado. En una modalidad, esta fracción bioactiva de suero de leche puede ser un concentrado proteico del suero de leche. En una modalidad particular, el concentrado proteico del suero de leche puede ser Salibra® 800, disponible de Glanbia Nutritionals. En una modalidad particular, el concentrado proteico del suero de leche Salibra® 800 es 2,5 % ácido. En otra modalidad, el concentrado proteico del suero de leche Salibra® 800 es 5 % ácido. En aún otra modalidad, el concentrado proteico del suero de leche Salibra® 800 es 2 % ácido. En una modalidad adicional, el concentrado proteico del suero de leche Salibra® 800 es 3 % ácido.

15 En otra modalidad, el concentrado proteico del suero de leche puede ser Nutri Whey 800, disponible de DMV International. Aún en otra modalidad, el concentrado proteico del suero de leche puede ser Salibra-850, disponible de Glanbia Nutritionals. En aún otra modalidad, el concentrado proteico del suero de leche puede ser Prolacta Lacatalis WPI90, disponible de Lactilus Industrie U.S.A., Inc. En una modalidad adicional, el concentrado proteico del suero de leche puede suministrarse por MG Nutritionals.

20 **EJEMPLOS**

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar modalidades de la composición nutricional de la presente descripción, pero no deben interpretarse como limitación alguna de la misma. Otras modalidades dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica a partir de las consideraciones de la descripción o la práctica de la composición nutricional o los métodos descritos en la presente descripción.

Ejemplo 1

30 Este ejemplo ilustra una modalidad de ingredientes que pueden usarse para preparar el producto nutricional de acuerdo con la presente descripción.

35	agua	872 ml
	lactosa	65,6 mg
	mezcla de aceites vegetales	353,0 mg
	leche sin grasa	34,0 mg
40	proteína de suero de leche	8,5 mg
	galactooligosacárido	4,7 mg
	caseína	3,5 mg
45	polidextrosa	2,4 mg
	solución de lactoferrina (10 %)	1,0 mg
	mezcla de aceites DHA y ARA	0,94 mg
50	mono- y di-glicéridos	0,7 mg
	carbonato de calcio	0,44 mg
	fosfato de calcio	0,4 mg
55	citrato de potasio	0,4 mg
	cloruro de potasio	0,4 mg
	lecitina	0,4 mg
	cloruro de sodio	0,3 mg
60	fosfato de potasio	0,3 mg
	cloruro de colina	0,2 mg

65

óxido de magnesio	0,08 mg
hidróxido de calcio	0,08 mg
sulfato ferroso	0,07 mg
vitaminas	0,03 mg
minerales	0,03 mg

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra otra modalidad de ingredientes que pueden usarse para preparar el producto nutricional de acuerdo con la presente descripción.

agua	686 ml
suero de leche	215 mg
leche sin grasa	67 mg
mezcla de aceites vegetales	33 mg
lactosa	17 mg
galactooligosacárido	4,7 mg
polidextrosa	2,4 mg
solución de lactoferrina (10 %)	1,0 mg
mezcla de aceites DHA y ARA	0,9 mg
mono- y di-glicéridos	0,7 mg
carbonato de calcio	0,44 mg
fosfato de calcio	0,4 mg
citrato de potasio	0,4 mg
cloruro de potasio	0,4 mg
lecitina	0,4 mg
fosfato de potasio	0,3 mg
carragenina	0,3 mg
citrato de sodio	0,2 mg
cloruro de colina	0,2 mg
óxido de magnesio	0,08 mg
cloruro de calcio	0,08 mg
sulfato ferroso	0,07 mg
vitaminas	0,03 mg
minerales	0,03 mg

Una composición nutricional que contiene los componentes mencionados anteriormente en los Ejemplos 1 y 2, a excepción de la lactoferrina, se prepara en forma líquida y se somete a una temperatura de aproximadamente 135 °C a aproximadamente 145 °C durante un período de tiempo de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 30 segundos. Una solución de lactoferrina al 1-30 % se prepara en agua por ósmosis inversa y se filtra con filtros esterilizados para crear una solución esterilizada de lactoferrina. La composición nutricional líquida se combina con la solución de lactoferrina por dosificación de la composición nutricional líquida con una corriente de la solución de lactoferrina. La composición resultante se envasa asépticamente.

Con referencia ahora a la figura del dibujo, un diagrama de flujo para una modalidad de un método de acuerdo con la presente descripción se designa por el número de referencia 10. En el método, se prepara una composición nutricional 100. La composición nutricional 100 puede incluir diversos ingredientes termoestables, así como también una o más

proteínas termolábiles. En la etapa de procesamiento 20, la composición nutricional 100 se expone a una temperatura de al menos 130 °C, para formar la primera composición 120, que es estéril; cualquiera de las proteínas termolábiles en la composición nutricional 100 puede estar inactiva o desnaturalizada en la primera composición 120.

- 5 Para dar continuidad con el método mostrado en el diagrama de flujo 10, se prepara una solución 200 que contiene una o más proteínas termolábiles, y se somete a la etapa de procesamiento 30, que puede incluir filtración, pero no incluye exponer la solución 200 a una temperatura mayor que 80 °C, para formar una segunda composición 220, que es estéril; las proteínas termolábiles en la segunda composición 220 no se desnaturalizan o inactivan.
- 10 La primera composición 120 y la segunda composición 220 se combinan después en la etapa de procesamiento 40, para formar la tercera composición 300 que contiene las proteínas termolábiles intactas de la segunda composición 220. La tercera composición 300 se somete después a un procesamiento y envase asépticos en la etapa de procesamiento 50, para proporcionar una composición envasada estéril 320.
- 15 La discusión de las referencias en la presente descripción sólo pretende resumir las afirmaciones hechas por sus autores y no se hace admisión de que referencia alguna constituya técnica anterior.

- Aunque las modalidades preferidas de la descripción se han descrito con el uso de términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción sólo tiene propósitos ilustrativos. Las palabras usadas son palabras de descripción más que de limitación. Además, debe entenderse que los aspectos de las diversas modalidades pueden intercambiarse tanto en su totalidad como en parte. Por ejemplo, aunque se han ejemplificado métodos para la producción de un suplemento nutricional líquido comercialmente estéril elaborado de acuerdo con estos métodos, se contemplan otros usos.
- 20

Reivindicaciones

- 5 1. Un método para preparar una composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína y una proteína láctea termolábil, que comprende las etapas de:
 - 10 a) proporcionar una primera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos y una fuente de proteína y someter la primera composición a una temperatura de al menos aproximadamente 130 °C;
 - b) proporcionar una segunda composición que comprende una proteína láctea termolábil; y
 - c) combinar la primera composición con la segunda composición que comprende una proteína láctea termolábil para formar una tercera composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína y una proteína láctea termolábil, en donde la segunda composición y la tercera composición no se someten a una temperatura mayor que aproximadamente 80 °C.
- 15 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la segunda composición es una solución acuosa que comprende agua que se ha tratado para el procesamiento de alimentos.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agua se ha tratado por ósmosis inversa.
- 20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la segunda composición se filtra a través de uno o más filtros antes de combinar la segunda composición con la primera composición.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de envasar la tercera composición asépticamente.
- 25 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína láctea termolábil se selecciona del grupo que consiste en lactoferrina, lactoferricina, TGF- β , lactoperoxidasa, lactadherina, y combinaciones de los mismos.
- 30 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la lactoferrina está presente en la tercera composición a un nivel de al menos 10 mg/100 kcal.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la lactoferrina está presente en la tercera composición a un nivel de 70 mg/100 kcal a 220 mg/100 kcal.
- 35 9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de grasa o lípidos está presente en la primera composición a un nivel de aproximadamente 3 g/100 kcal a aproximadamente 7 g/100 kcal.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de proteína está presente en la primera composición a un nivel de aproximadamente 1 g/100 kcal a aproximadamente 5 g/100 kcal.
- 40 11. Una composición que comprende una fuente de grasa o lípidos, una fuente de proteína, y una proteína láctea termolábil preparada mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 9, o 10.
- 45 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el proceso está de acuerdo con la reivindicación 1, y en donde la proteína láctea termolábil se ha sometido a esterilización cuando la segunda composición se combina con la primera composición.
- 50 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el proceso está de acuerdo con la reivindicación 6, y en donde la proteína láctea termolábil es lactoferrina, seleccionada preferentemente del grupo que consiste en lactoferrina no humana, lactoferrina humana producida por un organismo modificado genéticamente, y combinaciones de las mismas.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el proceso está de acuerdo con la reivindicación 1, y en donde la tercera composición es una fórmula infantil.

