

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 074**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23L 33/105** (2006.01)

**A23L 33/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2006 E 10189228 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2283736**

54 Título: **Fórmulas para lactantes que contienen ácido docosahexaenoico y luteína**

30 Prioridad:

**26.10.2005 US 730283 P**

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

**18.09.2018**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)  
Dept. 0377, Bldg. AP6A-1, 100 Abbott Park Road  
Abbott Park IL 60064-6008, US**

72 Inventor/es:

**BARRETT-REIS, BRIDGET;  
PRICE, PAMELA T. y  
MACKEY, AMY**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 682 074 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

Fórmulas para lactantes que contienen ácido docosahexaenoico y luteína

5 **Campo técnico**

La invención presente se refiere a fórmulas para lactantes que contienen combinaciones selectas de ácido docosahexaenoico y luteína para promover la salud retiniana y el desarrollo de visión en lactantes.

10 **Antecedentes de la invención**

Las fórmulas para lactantes se suelen usar hoy en día para proporcionar una nutrición suplementaria o de una sola fuente en las primeras etapas de la vida. Estas fórmulas contienen proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Están disponibles comercialmente como polvos, líquidos listos para el consumo y  
15 concentrados líquidos.

Aunque muchas fórmulas para lactantes ofrecen una alternativa de calidad a la leche materna, todavía no proporcionan el mismo nivel de nutrición elevado que se encuentra en la leche materna. Como tal, gran parte del esfuerzo de la investigación sobre las fórmulas para lactantes en los últimos años se ha dirigido a comprender mejor  
20 los componentes naturales de la leche materna, y a modificar las fórmulas para lactantes en consecuencia, o al menos en la medida de lo posible con la tecnología disponible en la actualidad.

El ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico, por ejemplo, se han identificado en la leche materna y posteriormente se han añadido a los preparados sintéticos para lactantes. Estos ácidos grasos estimulan el  
25 desarrollo del cerebro y la visión en los lactantes, y ahora se encuentran habitualmente en fórmulas disponibles comercialmente como Similac® Advance® Infant Formula, Isomil® Advance® Infant Formula y Similac® Special Care ® Advance® Infant formula, todas ellas están disponibles en la división de productos Ross de Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, Estados Unidos.

La luteína también ha sido identificada en la leche materna. Aunque actualmente no se agrega a las fórmulas para lactantes como un ingrediente aislado, la luteína se puede encontrar en bajas concentraciones en las fórmulas para lactantes como un ingrediente inherente en algunos de los aceites naturales que se usan habitualmente para preparar dichas fórmulas. La luteína es un antioxidante que también se concentra dentro de la retina del ojo. Se sabe generalmente que la luteína dietética puede proporcionar a las personas beneficios para la salud ocular, y se  
35 especula que dichos beneficios pueden extenderse a los lactantes que reciben luteína, ya sea de la leche materna o de fórmulas complementadas para lactantes.

Actualmente se cree que una combinación de luteína y ácido docosahexaenoico puede ser particularmente importante en la promoción de la salud de la retina y el desarrollo de la visión en los lactantes. Ambos materiales  
40 están presentes en la leche humana y se sabe que ambos se concentran en la retina de sujetos sanos. El ácido docosahexaenoico (DHA), como ácido graso poliinsaturado, es altamente susceptible al daño por oxidación y degradación dentro del ojo, mientras que la luteína es un antioxidante conocido. Se cree que al añadir luteína a las fórmulas para lactantes, no solo se concentrará dentro de la retina, sino que también puede reducir la degradación oxidativa del DHA retiniano y promover de esta manera aún más la salud de la retina y el desarrollo de la visión en el  
45 lactante.

Sin embargo, ahora se ha descubierto que las concentraciones de luteína en las fórmulas para lactantes deben ser mucho más altas que las concentraciones de luteína que se encuentran en la leche materna para lograr las mismas concentraciones de luteína en plasma que se encuentran en los lactantes alimentados con leche materna, debido a  
50 una menor biodisponibilidad relativa de la luteína de las fórmulas para lactantes. Aunque las fórmulas para lactantes de hoy en día contienen menos de aproximadamente 20 µg/litro de luteína, la mayor parte de la cual proviene intrínsecamente de grasas y aceites añadidos, se ha descubierto que dichas concentraciones de luteína deben ser de al menos 50 µg/litro, preferentemente de 100 µg/litro a 200 µg/litro, para duplicar las concentraciones de luteína plasmática que se encuentran exclusivamente en los lactantes alimentados con leche materna.

55 Por consiguiente, también se ha descubierto que las fórmulas para lactantes que contienen combinaciones de luteína y DHA, como se describió anteriormente, deben formularse ahora con proporciones más elevadas (luteína en relación con el DHA) que las que se encuentran habitualmente en la leche materna. Estas relaciones de peso entre luteína (µg) y DHA (mg) ahora deben oscilar entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 10:1.  
60

## Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a fórmulas para lactantes que comprenden grasa, proteína, carbohidratos, vitaminas, y minerales, incluyendo de 72 a 360 mg/litro de ácido docosahexaenoico y al menos 50 µg/litro de luteína, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 1:2 a 10:1 y la fórmula no contiene fosfolípidos del huevo. La presente divulgación también se dirige a los procedimientos de uso de las fórmulas para promover la salud de la retina y el desarrollo de la visión en los lactantes, incluida la reducción del riesgo de retinopatía del prematuro en los lactantes y la protección contra los efectos perjudiciales de la luz natural o artificial excesiva en los ojos de los lactantes.

Se ha descubierto que las fórmulas para lactantes deben prepararse con concentraciones de luteína de al menos 50 µg/litro para que produzcan las mismas concentraciones de luteína plasmática que se encuentran en los lactantes alimentados con leche materna, aunque la leche materna en sí no contenga más de aproximadamente 30 µg/litro de luteína. También se ha comprobado, por consiguiente, que la relación de peso de la luteína (µg) con respecto al DHA (mg) en las fórmulas para lactantes debe oscilar entre 1:2 y 10:1. Se cree que la combinación de luteína y ácido docosahexaenoico es particularmente conveniente para promover la salud de la retina y el desarrollo de la visión en los lactantes, siempre que se diseñen cantidades suficientes de cada uno en la fórmula para lactantes tal como se describe en el presente documento.

## 20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es un gráfico de la ingesta de luteína (µg/día) y las correspondientes concentraciones plasmáticas de luteína (µg/dl) en grupos de lactantes alimentados con leche humana (HM) o fórmulas para lactantes que contienen concentraciones variadas de luteína [CTRL con 14,6 µg de luteína/litro (sin luteína agregada, toda la luteína es inherente a los ingredientes); L1 con 32,6 µg de luteína/litro (aproximadamente 18 µg/litro de luteína añadida, resto inherente), L2 con 52,6 µg de luteína/litro (aproximadamente 38 µg/litro de luteína añadida, resto inherente),

la Fig. 2 es un gráfico que muestra la agudeza visual medida por potenciales evocados visuales de barrido (logMAR) en monos a las 4, 8 y 12 semanas de edad. Los monos se alimentan con la fórmula para lactantes con DHA y luteína agregada (n = 8) o DHA sin adición de luteína (n = 8) durante un período de alimentación de 12 semanas

## Descripción detallada de la invención

Las fórmulas para lactantes de la presente invención comprenden grasa, proteína, carbohidratos, minerales, y vitaminas, e incluyen una combinación novedosa de luteína y ácido docosahexaenoico. Estos y otros elementos o limitaciones esenciales de las fórmulas para lactantes y los procedimientos correspondientes de la presente invención se describen con más detalle a continuación.

El término "lactante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a individuos de no más de un año de edad e incluye a lactantes de 0 a 4 meses de edad, lactantes de 4 a 8 meses de edad, lactantes de 8 a 12 meses de edad, lactantes de bajo peso al nacer con menos de 2500 gramos al nacer, y a lactantes prematuros que nacieron a una edad gestacional de menos de 37 semanas, normalmente a una edad gestacional de 26 semanas a 34 semanas.

El término "fórmula para lactantes" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición nutricional, libre de fosfolípidos, que está diseñada para lactantes y que contenga suficiente proteína, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales para que constituya potencialmente la única fuente de nutrición cuando se proporciona en cantidades suficientes.

El término "listo para el consumo" tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fórmulas para lactantes en forma líquida adecuadas para la administración al lactante, incluidos polvos reconstituidos, concentrados diluidos y líquidos fabricados.

Tal como se usa en el presente documento, todas las concentraciones expresadas como "µg/litro" o "mg/litro" se refieren a concentraciones de ingredientes dentro de las fórmulas para lactantes de la presente invención calculadas sobre una base lista para el consumo o como alimentación, a menos que se especifique lo contrario.

Todos los porcentajes, partes y relaciones usados en el presente documento son en peso de la composición total, a menos que se especifique otra cosa. Todos dichos pesos en cuanto a que se refieren a ingredientes enumerados están basados en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que puedan incluirse en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique otra cosa.

Todas las combinaciones de etapas de método o proceso como se usan en la presente memoria pueden practicarse en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en que se hace la combinación referenciada.

5

Las diferentes fórmulas para lactantes de la presente invención pueden estar también sustancialmente libres de cualquier ingrediente esencial o característica opcional o seleccionada descritos en el presente documento, siempre que la fórmula para lactantes restante siga conteniendo todos los ingredientes o características requeridos descritos en el presente documento. En este contexto, el término "sustancialmente libre" significa que el compuesto  
10 seleccionado contiene menos que una cantidad funcional del ingrediente opcional, normalmente menos del 0,1 % por peso, y también incluyendo el porcentaje cero, por peso de dicho ingrediente esencial opcional o seleccionado.

### Luteína

15 Las fórmulas para lactantes de la presente invención comprenden luteína, cuyas concentraciones deben ser de al menos aproximadamente 50 µg/litro de luteína. Cualquier fuente de luteína es adecuada para su uso siempre que dicha fuente también sea conocida o adecuada para su uso en fórmulas para lactantes y sea compatible con los otros ingredientes seleccionados en la fórmula, en donde la relación en peso de luteína(µg/litro) con respecto a ácido docosahexaenoico (mg/litro) en las fórmulas oscila entre 1:2 y 10:1.

20

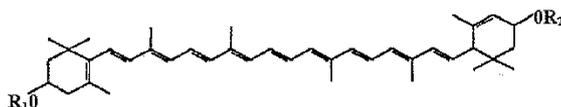
Las concentraciones de luteína en las fórmulas para lactantes de la presente invención varían de 50 a 1150 µg/l, incluyendo de 75 a 230 µg /l, e incluyendo también de 100 a 200 µg/l, como se calcula en una base lista para el consumo. Todas las concentraciones y relaciones de luteína a las que se hace referencia en el presente documento se calculan sobre la base de luteína libre, a menos que se especifique lo contrario.

25

La cantidad de luteína en las fórmulas para lactantes también debe seleccionarse de manera que la relación en peso de luteína (µg) con respecto al ácido docosahexaenoico (mg) oscil e entre 1:2 y 10:1, incluso entre 1,5:1 y 9:1, incluyendo también entre 1,7:1 y 5:1.

30 El término "luteína" tal como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a uno o más de luteína libre, ésteres de luteína, sales de luteína u otros derivados de luteína o estructuras relacionadas como se describe o se sugiere en el presente documento. La luteína o fuentes de luteína adecuadas para uso en las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen luteína libre así como ésteres, sales u otros derivados o estructuras relacionadas de la misma, incluyendo aquellos que se ajustan a la fórmula:

35



La fórmula anterior incluye la estructura general de luteína y derivados o estructuras relacionados. La luteína libre, por ejemplo, corresponde a la fórmula en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos hidrógeno, e incluyen los isómeros cis y trans de  
40 los mismos, así como sales de los mismos, por ejemplo, sodio, potasio.

Los ésteres de luteína adecuados para usar en las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen cualquier éster de luteína de la fórmula anterior donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes, y son sales monovalentes nutricionalmente aceptables, hidrógeno o un residuo acilo de un ácido carboxílico, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub>  
45 o R<sub>2</sub> sea un resto acilo de un ácido carboxílico. Los ésteres de luteína adecuados incluyen, también, isómeros cis y trans. Las regiones R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son residuos de ácidos carboxílicos grasos C<sub>1</sub> a C<sub>22</sub> saturados o insaturados, los ejemplos no limitantes de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico y oleico.

50 La luteína para su uso en el presente documento incluye cualquier fuente natural o sintética que se conozca o sea de otra manera una fuente aceptable para su uso en alimentos orales, incluidas las fórmulas para lactantes. Las fuentes de luteína se pueden proporcionar como ingredientes individuales o en combinación con otros materiales o fuentes, incluyendo fuentes como premezclas multivitamínicas, premezclas mixtas de carotenoides, fuentes de luteína pura y luteína inherente de otros componentes de grasa o aceite en la fórmula para lactantes. Las  
55 concentraciones y relaciones de luteína como se describen en el presente documento se calculan en base a fuentes de luteína añadidas e inherentes. Las fórmulas para lactantes de la presente invención comprenden preferentemente al menos aproximadamente el 25 %, más preferentemente del 50 % al 95 %, en peso de la luteína total como luteína

añadida, siendo el resto luteína inherente que acompaña las grasas y aceites añadidos.

Los ejemplos no limitantes de algunas fuentes de luteína adecuadas para su uso en la presente invención incluyen FloraGLO® Crystalline Lutein, disponible en Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU.; y Xangold® Lutein Esters proporcionados por Cognis, Cincinnati, Ohio, EE. UU.

Las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen aquellas formas de realización preferidas que comprenden una combinación de una única fuente de luteína y zeaxantina libres, en un extracto cristalino purificado de la flor de caléndula (*Tagetes erecta*), donde la luteína libre representa del 85 % al 95 % en peso de la combinación y la zeaxantina representa del 5 % al 15 % en peso de la combinación. La combinación de luteína-zeaxantina preferida está disponible en Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU., bajo la marca FloraGLO®.

#### Ácido docosahexaenoico (DHA)

15 Las fórmulas para lactantes de la presente invención comprenden ácido docosahexaenoico, un ácido carboxílico orgánico que tiene una longitud de cadena de 22 carbonos con 6 enlaces dobles empezando por el tercer carbono del extremo metilo (22:6 n-3). Cualquier fuente de ácido docosahexaenoico es adecuada para el uso en la presente invención siempre que dicha fuente también sea conocida o adecuada para su uso en fórmulas para lactantes y sea compatible con los otros ingredientes seleccionados en la fórmula.

20 Las concentraciones de ácido docosahexaenoico en las fórmulas para lactantes de la presente invención se deben seleccionar de manera que la relación en peso resultante de la luteína respecto al ácido docosahexaenoico se encuentre dentro del intervalo definido en el presente documento. Dichas concentraciones oscilan más típicamente entre 36 y 360 mg/litro, incluyendo entre 50 y 144 mg/litro, e incluyendo también entre 72 y 130 mg/litro, calculado sobre una base lista para el consumo.

El ácido docosahexaenoico se puede agregar a la fórmula para lactantes como ácidos grasos libres o como compuestos o materiales que de otra manera podrían proporcionar una fuente de dichos ácidos grasos libres tras la administración al lactante, incluidos los fosfolípidos que no provienen del huevo y los ésteres de glicéridos (mono-, di-, tri-) de ácidos docosahexaenoicos. Los ácidos grasos poliinsaturados y sus fuentes se describen en la patente de EE. UU. n.º 6,080,787 (Carlson, y col.) y en la patente de EE. UU. n.º 6,495,599 (Auestad, y col.). Algunos ejemplos no limitantes de fuentes de ácido docosahexaenoico adecuadas incluyen aceites de pescado, aceites de algas, otros aceites de células individuales y combinaciones de los mismos.

35 Las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden comprender además, aparte del ácido docosahexaenoico tal como se describe en la presente memoria, otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tales como ácido araquidónico (20:4 n-6), ácido eicosapentaenoico o EPA (20:5 n-3), ácido linoleico (18:2 n-6), ácido  $\gamma$ -linolénico o GLA (18:3 n-6), ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 n-3), dihomo- $\gamma$ -linolénico o DHGLA (20:3 n-6),  $\alpha$ -linolénico (18:3 n-3), ácido estearidónico (18:4 n-3) y combinaciones de los mismos. Dichos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga opcionales también pueden formularse en la fórmula para lactantes como ácidos grasos libres o como compuestos o materiales que de otra manera podrían proporcionar una fuente de dichos ácidos grasos libres tras la administración al lactante, incluidos fosfolípidos y glicéridos que no provienen del huevo y ésteres (mono-, di-, tri-) de ácidos docosahexaenoicos.

#### 45 Otros nutrientes

Las fórmulas para lactantes de la presente invención comprenden grasa, proteína, carbohidratos, minerales y vitaminas, todos los cuales se seleccionan en tipo y cantidad para satisfacer las necesidades dietéticas de la población de lactantes prevista.

50 Se conocen muchas fuentes y tipos diferentes de hidratos de carbono, grasas, proteínas, minerales y vitaminas y se pueden usar en las fórmulas para lactantes de la presente invención, siempre que dichos nutrientes sean compatibles con los ingredientes añadidos en la formulación seleccionada y sean adecuados para su uso en una fórmula para lactantes.

55 Los carbohidratos adecuados para uso en las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden ser simples o complejos, contener lactosa o no contener lactosa, o combinaciones de los mismos, los ejemplos no limitantes de los cuales incluyen almidón de maíz hidrolizado, intacto, modificado naturalmente y/o químicamente, maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidrato derivado de arroz o patata, 60 glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y oligosacáridos indigeribles tales como

fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para uso en las composiciones nutricionales incluyen proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas o fuentes de proteína que pueden derivar de cualquier fuente conocida o adecuada de otro modo, tal como leche (p.ej., caseína, suero), animal (p.ej., carne, pescado), cereal (p.ej., arroz, maíz), vegetal (p.ej., soja) o combinaciones de las mismas.

Las proteínas para uso en la presente memoria también pueden incluir, o pueden reemplazarse total o parcialmente por, aminoácidos libres conocidos o adecuados para su uso en fórmulas para lactantes, los ejemplos no limitantes de los cuales incluyen alanina, arginina, asparagina, carnitina, ácido aspártico, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, taurina, tirosina, valina y combinaciones de los mismos. Estos aminoácidos se usan más típicamente en sus formas L, aunque los isómeros D correspondientes también se pueden usar cuando son nutricionalmente equivalentes. También pueden usarse mezclas racémicas o isoméricas,

Las grasas adecuadas para el uso en las fórmulas infantiles de la presente invención incluyen aceite de coco, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo rico en oleico, aceite de algas, aceite TCM (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol alto en oleico, aceites de palma, y palmiste, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de semilla de algodón y combinaciones de los mismos.

Las vitaminas y otros ingredientes similares adecuados para el uso en las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Los minerales adecuados para el uso en las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, cromo, yodo, sodio, potasio, cloruro y combinaciones de los mismos.

Las fórmulas para lactantes preferentemente comprenden nutrientes de acuerdo con las directrices relevantes para fórmulas para lactantes para la población objetivo de consumidores o usuarios, un ejemplo de lo cual sería la Ley de Fórmula para Lactantes, 21 U.S.C. Sección 350 (a).

Las fórmulas para lactantes de la presente invención también incluyen aquellas realizaciones que contienen las concentraciones de carbohidratos, grasas y proteínas descritas en la siguiente tabla.

**Tabla 1: Nutrientes de la fórmula para lactantes<sup>1</sup>**

Nutriente	Intervalo	g/100 kcal	g/litros <sup>c</sup>
Carbohidrato	1 <sup>a</sup> realización	8-16	54-108
	2 <sup>a</sup> realización	9-13	61-88
Grasa	1 <sup>a</sup> realización	3-8	20-54
	2 <sup>a</sup> realización	4-6,6	27-45
Proteína	1 <sup>a</sup> realización	1-3,5	7-24
	2 <sup>a</sup> realización	1,5-3,4	10-23
1. Todos los valores numéricos pueden modificarse por el término "aproximadamente"			
2. Desde líquidos listos para el consumo, polvos reconstituidos o concentrados diluidos			

Las fórmulas para lactantes de la presente invención incluyen aquellas realizaciones que comprenden por cada 100 kcal de la fórmula uno o más de las siguientes opciones: vitamina A (de 250 a 750 UI), vitamina D (de 40 a 100 UI), vitamina K (más de 4 µg), vitamina E (al menos 0,3 UI), vitamina C (al menos aproximadamente 8 mg), tiamina (al menos aproximadamente 8 g), vitamina B12 (al menos aproximadamente 0,15 g), niacina (al menos 250 g), fólico ácido (al menos 4 g), ácido pantoténico (al menos 300 g), biotina (al menos 1,5 g), colina (al menos 7 mg) e inositol (al menos 4 mg).

Las fórmulas para lactantes de la presente invención también incluyen aquellas realizaciones que comprenden por cada 100 kcal de la fórmula uno o más de las siguientes opciones: calcio (al menos 50 mg), fósforo (al menos 25 mg), magnesio (al menos 6 mg), hierro (al menos 0,15 mg), yodo (al menos 5 g), zinc (al menos 0,5 mg), cobre (al menos 60 g), manganeso (al menos 5 g), sodio (de 20 a 60 mg), potasio (de 80 a 200 mg) y cloruro (de 55 a 150 mg).

### **Ingredientes opcionales**

Las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden comprender además otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de las composiciones o servir como componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se usan en la población de lactantes seleccionada. Muchos de tales ingredientes opcionales son conocidos o son de otra manera adecuados para su uso en productos nutricionales y también pueden usarse en las fórmulas para lactantes de la presente invención, siempre que dichos materiales opcionales sean compatibles con los materiales esenciales descritos en el presente documento y sean adecuados para su uso en una fórmula para lactantes.

Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes adicionales, agentes emulsionantes, tampones, colorantes, aromatizantes, nucleótidos y nucleósidos, probióticos, prebióticos, lactoferrina y derivados relacionados, agentes espesantes y estabilizadores, y demás.

### **Forma del producto**

Las fórmulas para lactantes de la presente invención se pueden preparar como cualquier forma de producto adecuada para uso en lactantes, incluidos polvos reconstituibles, líquidos listos para el consumo y concentrados líquidos diluibles, cuyas formas de productos son bien conocidas en las técnicas de nutrición y formulación para lactantes.

Las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden presentar cualquier densidad calórica adecuada para la población de lactantes prevista, o proporcionar dicha densidad tras la reconstitución de una realización en polvo o tras la dilución de una realización de concentrado líquido. Las densidades calóricas más comunes para las fórmulas para lactantes de la presente invención son generalmente de al menos (18 kcal/fl oz) 609 kcal/litro, más típicamente de (20 kcal/fl oz) 675-680 kcal/litro a (25 kcal/fl oz) 820 kcal/litro, incluso más típicamente de (20 kcal/fl oz) 675-680 kcal/litro a (24 kcal/fl oz) 800-810 kcal/litro. Generalmente, las fórmulas de 743-1015 kcal/litro (22-30 kcal/fl oz), más típicamente de 743-812 kcal/litro (22-24 kcal/fl oz) se usan más frecuentemente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las fórmulas de (20-21 kcal/fl oz) 675-680 a 700 kcal/l se usan más a menudo en lactantes a término. Se puede usar una alimentación más calórica para lactantes prematuros de bajo peso al nacer; dichos alimentos son típicamente de (27 kcal/fl oz) 90-95 kcal/litro a (30 kcal/fl oz) 1000-1015 kcal/litro.

Para las realizaciones en polvo de la presente invención, dichos polvos están normalmente en forma de composiciones particuladas fluidas o sustancialmente fluidas, o al menos composiciones particuladas que pueden ser fácilmente recogidas y medidas con una cuchara u otro dispositivo similar, en donde las composiciones pueden reconstituirse fácilmente por el usuario previsto con un fluido acuoso adecuado, normalmente agua; para formar una fórmula nutricional líquida para uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente al cabo de aproximadamente 48 horas, lo más típicamente al cabo de aproximadamente 24 horas, preferiblemente justo después de la reconstitución. Estas realizaciones en polvo incluyen formas de partículas secadas por pulverización, aglomeradas, mezcladas en seco u otras formas particuladas conocidas o de otra manera efectivas. La cantidad de un polvo nutritivo requerido para producir un volumen adecuado para una porción puede variar.

Las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden envasarse y sellarse en recipientes de uno o varios usos, y luego almacenarse en condiciones ambientales durante hasta 36 meses o más, más típicamente entre 12 y 24 meses. Para contenedores multiuso, estos paquetes pueden abrirse y luego cubrirse para un uso repetido por el usuario final, siempre que el paquete cubierto se almacene bajo condiciones ambientales (por ejemplo, evitar temperaturas extremas) y se usen los contenidos en el plazo de un mes más o menos.

### **La salud de la retina y el desarrollo de la visión**

La presente divulgación también se dirige a procedimientos de administración de las fórmulas para promover la salud de la retina y el desarrollo de la visión en lactantes. En este procedimiento particular, las fórmulas para lactantes se administran a lactantes nacidos a término o prematuros como fuente exclusiva, fuente primaria o fuente

de nutrición suplementaria, donde las fórmulas comprenden grasa, proteína, carbohidratos, vitaminas, y minerales, incluyendo de 72 a 360 mg/litro de ácido docosahexaenoico y al menos 50 µg/litro de luteína, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 1:2 a 10:1 y la fórmula no contiene fosfolípidos del huevo. Dicho procedimiento puede aplicarse a cualquier realización de la fórmula descrita o sugerida de otro  
5 manera en el presente documento.

Por lo tanto, este procedimiento particular debería proporcionar al lactante una cantidad efectiva de luteína para proporcionar los beneficios indicados, incluidos de 7 a 300 µg/kg/día, incluidos de 14 a 220 µg/kg/día, y también de 22 a 150 µg/kg/día (de luteína por kg de peso corporal del lactante), donde la relación en peso de la luteína respecto  
10 al ácido docosahexaenoico se mantiene dentro de las proporciones descritas en el presente documento.

El desarrollo de los ojos y de la visión se produce a gran velocidad durante el primer año de vida. Al nacer, los lactantes solo pueden ver objetos de alto contraste a unos 25-30 cm de distancia. Durante los 6 meses siguientes, la retina del lactante se desarrolla lo suficiente como para ver y discernir pequeños detalles. Y a medida que se va  
15 desarrollando la visión de un lactante, la mayor parte de lo cual ocurrirá durante el primer año, el lactante podrá aprender mejor a través de la estimulación visual que ya es posible con una vista recién desarrollada. Para los lactantes, este aprendizaje visual desempeña un papel clave en el desarrollo cerebral y cognitivo, especialmente durante los primeros 2-3 años de vida.

20 Al promover la salud de la retina y el desarrollo de la visión en lactantes, las fórmulas para lactantes de la presente invención también pueden ayudar a los niños a desarrollar su capacidad de aprender visualmente lo antes posible y acelerar el desarrollo cerebral y cognitivo asociado con la estimulación visual temprana a través de la retina del ojo. Las fórmulas para lactantes de la presente invención son, por lo tanto, útiles para promover el desarrollo de la visión en lactantes y, en consecuencia, son útiles para promover beneficios secundarios tales como el desarrollo cognitivo  
25 y cerebral asociado a través de una estimulación visual temprana.

Este procedimiento particular de la presente divulgación puede ser particularmente útil en lactantes prematuros para ayudar a acelerar el desarrollo de la visión normal, para reducir de esta manera el tiempo necesario para alcanzar el nivel de los hitos de desarrollo establecidos por sus homólogos lactantes a término.

30

### **Retinopatía de la prematuridad**

Las fórmulas para lactantes de la presente descripción son especialmente convenientes cuando se administran a lactantes prematuros para reducir el riesgo de retinopatía del prematuro. De acuerdo con dicho procedimiento, las  
35 fórmulas para lactantes se administran como fuente exclusiva, fuente primaria o fuente de nutrición suplementaria, donde las fórmulas comprenden grasa, proteína, carbohidratos, vitaminas, y minerales, incluyendo de 72 a 360 mg/litro de ácido docosahexaenoico y al menos 50 µg/litro de luteína, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 1:2 a 10:1 y la fórmula no contiene fosfolípidos del huevo. Dicho procedimiento puede aplicarse a cualquier realización de fórmula descrita o sugerida de otro manera en el presente  
40 documento.

La retinopatía del prematuro es una afección que a menudo afecta a los lactantes prematuros y se caracteriza más habitualmente por el desarrollo anómalo de los vasos retinianos en el ojo, posiblemente como resultado del estrés oxidativo secundario a una elevada tensión de oxígeno. Esta afección puede producirse en diversos grados, desde  
45 una ligera afectación vascular con impacto mínimo o nulo en la visión hasta un desprendimiento parcial o completo de la retina que conduce a la ceguera. Históricamente, la terapia para casos adecuados incluía el tratamiento con láser y la crioterapia.

Por lo tanto, este procedimiento particular debería proporcionar al lactante una cantidad efectiva de luteína para proporcionar los beneficios indicados, incluidos de 7 a 300 µg/kg/día, incluidos de aproximadamente 14 a aproximadamente 220 µg/kg/día, y también de 22 a 150 µg/kg/día (de luteína por kg de peso corporal del lactante), donde la relación en peso de la luteína respecto al ácido docosahexaenoico se mantiene dentro de las proporciones  
50 descritas en el presente documento.

### **55 Procedimiento de fabricación**

Las fórmulas para lactantes de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida o efectiva adecuada para preparar y formular una fórmula para lactantes o fórmula similar, cuyas variaciones pueden depender de variables tales como la forma del producto seleccionado, la combinación de ingredientes, la selección  
60 del envase y del contenedor y demás, para la fórmula para lactantes deseada. Dichas técnicas y variaciones para

cualquier fórmula dada son fácilmente determinadas y aplicadas por un experto en la formulación de nutrición para lactantes o en las técnicas de fabricación.

- Las fórmulas para lactantes de la presente invención, incluyendo las fórmulas descritas a continuación a modo de ejemplo, por lo tanto, pueden prepararse mediante cualquiera de una variedad de procedimientos de formulación o fabricación conocidos o efectivos de otro modo. Estos procedimientos implican más típicamente la formación inicial de una suspensión acuosa que contiene hidratos de carbono, proteínas, lípidos, estabilizadores u otros adyuvantes de formulación, vitaminas, minerales o combinaciones de los mismos. La suspensión se emulsiona, se pasteuriza, se homogeneiza y se enfría. Se pueden agregar otras soluciones, mezclas u otros materiales a la emulsión resultante antes, durante o después del procesamiento posterior. Esta emulsión puede diluirse después aún más, tratarse con calor y empaquetarse formando un líquido listo para usar o concentrado, o puede tratarse con calor y procesarse posteriormente y empaquetarse en forma de un polvo reconstituible, p.ej., secado por pulverización, mezclado en seco o aglomerado.
- Se describen otros procedimientos adecuados para elaborar fórmulas nutricionales, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6,365,218 (Borschel y col.), patente de EE.UU. n.º 6,589,576 (Borschel y col.), patente de EE.UU. n.º 6,306,908 (Carlson, y col.), solicitud de patente de EE. UU., n.º 20030118703 A1 (Nguyen, y col.).

## EXPERIMENTO

- El objetivo de este experimento es evaluar los cambios en la agudeza visual en animales alimentados con fórmulas para lactantes que comprenden DHA o DHA con luteína añadida. Dieciséis monos son alimentados con una de dos fórmulas para lactantes definidas durante sus primeras 12 semanas de vida. Una es una fórmula de control: Similac® Advance® Infant formula, disponible en Abbott Laboratories, Columbus Ohio, y la otra es una fórmula experimental que incluye Similac® Advance® Infant Formula como base, pero con carotenoides añadidos que comprenden luteína. Las fórmulas incluyen lo siguiente:

Nutriente	Fórmula de control	Fórmula experimental
DHA	50 µg/L	60 mg/L
Luteína	0 µg/L añadidos (18 µg/L inherentes)	117 µ/L
Zeaxantina	0 µg/L añadidos (4 µg/L inherentes)	36 µg/L
Zeaxantina/luteína	22%	31%

- La fórmula base (Similac® Advance® Infant formula) contiene agua, leche desnatada, lactosa, aceite de cártamo rico en oleico, aceite de soja, aceite de coco, concentrado de proteína de suero de leche; Aceite de *C. cohnii*, aceite de *M. alpina*, citrato de potasio, carbonato de calcio, ácido ascórbico, mono y diglicéridos, lecitina de soja, carragenano, cloruro de potasio, doruro de magnesio, doruro de sodio, sulfato ferroso, cloruro de colina, bitartrato de colina, taurina, m -inositol, acetato de d-alfa-tocoferol, L-carnitina, sulfato de zinc, niacinamida, pantotenato de calcio, riboflavina, palmitato de vitamina A, sulfato cúprico, hidrocloreuro de cloruro de tiamina, dorhidrato de piridoxina, betacaroteno, ácido fólico, sulfato de manganeso, filoquinona, biotina, selenato de sodio, vitamina D3, cianocobalamina y nucleótidos (5'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de citidina, 5'-monofosfato de guanosina disódica, 5'-monofosfato de uridina disódica).

- Los monos son aleatorizados para recibir las fórmulas experimentales (n = 8) o de control (n = 8) desde el nacimiento hasta las 12 semanas de vida. Los animales no reciben leche de sus madres. Los lactantes son separados de sus madres al nacer. Durante el ensayo, los monos son expuestos a la luz con la intensidad y las características espectrales de la luz solar durante 12 horas al día para simular el estrés oxidativo inducido por la luz que pueden experimentar los lactantes. Durante el ensayo, los monos son evaluados para varios parámetros, incluidas las concentraciones plasmáticas de luteína y el potencial evocado visual de barrido (PEV).

### Luteína plasmática

- Las concentraciones plasmáticas de luteína, licopeno y betacaroteno no son significativamente diferentes entre los monos alimentados con el control y las fórmulas experimentales al nacer (0 semanas de edad). Las concentraciones plasmáticas de luteína son significativamente más altas en los monos alimentados con la fórmula experimental que en los monos alimentados con la fórmula de control a las 4 (p <0,001), 8 (p <0,001) y 12 (p <0,001) semanas de edad. Asimismo, las concentraciones plasmáticas de licopeno son significativamente más elevadas en el grupo

experimental en comparación con el grupo control a las 4 ( $p < 0,001$ ), 8 ( $p < 0,001$ ) y 12 ( $p < 0,001$ ) semanas. Las concentraciones de betacaroteno en plasma son significativamente mayores en el grupo de la fórmula experimental que en el grupo de la fórmula de control a las 4 ( $p = 0,005$ ) y 8 ( $p = 0,010$ ), pero no a las 12 ( $p = 0,052$ ) semanas de edad.

5

### Agudeza visual

En los monos se evaluaron los cambios en la agudeza visual a las 4, 8 y 12 semanas de vida. La agudeza visual se mide mediante el potencial evocado visual (PEV) de barrido, un procedimiento bien conocido en la técnica para medir el potencial evocado visual en lactantes. La agudeza visual se mide mediante la determinación de la rejilla de alto contraste de menor frecuencia espacial que evoca una respuesta mensurable de la corteza visual. El PEV del área visual cortical primaria se registra usando electrodos de EEG de disco de plata pequeños situados en el cuero cabelludo con pasta de electrodo soluble en agua. Al lactante se le sostiene en el regazo de un experimentador mientras mira a un monitor de vídeo que muestra rejillas en blanco y negro que invierten la fase. Cuando resulte necesario, se dirigirá la atención del lactante al centro de la pantalla con pequeños juguetes colgantes. Durante cada "barrido", la frecuencia espacial de la rejilla se reducirá progresivamente desde por encima hasta debajo del umbral de agudeza del sujeto durante un período de grabación de varios segundos. La amplitud del segundo armónico de la respuesta PEV, que refleja la respuesta vinculada a la tasa de inversión del estímulo, se trazará como una función de la frecuencia espacial para definir el umbral de agudeza del sujeto (Neutinger M, Jeffrey BG: Visual development: neural basis and new assessment methods. J Pediatr 2003;143:S87-S95).

Las puntuaciones de los PEV del ensayo se resumen en el gráfico de la Fig. 1. Las puntuaciones más bajas de los PEV (logMAR) son indicativas de una mejor agudeza visual. Aunque las puntuaciones PEV disminuyeron (es decir, la agudeza visual mejoró) para todos los monos durante el período de prueba de 12 semanas, como se esperaba, las puntuaciones PEV a las 8 semanas fueron sorprendentemente más bajas en el grupo experimental (fórmula con luteína agregada + DHA) que en el grupo control (DHA sin fórmula con luteína añadida) (4 semanas,  $p = 0,412$ , etc.)

Los datos sugieren un desarrollo acelerado en monos lactantes alimentados con la fórmula experimental a las 8 semanas de vida, específicamente en la agudeza visual según las mediciones de los valores PEV. Para extrapolar los datos a los lactantes humanos, el desarrollo del ojo en monos a las edades de 4, 8 y 12 semanas corresponde al desarrollo del ojo en lactantes humanos a los 4, 8 y 12 meses, respectivamente. Por lo tanto, los datos sugieren que incluso en un lactante humano, la fórmula experimental mejoraría la agudeza visual entre los aproximadamente 4 y los aproximadamente 12 meses de vida.

### EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos representan realizaciones específicas dentro del alcance de la presente invención, cada una de las cuales se proporciona únicamente con fines de ilustración y no debe interpretarse como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones de la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique otra cosa.

#### Ejemplos 1.1-1.3

Los siguientes son ejemplos de fórmulas para lactantes de la presente invención listas para el consumo y basadas en la leche, que incluyen un procedimiento para usar y preparar las fórmulas. Los ingredientes de la fórmula para cada lote se enumeran en la tabla a continuación.

Ingrediente	Ejemplo 1,1		Ejemplo 1,2		Ejemplo 1,3	
	Cantidad	por	Cantidad	por	Cantidad	por
	454 kg		454 kg		454 kg	
Agua	CS		CS		CS	
Lactosa	27 kg		27 kg		27 kg	
Aceite que contiene ARA (un 40 % de ARA)	0,167 kg		0,167 kg		0,167 kg	
Aceite que contiene DHA (un	0,063 kg		0,095 kg		0,145 kg	

ES 2 682 074 T3

Ingrediente	Ejemplo 1,1		Ejemplo 1,2		Ejemplo 1,3	
	Cantidad 454 kg	por	Cantidad 454 kg	por	Cantidad 454 kg	por
40 % de DHA)						
Leche en polvo sin grasa	11,33 kg		11,33 kg		11,33 kg	
Aceite de cártamo rico en oleico	6,5 kg		6,5 kg		6,5 kg	
Mono y diglicéridos	0,162 kg		0,162 kg		0,162 kg	
Aceite de soja	5 kg		5 kg		5 kg	
Proteína de suero	2,8 kg		2,8 kg		2,8 kg	
Carbonato cálcico	0,211 kg		0,211 kg		0,211 kg	
Aceite de coco	4,6 kg		4,6 kg		4,6 kg	
Ácido cítrico	0,014 kg		0,014 kg		0,014 kg	
Citrato de potasio	0,245 kg		0,245 kg		0,245 kg	
Ácido ascórbico	178 g		178 g		178 g	
Lecitina	162 g		162 g		162 g	
Cloruro de magnesio	25 g		25 g		25 g	
Cloruro de potasio	88 g		88 g		88 g	
Sulfato ferroso	26 g		26 g		26 g	
Carragenano	136 g		136 g		136 g	
Cloruro de colina	25 g		25 g		25 g	
Premezcla de nucleótido y colina <sup>3</sup>	133 g		133 g		133 g	
Riboflavina	1 g		1 g		1 g	
L-carnitina	1,5 g		1,5 g		1,5 g	
Hidróxido de potasio	998 g		998 g		998 g	
Solución de luteína (activa al 5 %) <sup>4</sup>	0,882 g		1,323 g		1,764 g	
Premezcla vitamínica soluble en agua <sup>1</sup>	65 g		65 g		65 g	
Premezcla de vitaminas ADEK <sup>2</sup>	21 g		21 g		21 g	
Vitamina A	0,4 g		0,4 g		0,4 g	
Solución de betacaroteno (activa al 30 %)	0,0485 g		0,0485 g		0,0485 g	
Luteína total (µg/litro)	100		150		200	
DHA total (mg/litro)	50		75		115	
Relación - Luteína (µg): DHA (mg)	2		2		1,74	
<p>1. La premezcla contiene (por 65 g) 19,8 g de taurina, 14,4 g de inositol, 6,7 g de sulfato de zinc, 4,2 g de niacinamida, 2,6 g de pantotenato de calcio, 2,3 g de sulfato ferroso, 0,8 g de sulfato cúprico, 0,6 g de tiamina, 0,3 g de riboflavina, 0,26 g piridoxina, 0,1 g de ácido fólico, 0,07 g de sulfato de manganeso, 0,03 g de biotina, 0,025 g de selenato de sodio, 0,002 g de cianocobalamina</p>						

Ingrediente	Ejemplo 1,1		Ejemplo 1,2		Ejemplo 1,3	
	Cantidad	por	Cantidad	por	Cantidad	por
	454 kg		454 kg		454 kg	
2. La premezcla contiene (por cada 21 g) 4,0 g de alfa-tocoferol acetato, 0,8 g de palmitato de vitamina A, 0,05 g de filoquinona, 0,006 g de vitamina D3						
3. La premezcla contiene (por 133 g); 23 g de bitartrato de colina, 15 g de 5'-CMP, 11 g de 5'-GMP, 10 g de 5'-UMP, 6 g de 5'-AMP						
4. FloraGLO® Crystalline Lutein, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU.						

Las fórmulas ilustradas pueden prepararse preparando al menos tres suspensiones separadas que luego se mezclan entre sí, se tratan con calor, se estandarizan, se envasan y se esterilizan. Inicialmente, se prepara una suspensión de carbohidratos y minerales disolviendo lactosa en agua a 65-71 °C, seguido de la adición de cloruro de magnesio, citrato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de colina y ácido cítrico. La suspensión espesa resultante se mantiene con agitación a 55-65 °C durante no más de ocho horas hasta que se mezcle posteriormente con las otras suspensiones preparadas.

Se prepara una suspensión de proteína grasa combinando aceite de cártamo rico en oleico, aceite de soja y aceite de coco a 55-60 °C, seguido de la adición de la premezcla de vitaminas ADEK, mono y diglicéridos, lecitina, carragenina, vitamina A, aceite ARA y aceite de DHA. La proteína de suero y el carbonato de calcio se agregan a continuación. La suspensión de proteína-aceite resultante se mantiene bajo agitación moderada a 40-43 °C durante no más de dos horas hasta que se mezcla posteriormente con las otras suspensiones formadas.

La suspensión de carbohidratos y minerales se combina entonces con agua y leche descremada en polvo y se agita durante 10 minutos. La suspensión de proteína-aceite se agrega a continuación y la mezcla resultante se agita durante al menos 10 minutos. Luego se agregan luteína y betacaroteno a la mezcla y se agitan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla resultante se ajusta a 6,68-6,75 con hidróxido de potasio 1N.

Después de esperar durante un período no inferior a un minuto ni superior a dos horas, se calienta la mezcla resultante a 71-82 °C y se desairea al vacío, se emulsiona a través de un homogeneizador de una sola etapa a 6,2-7,6 MPa (900-1100 psig), y a continuación, se calienta a 99-110 °C, y luego se calienta nuevamente a 146 °C durante aproximadamente 5 segundos. La mezcla calentada se pasa a través de un enfriador instantáneo para reducir la temperatura a 99-110 °C y luego a través de un enfriador de placas para reducir aún más la temperatura a 71-76 °C. La mezcla enfriada se homogeneiza luego a 3900-4100/2,76-4,1 MPa (400-600 psig), y luego se mantiene a 74-80 °C durante 16 segundos, y a continuación se enfría a 1-7 °C. Se toman muestras para pruebas microbiológicas y analíticas. La mezcla se mantiene bajo agitación.

Se prepara por separado una solución de vitamina soluble en agua (WSV) y una solución de ácido ascórbico y se añaden a la suspensión mezclada procesada. La solución de vitamina se prepara añadiendo los siguientes ingredientes a 9,4 kg de agua con agitación: citrato de potasio, sulfato ferroso, premezcla de WSV, L-carnitina, riboflavina y la premezcla de nucleótido-colina. La solución de ácido ascórbico se prepara añadiendo citrato de potasio y ácido ascórbico a una cantidad suficiente de agua para disolver los ingredientes. Luego, se añaden las soluciones de vitamina y ácido ascórbico a la mezcla, y el pH de la mezcla se ajusta a 7-10 con solución de hidróxido de potasio al 45 %.

En base a los resultados analíticos de las pruebas de control de calidad, se le agrega al lote una cantidad adecuada de agua, con agitación para lograr los sólidos totales deseados. El pH del producto puede ajustarse para lograr una estabilidad óptima del producto. El producto terminado se coloca luego en recipientes adecuados y se somete a una esterilización terminal.

Las fórmulas resultantes se suministran a los lactantes como única fuente de nutrición durante los primeros 6 a 12 meses de vida para proporcionarle a cada lactante de 7 a 300 µg/kg/día de luteína. Las fórmulas proporcionan una mejor salud de la retina y desarrollo de la visión, tal como se describe en el presente documento.

#### Ejemplos 2.1-2.3

Los siguientes son ejemplos de fórmulas para lactantes en polvo a base de soja de la presente invención que

## ES 2 682 074 T3

incluyen un procedimiento para usar y preparar las fórmulas. Los ingredientes de la fórmula para cada lote se enumeran en la tabla a continuación.

INGREDIENTE	Ejemplo 2,1		Ejemplo 2,2		Ejemplo 2,3	
	Cantidad 454 kg	por	Cantidad 454 kg	por	Cantidad 454 kg	por
Aceite de cártamo rico en oleico	52,1 kg		52,1 kg		52,1 kg	
Aceite de coco	35,2 kg		35,2 kg		35,2 kg	
Aceite de soja	38,1 kg		38,1 kg		38,1 kg	
Aceite que contiene ARA (un 40 % de ARA)	1,3kg		1,3kg		1,3kg	
Aceite que contiene DHA (un 40 % de DHA)	0,381kg		0,762 kg		0,876 kg	
Premezcla vitamínica soluble en aceite	0,173kg		0,173kg		0,173kg	
Solución de betacaroteno (activa al 30 %)	0,0004 kg		0,0004 kg		0,0004 kg	
Palmitato de ascorbilo	0,162 kg		0,162 kg		0,162 kg	
Aislamiento de proteína de soja	66,1kg		66,1kg		66,1kg	
Jarabe de maíz	236,0kg		236,0kg		236,0kg	
Fosfato de calcio (di y tribásico)	8,0 kg		8,0 kg		8,0 kg	
Sulfato ferroso	0,138kg		0,138kg		0,138kg	
Solución de luteína (activa al 5,0%) <sup>1</sup>	7,06 g		10,5903 g		14,200 g	
Premezcla vitamínica soluble en agua con oligoelementos/taurina	0,65 kg		0,65 kg		0,65 kg	
Cloruro de colina	0,23 kg		0,23 kg		0,23 kg	
Yoduro de potasio	0,0005 kg		0,0005 kg		0,0005 kg	
Metionina	0,722 kg		0,722 kg		0,722 kg	
Ácido ascórbico	0,72 kg		0,72 kg		0,72 kg	
Hidróxido de potasio (solución al 45 %)	1,2 kg		1,2 kg		1,2 kg	
Cloruro de potasio	0,87 kg		0,87 kg		0,87 kg	
Cloruro de magnesio	0,4 kg		0,4 kg		0,4 kg	
Carnitina	0,05 kg		0,05 kg		0,05 kg	
Luteína total (µg/litro como alimentación)	100		150		200	
DHA total (mg/litro como alimentación)	50		100		115	
Relación - Luteína (µg): DHA (mg) como alimentación	2		2		1,74	
1. FloraGLO® Crystalline Lutein, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU.						

- 5 El primer paso en la preparación del polvo ilustrado es la preparación de la mezcla de aceites. El aceite de soja, aceite de coco y aceite de cártamo rico en oleico se combinan en un recipiente o tanque adecuado a 60-65 °C con agitación, se agregan ascorbil palmitato y tocoferoles mezclados al tanque, seguido de la premezcla de vitaminas solubles en aceite, todo con agitación. Se añaden betacaroteno (BASF, Mount Olive, New Jersey) y luteína (Kemin, Des Moines, Iowa) a la mezcla de aceites y se agita hasta que estén bien dispersados. Después, se añaden proteína de soja y metionina a la mezcla de aceites, y la mezcla resultante se agita y se mantiene a 54,0-60 °C hasta su uso posterior durante el proceso de fabricación.

A continuación, se prepara la suspensión de hidratos de carbono y minerales. Se añaden cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y yoduro de potasio a agua a 60-65 °C, seguido de fosfatos di- y tricálcicos, todo con agitación. A continuación, se agrega jarabe de maíz con agitación y la suspensión se mantiene a 54-60 °C hasta su uso posterior durante el proceso de fabricación.

5

La suspensión de hidratos de carbono y minerales se agrega a la mezcla de aceites. Se agrega agua adicional según sea necesario. Los aceites ARA y DHA se agregan a la mezcla. El pH de la mezcla resultante se ajusta a 6,75-6,85 mediante una solución de KOH. La mezcla ajustada se mantiene a 54-60 °C bajo agitación durante al menos 15 minutos.

10

A continuación, se calienta la mezcla resultante a 74-79 °C y se desairea al vacío, se emulsiona a través de un homogeneizador de una sola etapa a 0-2,76 Mpa, se pasa a través de un homogeneizador de dos etapas a 6,2-7,6 MPa y 2,1-3,4 MPa. La mezcla homogeneizada se mantiene a 73-79 °C durante 16 segundos y después se enfría a 1-7 °C. Se toman muestras para pruebas microbiológicas y analíticas. La mezcla se mantiene bajo agitación.

15

Se puede preparar una solución de carbonato de calcio para el uso en el ajuste del nivel de calcio de la mezcla si está fuera de las especificaciones.

20 Se prepara una solución madre de vitaminas que contiene una premezcla vitamínica soluble en agua con oligoelementos y taurina. El citrato de potasio y el sulfato ferroso se agregan al agua a 37-66 °C. La premezcla de vitaminas se agrega a continuación y la mezcla se agita. Se agregan cloruro de colina y carnitina y a continuación se agrega la cantidad requerida de esta mezcla de vitaminas al lote.

25 Se prepara una solución de ácido ascórbico y se agrega lentamente al lote con agitación durante al menos 10 minutos. El lote se precalienta a 74-79 °C. El lote se mantiene durante 5 segundos a 107-111 °C mediante inyección directa de vapor. El lote se enfría a continuación a 71-82 °C, antes de ser bombeado a un secador por aspersion y secado en un polvo fluido. El lote se envasa entonces en recipientes adecuados y se sella bajo un espacio vacío con menos del 2,0 % de oxígeno.

30 Los polvos ilustrados se reconstituyen con agua hasta una densidad calórica de 676 kcal/litro. Las fórmulas líquidas resultantes se suministran a los lactantes como única fuente de nutrición durante los primeros 6 a 12 meses de vida para proporcionar de 7 a 300 µg/kg/día de luteína. La fórmula proporciona una mejor salud de la retina y desarrollo de la visión como se describe en la presente memoria.

### 35 Ejemplos 3.1-3.3

Los siguientes son ejemplos de fórmulas para lactantes en polvo a base de leche de la presente invención que incluyen un procedimiento para usar y preparar la fórmula. Los ingredientes de la fórmula para cada lote se enumeran en la tabla a continuación.

40

Nombre del ingrediente	Ejemplo 3,1		Ejemplo 3,2		Ejemplo 3,3
	Cantidad 454kg	por	Cantidad 454kg	por	Cantidad por 454kg
Aceite de soja	35,8 kg		35,8 kg		35,8 kg
Aceite de coco	23,8 kg		23,8 kg		23,8 kg
Aceite MCT (triglicérido de cadena media)	32,1 kg		32,1 kg		32,1 kg
Aceite de cártamo rico en oleico	34,6 kg		34,6 kg		34,6 kg
Palmitato de ascorbilo	0,157 kg		0,157 kg		0,157 kg
Palmitato de vitamina A	0,002 kg		0,002 kg		0,002 kg
Premezcla de vitaminas ADEK <sup>1</sup>	0,192 kg		0,192 kg		0,192 kg
Tocoferoles mixtos	0,075 kg		0,075 kg		0,075 kg
Solución de luteína (activa al 20 %) <sup>2</sup>	7,060 g		10,590 g		13.714.200g

ES 2 682 074 T3

Nombre del ingrediente	Ejemplo 3,1		Ejemplo 3,2		Ejemplo 3,3
	Cantidad 454kg	por	Cantidad 454kg	por	Cantidad por 454kg
Concentrado de proteína de suero	32,7 kg		32,7 kg		32,7 kg
Carbonato cálcico	1,2 kg		1,2 kg		1,2 kg
Lactosa	54,5 kg		54,5 kg		54,5 kg
Sólidos de jarabe de maíz	117,1 kg		117,1 kg		117,1 kg
Cloruro de magnesio	0,724 kg		0,724 kg		0,724 kg
Citrato de potasio	2,8 kg		2,8 kg		2,8 kg
Cloruro sódico	0,39 kg		0,39 kg		0,39 kg
Citrato de sodio	0,001 kg		0,001 kg		0,001 kg
Leche en polvo sin grasa	116,9 kg		116,9 kg		116,9 kg
Fosfato de calcio tribásico	1,8 kg		1,8 kg		1,8 kg
Aceite que contiene ARA (un 40 % de ARA)	1,3 kg		1,3 kg		1,3 kg
Aceite que contiene DHA (un 40 % de DHA)	0,43 kg		0,65 kg		1,00 kg
Ácido ascórbico	1,29 kg		1,29 kg		1,29 kg
Solución 1N de hidróxido de potasio	9,8 kg		9,8 kg		9,8 kg
Sulfato ferroso	0,168 kg		0,168 kg		0,168 kg
Carnitina	0,136 kg		0,136 kg		0,136 kg
Cloruro de colina	0,182 kg		0,182 kg		0,182 kg
Premezcla de vitaminas y oligoelementos <sup>2</sup>	0,825 kg		0,825 kg		0,825 kg
Inositol	0,734 kg		0,734 kg		0,734 kg
Premezcla de nucleótido y bitartrato de colina <sup>3</sup>	1,1 kg		1,1 kg		1,1 kg
Luteína total (µg/litro como alimentación)	100		150		200
DHA total (mg/litro como alimentación)	50		75		115
Relación - Luteína (µg): DHA (mg) como alimentación			2		1,74
<p>1. La premezcla proporciona 71 g de acetato de d-alfa-tocoferol, 7,29 g de palmitato de vitamina A, 0,422 g de filoquinona y 0,051 g de vitamina D3 para el producto.</p> <p>2. La premezcla proporciona 252 g de taurina, 183 g de inositol, 84,5 g de sulfato de zinc, 53,8 g de niacinamida, 32,6 g de pantotenato de calcio, 29 g de sulfato ferroso, 10,1 g de sulfato cúprico, 8,4 g de tiamina, 3,7 g de riboflavina, 3,4 g de piridoxina (HCl), 1,1 g de ácido fólico, 1,0 g de sulfato de manganeso, 0,3 g de biotina, 0,2 g de selenato de sodio y 0,03 g de cianocobalamina para el producto.</p> <p>3. La premezcla proporciona 188 g de bitartrato de colina, 118 g de 5'-monofosfato de citidina, 92 g de 5'-monofosfato de guanosina disódica, 80 g de 5'-monofosfato de uridina disódica y</p>					

Nombre del ingrediente	Ejemplo 3,1		Ejemplo 3,2		Ejemplo 3,3
	Cantidad 454kg	por	Cantidad 454kg	por	Cantidad por 454kg
51 g de 5'-monofosfato de adenosina para el producto.					
4. FloraGLO® Crystalline Lutein, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU.					

Esta fórmula en polvo se fabrica preparando al menos dos suspensiones que luego se mezclan, se tratan con calor, se estandarizan, se secan por pulverización y se envasan. Inicialmente, se prepara una suspensión de carbohidratos y minerales (45-50 % de sólidos) mediante la disolución de lactosa en agua a 66-76 °C. Luego se agregan sólidos de jarabe de maíz y se permite que se disuelvan, seguido de la adición de cloruro de magnesio, citrato de potasio, cloruro de sodio, cloruro de colina y citrato de sodio, todo con agitación. La suspensión de carbohidrato-mineral resultante se mantiene a 54-60 °C bajo agitación hasta su uso posterior durante el proceso de fabricación.

Se prepara una suspensión de proteína y grasa combinando aceite de cártamo rico en oleico, aceite de coco, aceite de soja y aceite MCT a 40,5-49 °C, seguido de palmitato de ascorbilo, tocoferoles mixtos, palmitato de vitamina A y la premezcla de vitaminas ADEK, todo con agitación, la luteína (Kemin, Des Moines, Iowa) se agrega a continuación con agitación. Luego se agrega un concentrado de proteína de suero de leche a la suspensión, seguido de carbonato de calcio y fosfato de calcio tribásico, todo con agitación. La suspensión de proteína y grasa terminada se mantiene bajo agitación moderada a 54-60 °C durante no más de doce horas hasta que se mezcle con las otras suspensiones preparadas.

La suspensión de carbohidratos y minerales se transfiere a un tanque en el que se agrega una cantidad suficiente de agua para crear una suspensión de mezcla final con aproximadamente un 50 % de sólidos. Luego se agrega leche descremada en polvo a la mezcla y se deja solubilizar. La suspensión de proteína y grasa se agrega a continuación toda la suspensión mezclada se deja en agitación durante al menos 15 minutos. La mezcla resultante se mantiene a 60-65 °C. El pH de la mezcla se ajusta a 6,7-6,9 con KOH 1N.

Después de esperar durante un período período no inferior a un minuto ni superior a dos horas, se calienta la mezcla resultante a 71-79 °C, se emulsiona a 2,75-4,1 Mpa y luego se calienta a 115-127 °C durante aproximadamente 5 segundos mediante inyección directa de vapor. La emulsión calentada se enfría después de forma súbita a 87-99 °C, y se homogeneiza a 9,7-11,0/2,75-4,1 MPa. La suspensión homogeneizada se enfría luego a 1,6-7,2 °C. Se toman muestras para pruebas microbiológicas y analíticas. La mezcla se mantiene bajo agitación.

Se prepara una solución de vitaminas y oligoelementos añadiendo los siguientes ingredientes a la cantidad requerida de agua, bajo agitación: citrato de potasio, sulfato ferroso, carnitina, vitamina y premezcla de oligoelementos, inositol y premezcla de nucleótidos y bitartrato de colina. A continuación, se agrega la solución de vitaminas y oligoelementos a la suspensión homogeneizada bajo agitación.

Se prepara una solución de ácido ascórbico agregando citrato de potasio y ácido ascórbico al agua con agitación, y luego se añade la mezcla acuosa a la suspensión homogeneizada bajo agitación.

El producto se precalienta a 65,5-77 °C. El producto se mantiene a 82-90,5 °C durante 5 segundos antes de enfriarlo de forma súbita a 71-82°C y bombearlo al secador por aspersion. El producto se seca por pulverización para producir un polvo deseado de flujo libre. El polvo resultante se envasa bajo nitrógeno para maximizar la estabilidad y el sabor del producto.

Los polvos ilustrados se reconstituyen con agua hasta una densidad calórica de 676 kcal/litro. Las fórmulas resultantes se suministran a los lactantes como única fuente de nutrición durante los primeros 6 a 12 meses de vida para proporcionar de 7 a 300 µg/kg/día de luteína. La fórmula proporciona una mejor salud de la retina y desarrollo de la visión, tal como se describe en el presente documento.

#### Ejemplos 4.1-4.3

Los siguientes son ejemplos de líquidos concentrados fortificadores de leche humana de la presente invención, que incluyen un procedimiento para usar y preparar la fórmula. Los ingredientes de la fórmula para cada lote se enumeran en la tabla siguiente.

ES 2 682 074 T3

Nombre del ingrediente	Ejemplo 4,1		Ejemplo 4,2		Ejemplo 4,3 -	
	Gramos	por kg	Gramos	por kg	Gramos	por kg
Sacarosa	125,5		125,5		125,5	
Aislado de proteína de leche	64,6		64,6		64,6	
Aceite de coco	30,2		30,2		30,2	
Concentrado de proteína de suero	24,4		24,4		24,4	
Aceite MCT	21,9		21,9		21,9	
Aceite de soja	21,9		21,9		21,9	
Fosfato tricálcico	14,4		14,4		14,4	
Cloruro potásico	5,18		5,18		5,18	
Carbonato cálcico	3,44		3,44		3,44	
Fosfato de magnesio	3,05		3,05		3,05	
Citrato de potasio	1,32		1,32		1,32	
Aceite de DHA (ácido docosahexaenoico)	0,2		0,2		0,2	
Lecitina de soja	0,756		0,756		0,756	
Aceite de ARA (ácido araquidónico)	0,729		0,729		0,729	
Fosfato dipotásico	0,596		0,596		0,596	
Fosfato monopotásico	0,466		0,466		0,466	
Vitamina E	0,357		0,357		0,357	
Cloruro sódico	0,170		0,170		0,170	
Solución de KOH al 5 %	C.S.		C.S.		C.S.	
Luteína (de una solución al 20 %) <sup>1</sup>	0,00018		0,00064		0,00091	
m-Inositol	0,0698		0,0698		0,0698	
Ácido ascórbico	0,913		0,913		0,913	
Taurina	0,0663		0,0663		0,0663	
Niacinamida	0,0582		0,0582		0,0582	
Vitamina A	0,0494		0,0494		0,0494	
Sulfato de cinc	0,0461		0,0461		0,0461	
Pantotenato de calcio	0,0286		0,0286		0,0286	
Sulfato ferroso	0,0136		0,0136		0,0136	
Sulfato cúprico	0,00836		0,00836		0,00836	
Riboflavina	0,00763		0,00763		0,00763	
Clorhidrato de cloruro de tiamina	0,00507		0,00507		0,00507	
Clorhidrato de piridoxina	0,00459		0,00459		0,00459	
Ácido fólico	0,000778		0,000778		0,000778	
Sulfato de manganeso	0,000573		0,000573		0,000573	
Biotina	0,000507		0,000507		0,000507	

Nombre del ingrediente	Ejemplo 4,1	Ejemplo 4,2	Ejemplo 4,3 -
	Gramos por kg	Gramos por kg	Gramos por kg
Vitamina K	0,000835	0,000835	0,000835
Vitamina D3	0,000235	0,000235	0,000235
Seleniato de sodio	0,0000491	0,0000491	0,0000491
Yoduro de potasio	0,0000105	0,0000105	0,0000105
Cianocobalamina	0,0000103	0,0000103	0,0000103
Luteína total (µg/litro como alimentación)	200	700	1000
DHA total (mg/litro como alimentación)	200	200	200
Relación - Luteína (µg): DHA (mg) como alimentación	1,5	3,2	4,5
1. FloraGLO® Crystalline Lutein, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EE. UU.			

Los ingredientes enumerados en la tabla anterior se combinan y procesan para formar una realización de concentrados fortificadores de leche humana de la presente invención. A continuación, se describe un procedimiento para preparar una realización de este tipo.

5

Se prepara una mezcla intermedia inicial calentando a 32-37 °C las cantidades especificadas de aceite de coco, aceite MCT, aceite de soja, aceite DHA y aceite AA, todo con agitación. Se agrega un emulsionante de lecitina de soja con agitación a la mezcla calentada y se deja que se disuelva. Las vitaminas A, D y K, la Vitamina E natural y la luteína se agregan a continuación con agitación a la mezcla en desarrollo. El aislado de proteína de leche (25,8 kg) y las cantidades especificadas de fosfato tricálcico ultramicronizado y carbonato de calcio se agregan a la mezcla. La mezcla intermedia resultante se mantiene a 26-48 °C bajo agitación moderada durante un período de tiempo que no exceda las seis horas antes de ser añadida a la mezcla de proteína acuosa que se describe a continuación.

10

Después se prepara una mezcla de proteína acuosa calentando 573 kg de agua de ingrediente a 48-60 °C y luego se agrega a la misma el aislado de proteína de leche (38,8 kg) con agitación y la cantidad especificada del concentrado de proteína de suero. A continuación, y con agitación, se agrega la mezcla intermedia completa descrita anteriormente a la mezcla de proteína acuosa. Entonces, se añaden los siguientes ingredientes a la mezcla resultante en el siguiente orden: citrato de potasio, fosfato dipotásico, fosfato monopotásico, fosfato de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, yoduro de potasio y sacarosa. Después de no menos de cinco minutos, el pH de la mezcla se ajusta a 6,60-6,80 mediante una solución de KOH 1N, y luego se mantiene a 51-60 °C, durante un período de tiempo que no exceda las dos horas antes del procesamiento posterior.

15

20

La mezcla ajustada al pH se homogeneiza a continuación mediante uno o más homogeneizadores en línea a presiones de 6,9-28 MPa (1000-4000 psig) con o sin una segunda etapa de homogeneización a 0,7-3,4 MPa (100-500 psig) seguido de un tratamiento térmico mediante un proceso HTST (tiempo corto a alta temperatura, 74 °C durante 16 segundos) o UHTST (tiempo corto a temperatura ultra alta, 132-154 °C durante 5-15 segundos). La elección de UHTST o HTST se suele realizar en base a una revisión de la carga biológica de cada uno de los ingredientes en la formulación. Después del tratamiento térmico correspondiente, se enfría el lote en un enfriador de placas a 1,0-5,0 °C y luego se transfiere a un tanque de almacenamiento refrigerado, donde se somete a pruebas analíticas y luego se estandariza a las especificaciones del producto terminado, que incluye la adición de una solución de ácido ascórbico y una solución de vitaminas y oligoelementos soluble en agua, todo ello se prepara por separado antes de agregarlo al lote refrigerado descrito anteriormente.

25

30

La solución de ácido ascórbico se prepara añadiendo la cantidad especificada de ácido ascórbico a 11,1 kg de una solución de KOH 1N con agitación. La solución de vitaminas y oligoelementos soluble en agua se prepara calentando 25,2 kg de agua de ingrediente a 37 °C-48 °C. Las vitaminas y oligoelementos solubles en agua se agregan al agua como una premezcla que contiene m-inositol, taurina, niacinamida, sulfato de zinc, pantotenato de calcio, sulfato ferroso, sulfato cúprico, riboflavina, hidrocloreuro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, sulfato de manganeso, biotina, selenato de sodio y cianocobalamina. Como se indicó anteriormente, ambas soluciones se agregan al lote refrigerado, todo con agitación. Como parte de la estandarización de lotes, la cantidad

35

40

adecuada de agua de dilución de ingredientes se agrega al lote para un nivel de sólidos totales objetivo del 31 %, y el pH se ajusta a 7,1 con una solución de KOH 1N. El lote se incorpora en recipientes de tamaño adecuado que contienen 5 ml de producto.

- 5 Los concentrados fortificadores de leche humana ilustrados se combinan con leche humana (5 ml de concentrado con 20-25 ml de leche humana). La leche humana fortificada se administra después a los lactantes prematuros para proporcionar 7-300 µg/kg/día de luteína. La fórmula proporciona una salud de la retina y desarrollo de la visión mejorados, tal como se describe en la presente memoria.

#### 10 Ejemplos 5.1-5.3

Este ejemplo ilustra una realización de la fórmula para lactantes prematuros de la presente invención lista para el consumo. Esta fórmula es similar a Similac® Special Care® Advance® con fórmula Iron Premature Infant, una fórmula para lactantes prematuros disponible en Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, excepto por las 15 concentraciones de luteína incrementadas y las consiguientes relaciones entre la luteína y el ácido docosahexaenoico.

- La fórmula para lactantes prematuros incluye leche descremada, sólidos de jarabe de maíz, lactosa, triglicéridos de cadena media, concentrado de proteína de suero, aceite de soja, aceite de coco, aceite de *C. cohnii* (fuente de ácido 20 docosahexaenoico), aceite de *M. alpina* (fuente de ácido araquidónico), fosfato de calcio, carbonato de calcio, citrato de potasio, ácido ascórbico, cloruro de magnesio, lecitina de soja, mono y diglicéridos, m-inositol, citrato de sodio, carragenano, sulfato ferroso, bitartrato de colina, taurina, cloruro de colina, niacinamida, acetato de d-alfa-tocoferol, L-carnitina, sulfato de zinc, cloruro de potasio, fosfato de potasio dibásico, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, palmitato de vitamina A, riboflavina, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, 25 betacaroteno, sulfato de manganeso, biotina, filoquinona, sodio selenato, vitamina D3, cianocobalamina y nucleótidos (5'-monofosfato de citidina, 5'-monofosfato de guanosina disódica, 5'-monofosfato de uridina disódica, 5'-monofosfato de adenosina).

- Los ingredientes mencionados anteriormente se formulan juntos mediante procedimientos convencionales para 30 proporcionar el siguiente perfil nutricional:

Nutrientes	Ejemplo 5,1	Ejemplo 5,2	Ejemplo 5.3
	Cantidad por 100 kcal (o 123 ml)	Cantidad por 100 kcal (o 123 ml)	Cantidad por 100 kcal (o 123 ml)
Proteína (de leche descremada, concentrado de proteína de suero)	3,00 g	3,00 g	3,00 g
Grasa (de una mezcla 50:30:18.3 de aceite MCT, aceite de soja y aceites de coco; ----=mg de DHA, ----mg de ARA; 700 mg de ácido linoleico)	5,43 g	5,43 g	5,43 g
Carbohidratos (fuente - mezcla 50:50 de sólidos de jarabe de maíz, lactosa)	10,3 g	10,3 g	10,3 g
Luteína	18,4 µg	37 µg	9141 µg
Vitamina A	1250 UI	1250 UI	1250 UI
Vitamina D	150 UI	150 UI	150 UI
Vitamina E	4,0 UI	4,0 UI	4,0 UI
Vitamina K	12 µg	12 µg	12 µg
Tiamina	250 µg	250 µg	250 µg
Riboflavina	620 µg	620 µg	620 µg
Vitamina B6	250 µg	250 µg	250 µg
Vitamina B12	0,55 µg	0,55 µg	0,55 µg

Nutrientes	Ejemplo 5,1		Ejemplo 5,2		Ejemplo 5.3	
	Cantidad 100 kcal 123 ml)	por (o	Cantidad 100 kcal 123 ml)	por (o	Cantidad 100 kcal 123 ml)	por (o
Niacina	5000 µg		5000 µg		5000 µg	
Ácido fólico	37 µg		37 µg		37 µg	
Ácido pantoténico	1900 µg		1900 µg		1900 µg	
Biotina	37,0 µg		37,0 µg		37,0 µg	
Ácido ascórbico	37 mg		37 mg		37 mg	
Colina	10 mg		10 mg		10 mg	
Inositol	40,0 mg		40,0 mg		40,0 mg	
Calcio	180 mg (9,0 mEq)		180 mg (9,0 mEq)		180 mg (9,0 mEq)	
Fósforo	100 mg		100 mg		100 mg	
Magnesio	12,0 mg		12,0 mg		12,0 mg	
Hierro	1,8 mg		1,8 mg		1,8 mg	
Zinc	1,50 µg		1,50 µg		1,50 µg	
Manganeso	12 µg		12 µg		12 µg	
Cobre	250 µg		250 µg		250 µg	
Yodo	6 µg		6 µg		6 µg	
Selenio	1,8 µg		1,8 µg		1,8 µg	
Sodio	43 mg (1,9 mEq)		43 mg (1,9 mEq)		43 mg (1,9 mEq)	
Potasio	129 mg (3,3 mEq)		129 mg (3,3 mEq)		129 mg (3,3 mEq)	
Cloruro	81 mg (2,3 mEq)		81 mg (2,3 mEq)		81 mg (2,3 mEq)	
Luteína total (µg/litro como alimentación)	150		300		1150	
DHA total (mg/litro como alimentación)	112		112		115	
Relación - Luteína (µg): DHA (mg) como alimentación	1,3:1		3:1		10:1	

Las fórmulas ilustradas, listas para el consumo (densidad calórica de 812 kcal/litro) se administran a lactantes prematuros para proporcionar de 7 a 300 µg/kg de luteína al día. La fórmula administrada mejora la salud ocular tal como se describe en el presente documento, y es especialmente conveniente cuando se aplica a lactantes prematuros para reducir el riesgo de retinopatía del prematuro y ayuda a proteger los ojos de la luz natural o artificial, especialmente las luces biliares.

## EXPERIMENTO

- 10 Se realizó un estudio para comparar las concentraciones plasmáticas de luteína en lactantes amamantados con concentraciones plasmáticas de luteína en lactantes alimentados según la fórmula. Estos últimos recibieron una de tres fórmulas definidas por concentraciones de luteína de 32,6 µg/litro (L1), 52,6 µg/litro (L2), o 14,6 µg/litro (CTRL). Los grupos de estudio y las concentraciones de luteína en plasma resultantes se resumen en la siguiente tabla.

Grupo de alimentación	Luteína plasmática (µg/dL):	
	Día 1 del estudio	Día 2 del estudio
Control (CTRL) - sin luteína agregada Luteína total inherente 14,6 µg/litro de luteína)	1,37 ± 0,29 <sup>a</sup>	2,17 ± 0,12 <sup>a</sup>
	(0,40-5,10)	(1,16-3,25)
	20	18
Fórmula L1	0,78 ± 0,09 <sup>a</sup>	2,21 ± 0,16 <sup>a</sup>
Luteína agregada aproximadamente 18 µg/litro Luteína inherente aproximadamente 14,6 µg/litro	(0,27-2,09)	(0,20-3,61)
	24	22
Luteína total 32,6 µg/L		
Fórmula L2	0,97 ± 0,13 <sup>a</sup>	3,25 ± 0,26 <sup>p</sup>
Luteína agregada aproximadamente 38 µg/litro Luteína inherente aproximadamente 14,6 µg/litro	(0,20-2,31)	(0,60-4,70)
	21	19
Luteína total 52,6 µg/L		
Leche humana (HM) 6,5-107,8 µg/litro de luteína	6,53 ± 0,54 <sup>p</sup>	5,88 ± 0,77 <sup>c</sup>
	(1,69-14,12)	(0,49-20,09)
	24	26
*Los valores se presentan como media ± SEM, los valores n (intervalo) en una columna con superíndices sin una letra común son diferentes (p <0,05). Véase el texto para los valores p reales. Las comparaciones estadísticas entre los grupos de fórmulas se realizan mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Las comparaciones entre los grupos de fórmula y el grupo de leche humana se realizan mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.		

- Las concentraciones plasmáticas de luteína (en el día 56 del estudio) se utilizan como la variable primaria en el estudio. La comparación primaria es la diferencia en las concentraciones plasmáticas de luteína entre los grupos de fórmula L2 y CTRL. Las comparaciones secundarias incluyeron diferencias en las concentraciones de luteína en plasma entre los grupos de fórmula (CTRL, L1, L2) y diferencias entre los grupos de fórmula y el grupo de leche humana. Las concentraciones plasmáticas de luteína en el día 56 de un total de 85 lactantes (CTRL, n = 18; L1, n = 22; L2, n = 19; HM, n = 26) se utilizan en estos análisis y los resultados se muestran como media ± SEM en la siguiente tabla.
- 10 Los lactantes en el grupo de fórmula L2 tienen concentraciones plasmáticas de luteína significativamente más altas (p <0,05) que los lactantes en los grupos de fórmula L1 y CTRL. La luteína plasmática no es diferente entre los grupos de fórmula L1 y CTRL. El grupo de la leche humana tiene una mayor concentración plasmática de luteína que los grupos de fórmula CTRL (p <0,0001), L1 (p <0,0001) y L2 (p = 0,0052). La concentración plasmática de luteína se correlaciona significativamente con la ingesta de luteína (r = 0,436, p = 0,0014). La ingesta de luteína y la respuesta plasmática del estudio también se resumen en la Fig. 1.

Los datos del estudio muestran que la luteína de la fórmula para lactantes, sorprendentemente, está menos biodisponible que la luteína de la leche humana (ver Fig. 1). Como tal, para que una fórmula para lactantes produzca concentraciones plasmáticas de luteína en lactantes similares a las producidas por la alimentación con leche humana, debe formularse una fórmula para lactantes para que contenga al menos 50 µg/litro, preferentemente de 100 µg/litro a 200 µg/litro.

**REIVINDICACIONES**

1. Una fórmula para lactantes lista para el consumo que comprende grasa, proteína, carbohidratos, 5 vitaminas, y minerales, al menos 50 µg/litro de luteína, y de 72 a 360 mg/litro de ácido docosahexaenoico, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 1:2 a 10:1 y la fórmula no contiene fosfolípidos del huevo.
2. La fórmula para lactantes de la reivindicación 1, donde la composición comprende de 50 a 10 1150 µg/litro de luteína.
3. La fórmula para lactantes de la reivindicación 1, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 1,5:1 a 10:1.
- 15 4. La fórmula para lactantes de la reivindicación 1, donde la relación de peso de luteína (µg) respecto al ácido docosahexaenoico (mg) es de 2:1 a 5:1.
5. La fórmula para lactantes de la reivindicación 1, donde la fórmula tiene una densidad calórica de 676 a 1014 kcal/litro (20 a 30 kcal/onza líquida).
- 20 6. Una fórmula para lactantes de la reivindicación 1 para reducir el riesgo de retinopatía del prematuro en lactantes prematuros, mediante administración a un lactante prematuro que lo necesite con el fin de proporcionarle al lactante de 7 a 300 µg/kg/día de luteína.
- 25 7. Una fórmula para lactantes de la reivindicación 1 para reducir el riesgo de retinopatía del prematuro en lactantes prematuros, mediante administración a un lactante prematuro que lo necesite con el fin de proporcionarle al lactante de 14 a 220 µg/kg/día de luteína.
- 30 8. Una fórmula para lactantes según la reivindicación 1 para promover la salud retiniana y el desarrollo de la visión en lactantes, mediante administración a un lactante prematuro que lo necesite con el fin de proporcionarle al lactante de 7 a 300 µg/kg/día de luteína.

Figura 1

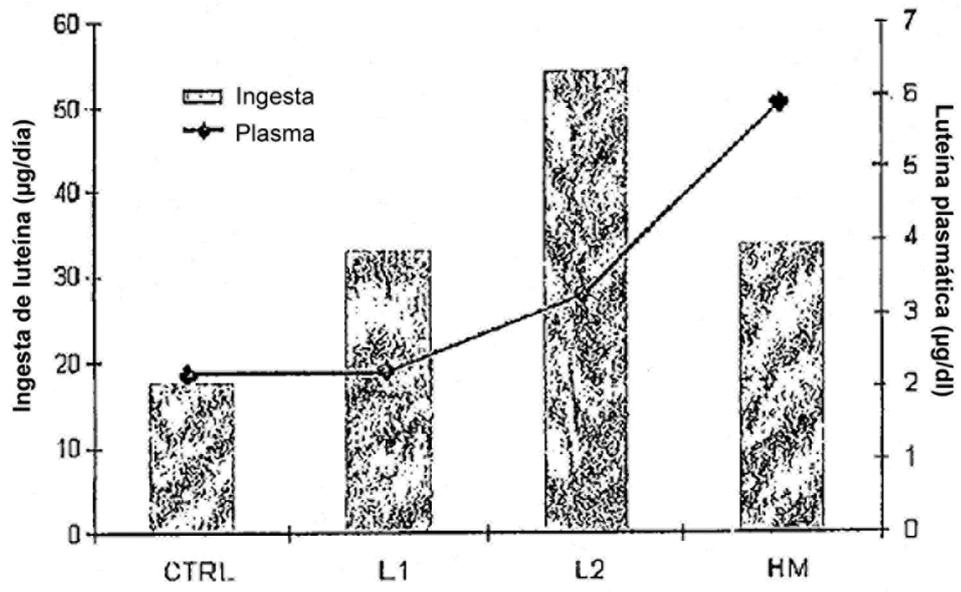


Figura 2

