

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 319**

51 Int. Cl.:

A23L 33/17 (2006.01)

A23L 33/16 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2009** **PCT/US2009/061792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010** **WO10048481**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009** **E 09822758 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2337572**

54 Título: **Composición nutritiva para promover el desarrollo y el crecimiento saludable**

30 Prioridad:

24.10.2008 US 108303 P

04.11.2008 US 111009 P

13.02.2009 US 371100

11.05.2009 US 463994

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2017

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;
HONDMANN, DIRK;
VAN TOL, ERIC,;
JOUNI, ZEINA, E.;
MCMAHON, ROBERT, J.;
SCHADE, DEBORAH, A. y
WALKER, DONALD, CAREY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 604 319 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 nutritiva para promover el desarrollo y el crecimiento saludable

5 Campo técnico

Esta descripción se refiere, generalmente, al campo de las composiciones nutritivas. Más particularmente, la descripción se refiere a una composición nutritiva que tiene una composición prebiótica con un perfil de velocidad total de fermentación que proporciona un aumento de la población de bacterias beneficiosas en el intestino humano tras un periodo de tiempo prolongado; la composición nutritiva proporciona digestibilidad mejorada, en comparación con las composiciones convencionales.

Técnica anterior

15 La microflora intestinal de un humano es una colección compleja de microbios relacionados entre sí que actúan juntos para facilitar el proceso digestivo. En el caso de los infantes, la microflora del intestino se establece rápidamente en las primeras pocas semanas después del nacimiento. La naturaleza de esta colonización intestinal se determina inicialmente mediante la exposición temprana a fuentes ambientales de microbios así como también la salud del infante. Si el infante se alimenta con leche materna o si se alimenta con fórmula tiene una fuerte influencia en la población bacteriana intestinal.

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

Las *Bifidobacterias* se consideran, generalmente, bacterias "beneficiosas" y se conoce que protegen de la colonización por bacterias patógenas. Es probable que esto suceda a través de la competencia por los receptores de superficie celular, la competencia por nutrientes esenciales, la producción de agentes antimicrobianos, y la producción de compuestos inhibidores tales como ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que pueden disminuir el pH de las heces e inhibir potencialmente las bacterias patógenas.

Las *Bifidobacterias* se asocian, además, con resistencia a la infección del tracto gastrointestinal (GI) y respiratorio así como también con una mejora de la función inmunológica, especialmente en niños e infantes. Por lo tanto, la promoción de un ambiente intestinal en el que las *Bifidobacterias* dominen se ha convertido en una meta en el desarrollo de composiciones nutritivas, que incluyen formulaciones nutritivas para adultos y niños y composiciones para infantes alimentados con fórmula.

La leche humana (HM) contiene un número de factores que pueden contribuir al crecimiento y la población de *Bifidobacterias* en la microflora del intestino de infantes. Entre estos factores se encuentra una mezcla compleja de más de 130 oligosacáridos diferentes que alcanzan niveles tan altos como 8-12 g/L en la leche de transición y la madura. Kunz, y otros, Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects, Ann. Rev. Nutr. 20: 699-722 (2000). Estos oligosacáridos son resistentes a la digestión enzimática en el tracto gastrointestinal superior y alcanzan el colon intacto, donde los mismos sirven como sustratos para la fermentación colónica.

Se piensa que los oligosacáridos de HM provocan un aumento del número de *Bifidobacterias* en la flora colónica, junto con una reducción del número de bacterias potencialmente patógenas. Kunz, y otros, Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects, Ann. Rev. Nutr. 20: 699-722 (2000); Newburg, Do the Binding Properties of Oligosaccharides in Milk Protect Human Infants from Gastrointestinal Bacteria?, J. Nutr. 217:S980-S984 (1997). Una vía por la que los oligosacáridos de HM pueden aumentar el número de *Bifidobacterias* y reducir el número de bacterias potencialmente patógenas es actuando como receptores competitivos y mediante la inhibición de la unión de los patógenos a la superficie celular. Rivero-Urgell, y otros, Oligosaccharides: Application in Infant Food, Early Hum. Dev. 65(S):43-52 (2001).

Además de reducir el número de bacterias patógenas y promover la población de *Bifidobacterias*, cuando los oligosacáridos de HM se fermentan, los mismos producen los SCFA tales como los ácidos acético, propiónico y butírico. Se piensa que estos SCFA contribuyen al contenido calórico, sirven como una fuente principal de energía para el epitelio intestinal, estimulan la absorción de sodio y agua en el colon, y mejoran la digestión y la absorción en el intestino delgado. Además, se piensa que los SCFA contribuyen a la salud gastrointestinal general mediante la modulación del desarrollo gastrointestinal y la función inmunológica.

La fermentación de los oligosacáridos de HM reduce, además, las concentraciones de amonio, amina, y fenol en las heces, los que se han implicado como los componentes olorosos principales de las heces. Cummings & Macfarlane, The Control and Consequences of Bacterial Fermentation in the Human Colon, J. Appl. Bacteriol. 70:443-459 (1991); Miner & Hazen, Ammonia and Amines: Components of Swine-Building Odor ASAE 12:772-774 (1969); Spoelstra, Origin

of Objectionable Components in Piggery Wastes and the Possibility of Applying Indicator Components for Studying Odour Development, *Agric. Environ.* 5:241-260 (1980); O'Neill & Phillips, A Review of the Control of Odor Nuisance from Livestock Buildings: Parte 3. Properties of the Odorous Substances which have been Identified in Livestock Wastes or in the Air Around them *J. Agric. Eng. Res.* 53:23-50 (1992).

Como un resultado de los oligosacáridos presentes en HM, el perfil de SCFA de un infante alimentado con leche materna es muy diferente al de un infante alimentado con fórmula. Por ejemplo, los infantes alimentados con leche materna casi no producen butirato, con acetato que comprende aproximadamente el 96 % de la producción total de SCFA. Lifschitz, y otros, Characterization of Carbohydrate Fermentation in Feces of Formula-Fed and Breast-Fed Infants, *Pediatr. Res.* 27:165-169 (1990); Siigur, y otros, Faecal Short-Chain Fatty Acids in Breast-fed and Bottle-Fed Infants, *Acta. Paediatr.* 82:536-538 (1993); Edwards, y otros, Faecal Short-Chain Fatty Acids in Breast-Fed and Formula-Fed Babies, *Acta. Paediatr.* 72:459-462 (1994); Parrett & Edwards, In Vitro Fermentation of Carbohydrates by Breast Fed and Formula Fed Infants, *Arch. Dis. Child* 76:249-253 (1997). Por el contrario, mientras que los infantes alimentados con fórmula también tienen acetato (74 %) como el SCFA principal en heces, los mismos también tienen presentes cantidades considerables de propionato (23 %) y cantidades pequeñas de butirato (3 %). Estas diferencias entre los perfiles de SCFA de los infantes alimentados con leche materna y los infantes alimentados con fórmula podrían afectar la energía, la digestión, y la salud general del infante alimentado con fórmula.

Debido a que la leche de vaca y las fórmulas infantiles comercialmente disponibles que se basan en leche de vaca sólo proporcionan trazas de oligosacáridos, los prebióticos se usan, frecuentemente, para complementar la dieta de los infantes alimentados con fórmula. Los prebióticos se han definido como "ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de uno o un número limitado de bacterias en el colon que puede mejorar la salud del huésped". Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B., *Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota-Introducing the Concept of Probiotics*, *J. Nutr.* 125:1401-1412 (1995). Los prebióticos comunes incluyen fructooligosacárido, glucooligosacárido, galactooligosacárido, isomaltoligosacárido, xilooligosacárido y lactulosa.

Se ha descrito la incorporación de varios ingredientes prebióticos en las fórmulas infantiles. Por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2003/0072865 otorgada a Bindels, y otros describe una fórmula infantil con un contenido mejorado de proteínas y al menos un prebiótico. El componente prebiótico puede ser lacto-N-tetaosa, lacto-N-fuco-pentaosa, lactulosa (LOS), lactosacarosa, rafinosa, galactooligosacárido (GOS), fructooligosacárido (FOS), oligosacáridos derivados de polisacáridos de soja, oligosacáridos basados en manosa, arabinooligosacáridos, xilooligosacáridos, isomaltoligosacáridos, glucanos, sialil oligosacáridos, y fucooligosacáridos.

Igualmente, la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2004/0191234 otorgada a Haschke describe un método para mejorar la respuesta inmunológica que comprende administrar al menos un prebiótico. El prebiótico puede ser un oligosacárido producido a partir de glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, hemicelulosa, inulina, o una mezcla de estos. El prebiótico puede estar presente en un cereal infantil. WO 2008/056983 describe suplementos alimentarios y dietéticos de infantes y niños que comprenden prebióticos tales como galactooligosacáridos y probióticos.

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

Más específicamente, el TGF- β es el nombre general para una familia de polipéptidos, cuyos miembros tienen actividades reguladoras de múltiples funciones. Tres isoformas de mamíferos diferencialmente reguladas (denominadas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) juegan papeles importantes en una multitud de procesos en el infante, el niño y el adulto en desarrollo. El TGF- β es una citosina homodimérica de 25-kDa conocida por mediar funciones pleiotrópicas dentro del sistema inmunológico y sistemáticamente, se expresa en varios tipos celulares en la mucosa intestinal que incluye linfocitos, células epiteliales, macrófagos, y células estromales así como también células T, neutrófilos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos y otros. Además, el TGF- β está presente en la leche materna humana y puede influir en múltiples aspectos de la salud y el desarrollo infantil. WO 2005/039318 describe composiciones nutritivas adecuadas para pacientes que experimentan quimioterapia y/o radiación, tales como pacientes con cáncer. Las composiciones comprenden TGF- β como fuente de proteínas, en combinación con carbohidratos y lípidos, y pueden comprender un prebiótico tal como galactooligosacárido y un probiótico.

En consecuencia, esto podría ser beneficioso para proporcionar una composición nutritiva que proporciona una combinación de nutrientes diseñados para fomentar el desarrollo y el crecimiento saludable, especialmente en un infante. En la composición nutritiva podría incluirse una sustancia prebiótica que estimula los atributos funcionales de los oligosacáridos de la leche materna en infantes, tales como un aumento de la población y especies de bacterias beneficiosas en el intestino de los infantes y la producción de un perfil de SCFA similar al de un infante alimentado con leche materna, y materiales que proporcionan una fuente dietética de TGF- β bioactivo. Además, la composición nutritiva debe ser bien tolerada en animales, especialmente en infantes humanos y no debe producir o provocar exceso de gas, distensión abdominal, hinchazón o diarrea.

Descripción de la invención

Brevemente, la presente descripción se dirige, en una modalidad, a una composición nutritiva para un infante o niño que comprende un lípido o grasa, una fuente de proteínas, al menos 5 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye el ácido docosahexaenoico (DHA), al menos 0,2 mg/100 kcal de una composición prebiótica que incluye una pluralidad de oligosacáridos de manera que el perfil de velocidad total de fermentación de la composición prebiótica proporciona un aumento de la población de bacterias beneficiosas en el intestino humano tras un periodo de tiempo prolongado, en donde la composición prebiótica comprende galactooligosacárido y povidex, y entre 0,015 y 0,1 (pg/μg) ppm de TGF-β. Más particularmente, la composición prebiótica incluye una pluralidad de oligosacáridos, de manera que al menos uno de los oligosacáridos tiene una velocidad de fermentación relativamente rápida y uno de los oligosacáridos tiene una velocidad de fermentación relativamente lenta, en donde la combinación de los oligosacáridos proporciona una velocidad total de fermentación beneficiosa.

Se describe, además, una composición nutritiva que comprende:

- hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, más preferentemente aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;
- hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas;
- aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye DHA, más preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye DHA; y
- aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/L, más preferentemente aproximadamente 2,0 g/L a aproximadamente 8,0 g/L, de una composición prebiótica que comprende una pluralidad de oligosacáridos de manera que el perfil de velocidad total de fermentación de la composición prebiótica proporciona un aumento de la población de bacterias beneficiosas en el intestino humano tras un periodo de tiempo prolongado. La composición nutritiva incluye, además, aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,1 (pg/μg) ppm de TGF-β, más preferentemente aproximadamente 0,0225 a aproximadamente 0,075 (pg/μg) ppm de TGF-β.

Se describe, además, una composición nutritiva que tiene digestibilidad mejorada, la composición que comprende un lípido o grasa, un fuente de proteínas, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye ácido docosahexaenoico (DHA), una composición prebiótica que comprende al menos 20 % de una mezcla de oligosacáridos que comprende povidex y galactooligosacárido, y, TGF-β.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El problema técnico a resolver por la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas novedosas que se digieran fácilmente, proporcionen beneficios fisicoquímicos, y/o proporcionen beneficios fisiológicos. En una modalidad de la presente invención, una composición nutritiva comprende un lípido o grasa, un fuente de proteínas, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye ácido docosahexaenoico (DHA), y una composición prebiótica que incluye una pluralidad de oligosacáridos de manera que el perfil de velocidad total de fermentación e la composición prebiótica proporciona un aumento de la población de bacterias beneficiosas en el intestino humano tras un periodo de tiempo prolongado, y que comprende al menos 20 % de una mezcla de oligosacáridos que comprende una mezcla de D-glucosa y D-galactosa (referida comúnmente como galactooligosacárido o trans galactooligosacárido, o GOS) y povidex (referida comúnmente como PDX). Más particularmente, la composición descrita en la presente comprende:

- hasta aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido, más preferentemente aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de una grasa o lípido;
- hasta aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas;
- aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye DHA, más preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que incluye DHA; y
- aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/L de una composición prebiótica que tiene al menos 20 % de una mezcla de oligosacáridos que comprende galactooligosacárido y povidex, más preferentemente aproximadamente 2,0 g/L a aproximadamente 8,0 g/L de una composición prebiótica que tiene al menos 20 % de una mezcla de galactooligosacárido y povidex.

En algunas modalidades, la composición nutritiva puede ser una fórmula infantil. Como se usa en la presente, el término "infante" significa una persona que no tiene más de 12 meses de edad. El término "fórmula infantil" se aplica a una composición en forma líquida o en polvo que satisface los requerimientos de nutrientes de un infante por ser un sustituto de leche humana. En los Estados Unidos, el contenido de una fórmula infantil se establece por las regulaciones federales que se exponen en 21 C.F.R. §§100, 106 y 107. Estas regulaciones definen los niveles de macronutrientes, vitaminas, minerales, y otros ingredientes en un esfuerzo para estimular las propiedades nutritivas y otras de la leche

- materna humana. En una modalidad aparte, la composición nutritiva puede ser un fortificante de la leche humana, lo que significa que es una composición que se añade a la leche humana para mejorar el valor nutritivo de la leche humana. Como un fortificante de la leche humana, la composición ingeniosa puede encontrarse en forma de polvo o líquida. Aún en otra modalidad, la composición nutritiva ingeniosa puede ser una composición nutritiva de niños. El término "niño pequeño" o "niños pequeños" como se usa en la presente significa personas de más de 12 meses de edad hasta la edad de tres años (36 meses). El término "niño" o "niños" como se usa en la presente significa personas sobre la edad de 3 años y antes de la adolescencia.
- Las composiciones nutritivas de la invención pueden proporcionar apoyo nutritivo mínimo, parcial, o total. Las composiciones pueden ser suplementos nutritivos o sustitutos de comida. En algunas modalidades, las composiciones pueden administrarse junto con un alimento o composición nutritiva. En esta modalidad, las composiciones pueden entremezclarse con el alimento u otras composiciones nutritivas antes de la ingestión por el sujeto o pueden administrarse al sujeto ya sea antes o después de la ingestión de un alimento o composición nutritiva. Las composiciones pueden administrarse a infantes pretérminos que reciben fórmula infantil, leche materna, un fortificante de la leche humana, o combinaciones de estos. Como se usa en la presente, el término "infantes pretérminos" o "infantes prematuros" significa infantes nacidos después de menos de 37 semanas de gestación. En una modalidad, la composición se administra a infantes pretérminos como un suplemento nutritivo entérico.
- Las composiciones pueden ser, pero no necesariamente, nutritivamente completas. El experto reconocerá que "nutritivamente completa" varía en dependencia de un número de factores que incluyen, pero sin limitarse a, edad, condición clínica, e ingesta dietética del sujeto al que se le aplica el término. En general, "nutritivamente completa" significa que la composición nutritiva de la presente invención proporciona cantidades adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requerida para el crecimiento normal. Cuando se aplica a nutrientes, el término "esencial" se refiere a cualquier nutriente que no puede sintetizarse en el cuerpo en cantidades suficientes para el crecimiento normal y para mantener la salud y que por lo tanto debe suministrarse en la dieta. El término "condicionalmente esencial" cuando se aplica a nutrientes significa que el nutriente debe suministrarse en la dieta bajo condiciones cuando no hay disponibles cantidades adecuadas del compuesto precursor en el cuerpo para que se produzca la síntesis endógena.
- La composición que es "nutritivamente completa" para el infante pretérmino proporcionará, por definición, cantidades cualitativamente y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requerida para el crecimiento del infante pretérmino. El experto reconocerá que "infante a término" se refiere a infantes nacidos después de al menos 37 semanas de gestación, y comúnmente entre 37 y 42 semanas de gestación. La composición que es "nutritivamente completa" para el infante a término proporcionará, por definición, cantidades cualitativamente y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requerida para el crecimiento del infante a término. La composición que es "nutritivamente completa" para un niño proporcionará, por definición, cantidades cualitativamente y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requerida para el crecimiento de un niño dada la edad y la etapa de desarrollo específica de dicho niño.
- La composición nutritiva puede proporcionarse en cualquier forma conocida en la materia, que incluye un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un concentrado líquido, o un producto listo para el uso. En una modalidad preferida, la composición nutritiva es una fórmula infantil, especialmente una fórmula infantil adaptada para el uso como única fuente de nutrición para un infante. En otra modalidad, la composición nutritiva es una composición adaptada para el uso como única fuente de nutrición para infantes pretérminos. En otras modalidades, la composición nutritiva puede ser una fórmula de seguimiento, leche de crecimiento, modificador de leche y combinaciones de estos.
- En las modalidades preferidas, la composición nutritiva descrita en la presente puede administrarse de forma entérica. Como se usa en la presente, "entérica" significa a través de o dentro del tracto gastrointestinal, o digestivo, y la "administración entérica" incluye alimentación oral, alimentación intragástrica, administración transpilórica, o cualquier otra introducción en el tracto digestivo.
- Las fuentes adecuadas de grasas o lípidos para poner en práctica la presente invención pueden ser cualquiera de las conocidas o usadas en la materia, que incluyen pero sin limitarse a, fuentes animales, por ejemplo, grasa de leche, mantequilla, grasa de mantequilla, lípido de la yema de huevo; fuentes marinas, tales como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de célula única; aceites de verduras y plantas, tales como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soja, palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol alto en oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de semilla de lino (linaza), aceite de semilla de girasol, aceite de cártamo alto en 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 cualquiera combinaciones de estos.
- Las fuentes de proteínas de leche bovina útiles para poner en práctica la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, polvos de proteínas de la leche, concentrados de proteínas de la leche, aislados de proteínas de la leche, sólidos de

leche sin grasa, leche sin grasa, leche seca sin grasa, proteína de suero de la leche, aislados de proteínas de suero de la leche, concentrados de proteínas de suero de la leche dulce, suero de la leche ácido, caseína, caseína ácida, caseinato (por ejemplo, caseinato sódico, caseinato cálcico sódico, caseinato cálcico) y cualquiera de las combinaciones de estos.

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 otra modalidad, la fuente de proteínas puede suplementarse con péptidos que contienen glutamina.

En una modalidad particular de la invención, la relación suero de la leche:caseína de la fuente de proteínas es similar a la encontrada en leche materna humana. En una modalidad, la fuente de proteínas comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % de proteína de suero de la leche y de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % de caseínas.

En una modalidad de la invención, la composición nutritiva 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 materia puede ser aceptable en esta modalidad siempre que logre el resultado deseado. En una modalidad particular, el probiótico puede seleccionarse de *Lactobacillus* species, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium* species, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

Si se incluye en la composición, la cantidad del probiótico puede variar de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^{10} unidades formadoras de colonias (cfu) por kg de peso corporal por día. En otra modalidad, la cantidad del probiótico puede variar de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^9 cfu por kg de peso corporal por día. Aún en otra modalidad, la cantidad del probiótico puede ser al menos aproximadamente 10^6 cfu por kg de peso corporal por día.

En una modalidad, el(los) probiótico(s) puede(n) ser viable(s) o no viable(s). Como se usa en la presente, el término "viable", se refiere a microorganismos vivos. El término "no viable" o "probiótico no viable" significa microorganismos sin vida, sus componentes celulares y/o metabolitos de estos. Tales probióticos no viables pueden haberse destruido con calor o inactivarse de cualquier otra manera pero mantienen la capacidad de influir favorablemente en la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente invención pueden ser de orígenes naturales, sintéticos o desarrollados a través de la manipulación genética de microorganismos, ya se conozca o se desarrolle más tarde esta nueva fuente.

La composición nutritiva contiene prebióticos que comprenden galactooligosacárido y polidextrosa. El término "prebiótico" como se usa en la presente se refiere a ingredientes alimentarios no digeribles que ejercen beneficios para la salud del huésped. Tales beneficios para la salud pueden incluir, pero sin limitarse a, estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias beneficiosas en intestino, estimulación del crecimiento y/o actividad de los microorganismos probióticos ingeridos, reducción selectiva de patógenos en intestino, e influencia favorable en el perfil de ácidos grasos de cadena corta en intestino. Tales prebióticos pueden ser de orígenes naturales, sintéticos, o desarrollados a través de la manipulación genética de organismos y/o plantas, ya se conozca o se desarrolle más tarde esta 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 polidextrosa, polvo de polidextrosa, lactulosa, lactosacarosa, rafinosa, glucooligosacárido, inulina, fructooligosacárido, isomaltoligosacárido, oligosacáridos de soja, lactosacarosa, xilooligosacárido, quitoooligosacárido, manooligosacárido, aribinooligosacárido, sialiloligosacárido, fucooligosacárido, galactooligosacárido, y gentiooligosacáridos.

En una modalidad, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutritiva puede ser de aproximadamente 1,0 g/L a aproximadamente 10,0 g/L de la composición. Como se anota, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutritiva puede ser de aproximadamente 2,0 g/L y aproximadamente 8,0 g/L de la composición. Al menos 20 % de los prebióticos deberían comprender una mezcla de galactooligosacárido y polidextrosa. La cantidad de cada uno de galactooligosacárido y polidextrosa en la composición nutritiva puede encontrarse, en una modalidad, dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 g/L a aproximadamente 4,0 g/L.

La cantidad de galactooligosacárido en la composición nutritiva puede ser, en una modalidad, de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 1,0 mg/100 Kcal. En otra modalidad, la cantidad de galactooligosacárido en la composición nutritiva puede ser de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 Kcal. La cantidad de polidextrosa en la composición nutritiva puede encontrarse, en una modalidad, dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 Kcal. En otra modalidad, la cantidad de polidextrosa puede ser aproximadamente 0,3 mg/100 Kcal. En una modalidad particular, galactooligosacárido y polidextrosa se suplementan en la composición nutritiva en una cantidad total de aproximadamente al menos aproximadamente 0,2 mg/100 Kcal y puede ser aproximadamente 0,2 mg/100 Kcal a aproximadamente 1,5 mg/100 Kcal.

La composición nutritiva de la invención contiene una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) que comprende ácido docosahexaenoico (DHA). Otros LCPUFA adecuados, pero sin limitarse a, a-ácido linoleico, Y-ácido linoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido araquidónico (ARA).

En una modalidad, la composición nutritiva se complementa con DHA y ARA. En esta modalidad, la relación en peso de ARA:DHA puede ser de 1:3 a 9:1. En una modalidad 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 composición nutritiva es al menos 5 mg/100 Kcal, y puede variar de 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 composición nutritiva puede complementarse con aceites que contienen DHA y ARA mediante el uso de técnicas estándar conocidas en la materia. Por ejemplo, DHA y ARA pueden añadirse a la composición mediante el reemplazo de una cantidad equivalente de un aceite, tal como aceite de girasol alto en oleico, normalmente presente en la composición. Como otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA pueden añadirse a la composición mediante el reemplazo de una cantidad equivalente del resto de la combinación total de grasas normalmente presente en la composición sin DHA y ARA.

Si se utiliza, la fuente de DHA y ARA puede ser cualquier fuente conocida en la materia tal como aceite marino, aceite de pescado, aceite de célula única, lípido de la yema de huevo, y lípido cerebral. En algunas modalidades, el DHA y ARA provienen del aceite Martek de célula única, DHASCO®, o variaciones de estos. El DHA y ARA pueden encontrarse en forma natural, siempre que el resto de la fuente de LCPUFA no resulte en cualquier efecto perjudicial sustancial en el infante. Alternativamente, el DHA y ARA pueden usarse en forma refinada.

En una modalidad de la presente invención, las fuentes de DHA y ARA son aceites de célula única como se considera en las patentes de Estados Unidos núm. 5.374.567; 5.550.156; y 5.397.591, cuyas descripciones se incorporan en la presente en su totalidad como referencia. Sin embargo, la presente invención no se limita sólo a estos aceites.

En una modalidad particular, la composición de la invención es una composición nutritiva a base de leche que proporciona beneficios fisicoquímicos y fisiológicos. Como se conoce en la materia, la proteína de la leche bovina comprende dos componentes principales: proteína de suero de la leche soluble en ácido y caseína insoluble en ácido, con la última que representa aproximadamente 80 % del contenido total de proteínas de la leche bovina. Tras entrar al ambiente ácido del estómago, la caseína precipita y se acompleja con minerales lo que forma grumos semisólidos de tamaño y firmeza variables. Los grumos más suaves, pequeños son más fáciles de digerir por el cuerpo que los grumos más grandes, más duros. La formación de grumos puede ser una consideración importante en el desarrollo de composiciones nutritivas, que incluye, pero sin limitarse a fórmulas infantiles, alimentos médicos, y fórmulas para infantes prematuros. En una modalidad de la presente invención, la composición de la invención proporciona una composición nutritiva que tiene grumos más suaves y pequeños que las fórmulas infantiles estándar.

Como se discute anteriormente, la composición nutritiva de la invención contiene, además, TGF-β. El nivel de TGF-β en la composición ingeniosa es de 0,0150 (pg/μg) ppm a 0,1 (pg/μg) ppm. En otra modalidad, el nivel de TGF-β en la composición ingeniosa es de aproximadamente 0,0225 (pg/μg) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/μg) ppm.

En una modalidad particular de la invención, el nivel de TGF-β en la composición ingeniosa es de 2500 pg/mL a 10,000 pg/mL de composición, más preferentemente de aproximadamente 3000 pg/mL a aproximadamente 8000 pg/mL.

En una modalidad, la relación de TGF-β1: TGF-β2 en la composición ingeniosa se encuentra en el intervalo de 1:1 a 1:20, o, más particularmente, en el intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15.

En algunas modalidades, la bioactividad de TGF-β en una composición nutritiva se mejora mediante la adición de una fracción bioactiva de suero de la leche enriquecido. Cualquier fracción bioactiva de suero de la leche conocida en la materia puede usarse en esta modalidad siempre que se alcance el resultado deseado. En una modalidad, esta fracción bioactiva de suero de la leche puede ser un concentrado de proteínas de suero de la leche. En una modalidad particular, el concentrado de proteínas de suero de la leche puede ser Salibra®800, disponible de Glanbia Nutritionals. En otra modalidad, el concentrado de proteínas de suero de la leche puede ser Nutri Whey 800, disponible de DMV International. Aún en otra modalidad, el concentrado de proteínas de suero de la leche puede ser Salibra-850, disponible de Glanbia Nutritionals. Aún en otra modalidad, el concentrado de proteínas de suero de la leche puede ser Prolacta Lacatalis WPI90, disponible de Lactilus Industrie U.S.A., Inc. En una modalidad adicional, el concentrado de proteínas de suero de la leche puede suministrarse por MG Nutritionals.

En algunas modalidades, la composición de la invención induce tolerancia oral. Como se usa en la presente, el término "tolerancia oral" se refiere a la supresión específica de respuestas inmunológicas celulares y/o humorales a un antígeno mediante la previa administración del antígeno por la vía oral. La tolerancia oral afecta la sensibilidad del sistema inmunológico local en la mucosa intestinal en sí, lo que evita por lo tanto las reacciones de hipersensibilidad a proteínas alimentarias que pudieran por otra parte provocar reacciones inflamatorias potentes en el intestino. El desarrollo de tolerancia oral es un componente importante en la función inmunológica mucosal adecuada. Los antígenos orales, como el alimento, las proteínas alimentarias, o las bacterias comensales, se procesan normalmente de forma que resulte en una respuesta inmunológica regulada. Esta respuesta no daña al huésped y resulta en hiposensibilidad sistémica en el

desafío oral posterior con el mismo antígeno alimentario. Por lo tanto se establece la tolerancia oral. La tolerancia oral puede fracasar, sin embargo, en respuesta al desarrollo y a la patogénesis de varias enfermedades con base inmunológica, que incluye enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa. En una modalidad particular, la combinación de TGF- β y los prebióticos de la presente invención puede contribuir sinérgicamente a la inducción de tolerancia oral a antígenos en circunstancias donde la tolerancia oral ha fracasado previamente. En algunas modalidades, la inducción de tolerancia oral puede mejorarse mediante la administración de la composición de la invención. En otras modalidades, la tolerancia oral adquirida por un sujeto puede mantenerse mediante la administración de la composición de la invención.

El siguiente ejemplo describe una modalidad de la presente descripción. Otras modalidades dentro del alcance de las reivindicaciones en la presente serán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la descripción o la práctica de la invención como se describe en la presente. En los ejemplos, todos los porcentajes se dan sobre una base en peso a menos que se indique de cualquier otra manera.

EJEMPLO

Este ejemplo ilustra una modalidad de una fórmula infantil en polvo de la presente descripción.

Ingredientes

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Lactosa, rutina 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 en oleico	4,088 kg
Leche seca sin grasa, calor medio, secada por atomización	14,667 kg
Concentrado de proteínas de suero de la leche, 35 % de Proteína, Súper Saco	14,667 kg
Jarabe de galactooligosacáridos (77 % de sólidos, 44 % de fibra)	3,477 kg
Polvo de povidexrosa (96 % de sólidos totales, 96 % de carbohidratos, 86 % de fibra)	1,770 kg
Gluconato cálcico, 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 potásico	0,198 kg
Cloruro sódico	24,780 g
Óxido magnésico, luz	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
Acetato de tocoferilo de vitamina E seca, 50 %	25,279 g
Palmitato de vitamina A, perlas secas, CW dispersable, 250	7,871 g
Niacinamida	6,475 g

ES 2 604 319 T3

	Polvo USP fitonadiona seco de vitamina K1, 1 %	5,454 g
	Pantotenato cálcico	3,299 g
5	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
10	Riboflavina	0,755 g
	Hidrocloreto de tiamina	0,601 g
	Hidrocloreto de piridoxina	0,518 g
15	Ácido fólico	0,122 g
	Sólidos de jarabe de maíz	192,187 g
	Sulfato ferroso, heptahidratado	49,600 g
	Ácido ascórbico	6,213 g
20	Maltodextrina	146,096 g
	5'-Monofosfato de citidina, libre de ácido	11,604 g
	5'-Monofosfato de uridina, sal disódica	3,419 g
25	5'-Monofosfato de adenosina, libre de ácido	2,711 g
	5'-Monofosfato de guanosina, sal disódica	2,170 g
	Lactosa, rutina A	138,017 g
30	Sulfato de zinc, monohidratado	16,422 g
	Sólidos de jarabe de maíz	3,616 g
	Selenita sódica, anhidra	0,018 g
35	Sulfato cúprico, polvo (CuSO ₄ ·5H ₂ O)	1,688 g
	Sulfato de manganeso, monohidratado	0,239 g

Análisis aproximado

	Gramos por 100 g	Gramos por 100 mL a dilución normal	Distribución calórica
Proteína	10.84	1.47	8.50
Grasa	28.57	3.89	50.67
Carbohidrato	54.87	7.46	40.83
Ceniza	2.70	0.37	
Humedad	3.02	89.9	
Calorías	508	69.1	

Nutrientes

Nutriente	Cantidades por 100 Calorías
Calorías	100
Proteína, g	2.1
60 Grasa, g	5.6
Carbohidratos, g	10.6
Ceniza, g	0.6
65 Agua, mL (dilución normal)	133

ES 2 604 319 T3

	Ácido linoleico, mg	900
	α-Ácido linolénico, mg	85
5	Ácido araquidónico, mg	25
	Ácido docosahexaenoico, mg	17
	Vitamina A, IU	300
10	Vitamina D, IU	60
	Vitamina E, IU	2
	Vitamina K, mcg	8
15	Tiamina, mcg	80
	Riboflavina, mcg	140
	Vitamina B ₆ , mcg	60
20	Vitamina B ₁₂ , mcg	0.3
	Niacina, mcg	1000
	Ácido fólico, mcg	16
25	Ácido pantoténico, mcg	500
	Biotina, mcg	3
	Vitamina C, mg	12
	Colina, mg	24
30	Inositol, mg	6
	Taurina, mg	6
	Carnitina, mg	2
35	Calcio, mg	78
	Fósforo, mg	43
	Magnesio, mg	8
40	Hierro, mg	1.8
	Zinc, mg	1
	Manganeso, mcg	15
45	Cobre, mcg	75
	Yodo, mcg	10
	Sodio, mg	27
50	Potasio, mg	108
	Cloro, mg	63
	Selenio, mcg	2.8
55	Polidextrosa	0.3
	Galactooligosacárido	0.3
	Equivalentes de AMP, mg	0.5
	Equivalentes de CMP, mg	2.5
60	Equivalentes de GMP, mg	0.3
	Equivalentes de UMP, mg	0.9
	Equivalentes de Nucleótidos, mg	4.2

ES 2 604 319 T3

	Nutriente	Cantidades por 100 Calorías
	Calorías	100
5	Proteína, g	2.1
	Grasa, g	5.6
	Carbohidratos, g	10.6
10	Ceniza, g	0.6
	Agua, mL (dilución normal)	133
	Ácido linoleico, mg	900
	a-Ácido linolénico, mg	85
15	Ácido araquidónico, mg	25
	Ácido docosahexaenoico, mg	17
20	Vitamina A, IU	300
	Vitamina D, IU	60
	Vitamina E, IU	2
	Vitamina K, mcg	8
25	Tiamina, mcg	80
	Riboflavina, mcg	140
	Vitamina B ₆ , mcg	60
30	Vitamina B ₁₂ , mcg	0.3
	Niacina, mcg	1000
	Ácido fólico, mcg	16
35	Ácido pantoténico, mcg	500
	Biotina, mcg	3
	Vitamina C, mg	12
40	Colina, mg	24
	Inositol, mg	6
	Taurina, mg	6
	Carnitina, mg	2
45	Calcio, mg	78
	Fósforo, mg	43
	Magnesio, mg	8
50	Hierro, mg	1.8
	Zinc, mg	1
	Manganeso, mcg	15
55	Cobre, mcg	75
	Yodo, mcg	10
	Sodio, mg	27
60	Potasio, mg	108
	Cloro, mg	63
	Selenio, mcg	2.8
65	Polidextrosa	0.3

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

Tras la reconstitución, la fórmula infantil descrita en este ejemplo contiene aproximadamente 2 g/L de galactooligosacárido y 2 g/L de povidexrosa. La fórmula infantil tiene un nivel de ARA de 25 mg/100 kcal. La fórmula contiene 5,6 g de grasa/100 kcal, para lograr un contenido de grasa que es similar a la leche humana. La fórmula tiene, además, una baja resistencia de amortiguación.

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

La discusión de las referencias en la presente se destina simplemente para resumir las afirmaciones hechas por los autores y no se hace admisión que cualquier referencia constituye la materia anterior.

Aunque las modalidades preferidas de la invención se han descrito mediante el uso de términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción es sólo para propósitos ilustrativos. Debe entenderse que los aspectos de las varias modalidades pueden intercambiarse por completo o en parte. Por ejemplo, mientras que se han ejemplificado los métodos para la producción de un suplemento nutritivo líquido comercialmente estéril realizado de acuerdo con esos métodos, se contemplan otros usos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutritiva para un infante o niño que comprende
 - a. un lípido o grasa;
 - b. una fuente de proteínas;
 - c. al menos 5 mg/100 kcal de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprende ácido docosahexaenoico; y
 - d. al menos 0,2 mg/100 kcal de una composición prebiótica, en donde la composición prebiótica comprende una pluralidad de oligosacáridos de manera que el perfil de velocidad total de fermentación de la composición prebiótica proporciona un aumento de la población de bacterias beneficiosas en el intestino humano tras un periodo de tiempo prolongado, en donde la composición prebiótica comprende galactooligosacárido y polidextrosa; y
 - e. entre 0,015 y 0,1 (pg/μg) ppm de TGF-β.
2. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde la fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga comprende, además, ácido araquidónico.
3. La composición nutritiva de la reivindicación 2, en donde la relación de ácido araquidónico a ácido docosahexaenoico es de 1:3 a 9:1.
4. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde el lípido o grasa está presente a un nivel de hasta 7 g/100 kcal.
5. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde la fuente de proteínas está presente a un nivel de hasta 5 g/100 kcal.
6. La composición nutritiva de la reivindicación 1, que comprende, además, al menos un probiótico.
7. La composición nutritiva de la reivindicación 1, que comprende una fórmula infantil.
8. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde el nivel de TGF-β es de 2500 pg/mL a 10,000 pg/mL de composición.
9. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde la relación de TGF-β1: TGF-β2 es 1:1 a 1:20.