(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 682 285**

(51) Int. Cl.:

A23L 33/135 (2006.01)
A23L 33/18 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 38/01 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013** **PCT/US2013/042133**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013** **WO13191845**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013** **E 13725886 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018** **EP 2863761**

(54) Título: **Manejo dietético de la enfermedad celíaca y la alergia alimentaria**

(30) Prioridad:

20.06.2012 US 201213528818

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2018

(73) Titular/es:

MJN U.S. HOLDINGS LLC (100.0%)
225 North Canal Street, 25th Floor
Chicago, Illinois 60606, US

(72) Inventor/es:

TANBONLIONG, GRETCHEN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 682 285 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

Manejo dietético de la enfermedad celíaca y la alergia alimentaria

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a métodos y composiciones para el manejo dietético de la enfermedad celíaca y de la alergia alimentaria en un sujeto humano mediante administración enteral de al menos un componente de proteína hidrolizada y un componente probiótico que comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG. La divulgación se refiere además a composiciones nutricionales, tales como fórmulas para lactantes o suplementos nutricionales, que comprenden el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG junto con al menos un componente de proteína extensamente hidrolizada para manejar, mejorar o aliviar los síntomas de la enfermedad celíaca y/o alergia a la proteína de la leche y para promover el crecimiento y desarrollo intestinal saludable en un sujeto.

Antecedentes de la técnica

La enfermedad celíaca ("CD") es un trastorno intestinal mediado por autoinmunidad que afecta a individuos genéticamente predispuestos cuando ingieren prolaminas presentes en trigo (gliadina), centeno (secalina), cebada (hordeína) o cualquier variedad mestiza de los mismos. (Rizello et al., Appl Environ Microbiol. 2007 Jul;73(14):4499-4507). En pacientes con enfermedad celíaca, la ingestión de una prolamina a menudo induce síntomas intestinales graves e inflige daño en la mucosa del intestino delgado porque los pacientes carecen de tolerancia oral al gluten de trigo y/o a las prolaminas relacionadas. Por ejemplo, en la mayoría de los pacientes con CD, la ingestión de gluten conduce a la activación de una respuesta inmune adaptativa dominada por citocinas proinflamatorias Th1 y una respuesta inmune innata mediada por interleucina-15 (IL-15). (Nadal et al., J Med Microbiol. 2007 Dec; 56(Pt 12):1669-74). En su fase activa, la enfermedad celíaca también puede alterar la permeabilidad epitelial y la integridad de la unión estrecha, lo que permite que los antígenos accedan a la submucosa.

La enfermedad celíaca es uno de los trastornos alimentarios más comunes en los países occidentales, y se estima que el 1-3% de las poblaciones europeas y estadounidenses se ven afectadas. La enfermedad se puede manifestar a cualquier edad y puede presentar una variedad de características clínicas. En general, sin embargo, se presenta en la primera infancia a través de la atrofia de las vellosidades del intestino delgado y signos de malabsorción, lo que puede dar como resultado un retraso del crecimiento y/o desnutrición severa en niños y/o lactantes.

La aparición temprana de CD se ha atribuido a varias causas genéticas y ambientales. Sin embargo, en la actualidad, el único tratamiento efectivo para la enfermedad es una estricta dieta libre de gluten para toda la vida. (Lindfors et al., Clin Exp Immunol. 2008 Jun; 152(3):552-558).

The Codex Alimentarius Commission of the World Health Organization and the Food and Agriculture Organization de las Naciones Unidas distinguen los alimentos sin gluten como aquellos compuestos por ingredientes con un nivel de gluten <20 ppm o aquellos que se han vuelto sin gluten con un nivel de gluten de <200 ppm. (Rizello et al., Appl. Environ. Microbiol. 2007 Jul; 73(14):4499-4507). Para lograr el estado "libre de gluten", el gluten en los alimentos se puede desintoxicar después de la ingestión en el tracto gastrointestinal, o se puede hidrolizar antes de la ingestión durante el procesamiento de los alimentos. (Lindfors et al.).

Estudios previos han sugerido que el uso de bacterias probióticas en la fermentación de masa fermentada puede inducir la hidrólisis de gluten durante el procesamiento de alimentos y, de este modo, ser beneficioso en el proceso de proporcionar alimentos sin gluten para pacientes con enfermedad celiaca. (Lindfors et al.). De hecho, la fabricación de panes y pastas de trigo y centeno con harinas hechas tolerables para pacientes con CD usando procedimientos de fermentación de masa fermentada seleccionados puede disminuir la toxicidad de ciertos epítopos, pero la concentración de gluten en estos alimentos generalmente permanece por encima de 6,000 ppm. (Rizello et al.).

También se han realizado esfuerzos recientes para desarrollar trigo que esté libre de epítopos de la enfermedad celíaca. *Id.* Sin embargo, el desarrollo de variedades de trigo que están libres de secuencias polipeptídicas tóxicas se considera improbable debido al alto grado de homología de secuencia existente entre los miembros de la familia de las proteínas de los cereales porque los cereales, como el trigo, son hexaploides. *Id*. De acuerdo con lo anterior, se justifican nuevas opciones de tratamiento. El documento WO 2007/108763 describe un método para promover el desarrollo intestinal saludable en un lactante que padece la enfermedad celíaca con *Lactobacillus rhamnosus*, el documento EP 0 904 784 describe un método para promover el desarrollo intestinal saludable en un lactante que incluye opcionalmente enfermedad celíaca, que comprende la etapa de: administrar al lactante opcionalmente probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG e hidrolizados de proteínas, todos para ser seleccionados de largas listas.

Además, aunque los pacientes con CD se adhieren a una dieta estricta sin gluten, es posible que los pacientes con CD aún puedan desarrollar alergias alimentarias adicionales. Por ejemplo, actualmente se permite el consumo de lácteos como parte de la dieta sin gluten de por vida. Sin embargo, a medida que el intestino de un paciente con CD se daña progresivamente debido a los efectos de la enfermedad, se puede desarrollar un cierto grado de intolerancia a la lactosa en algunos pacientes. Además, algunos pacientes con CD desarrollan alergia alimentaria, como la alergia a la leche de vaca.

La alergia alimentaria es un síndrome clínico mediado inmunológicamente que puede desarrollarse después de la ingestión de un producto dietético. La reacción adversa que acompaña a una alergia alimentaria es a menudo una reacción mediada por inmunoglobulina E (IgE) inmediata, también conocida como alergia a proteínas alimentarias. (Host, A., et al., Dietary Products Used in Infants for Treatment and Prevention of Food Allergy, Arch. Dis. Child 81:80-84 (1999)). Los síntomas de la alergia a las proteínas alimentarias incluyen angioedema, urticaria, eczema, asma, rinitis, conjuntivitis, vómitos y/o anafilaxia.

La alergia a la leche de vaca es la alergia a las proteínas alimentarias más común en los niños pequeños y ocurre en aproximadamente 2% a 3% de todos los lactantes. (Sampson, H. A., Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and Clinical Disorders, J Allergy Clin Immunol. 103:717-728 (1999)). La proteína de la leche de vaca utilizada en la mayoría de las fórmulas para lactantes se considera una proteína extraña. Cuando los lactantes están expuestos a leche no humana, pueden desarrollar anticuerpos contra la proteína extraña. La investigación ha demostrado que los alérgenos alimentarios importantes que se encuentran tanto en las fórmulas de leche como de soja son estables a la digestión en el estómago durante 60 minutos (en comparación con la proteína de la leche humana que se digiere en el estómago en 15 minutos). Las proteínas extrañas pasan a través del estómago y alcanzan los intestinos intactos, donde obtienen acceso y pueden causar sensibilización. El sistema inmune del lactante luego "ataca" a las proteínas extrañas, lo que produce síntomas de una reacción alérgica.

Una posible explicación de la prevalencia de alergias a proteínas entre los lactantes es que la proteína de leche de vaca intacta es el alérgeno alimentario más temprano y más común al que están expuestos los lactantes.

De acuerdo con lo anterior, existe la necesidad de composiciones nutricionales, tales como fórmulas para lactantes, que sean bien toleradas por pacientes que padecen enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria, tales como alergia a la leche de vaca, que minimice la inclusión de epítopos que desencadenan inmunidad.

Divulgación de la invención

En resumen, por lo tanto, la presente divulgación se refiere a métodos y composiciones para el manejo dietético de la enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria, tales como alergia a proteínas de leche de vaca, mediante la administración de una composición nutricional que incluye una cantidad eficaz de *Lactobacillus rhamnosus* GG junto con una proteína hidrolizada. La invención se describe mejor mediante las reivindicaciones independientes.

La divulgación se refiere a una composición nutricional que comprende un componente de proteína que comprende proteína extensamente hidrolizada y al menos un probiótico, en el que al menos un probiótico comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG, para usar en un método para promover el desarrollo intestinal saludable en un lactante que padece de enfermedad celiaca. Además, la divulgación se refiere a una composición nutricional que comprende un componente de proteína que comprende proteína hidrolizada y al menos un probiótico para usar en el alivio de los síntomas de la enfermedad celíaca en un lactante que padece enfermedad celíaca en la que la composición nutricional comprende adicionalmente un componente lipídico y al menos un probiótico comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones de la presente divulgación, uno o más ejemplos de los cuales se exponen a continuación. Cada ejemplo se proporciona a modo de explicación, no como una limitación. De hecho, será evidente para los expertos en el arte que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones a la presente divulgación. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización se pueden realizar en otra realización para proporcionar una realización adicional. De este modo, se pretende que la presente divulgación cubra tales modificaciones y variaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Definiciones

En lo que sigue, la "administración enteral" incluye, pero no se limita a, la alimentación a través de un tubo nasogástrico, alimentación orogástrica, alimentación intragástrica, administración transpilórica, administración oral y/o administración rectal. La "administración enteral" también puede incluir cualquier otro método conocido en la técnica para introducir una composición nutricional en el tracto digestivo.

El término "composición nutricional" incluye suplementos nutricionales, fórmulas para lactantes, fórmulas de leche infantil, leches en crecimiento, fortificadores de leche humana, fortificadores de fórmulas para lactantes, y similares, pero no se limita a los mismos. Las composiciones nutricionales de la presente divulgación pueden ser apropiadas para administración enteral.

El término "lactante" significa un sujeto humano que varía en edad desde el nacimiento hasta no más de aproximadamente un año e incluye lactantes de 0 a aproximadamente 12 meses de edad corregida. La frase "edad corregida" significa la edad cronológica de un lactante menos la cantidad de tiempo que el lactante nació prematuro. Por lo tanto, la edad corregida es la edad del lactante si se hubiera llevado a término. El término lactante incluye recién nacidos de bajo peso al nacer, recién nacidos de muy bajo peso al nacer, recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer y lactantes nacidos antes del término o prematuros.

El término "niño" significa un ser humano entre las edades desde aproximadamente 1 y 12 años. En ciertas realizaciones, un niño tiene una edad entre aproximadamente 1 y 6 años. En otras realizaciones, un niño tiene una edad entre aproximadamente 7 y 12 años.

El término "grado de hidrólisis" se refiere al grado en que los enlaces peptídicos se rompen mediante un método de hidrólisis.

El término "parcialmente hidrolizado" significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor que 0% pero menor que aproximadamente 50%.

El término "extensamente hidrolizado" significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor que o igual a aproximadamente 50%.

El término "libre de proteínas" significa que no contiene ninguna cantidad medible de proteína, medida por métodos estándar de detección de proteínas tales como electroforesis en gel de dodecil (lauril)sulfato de sodio - poliacrilamida (SDS-PAGE) o cromatografía de exclusión por tamaño.

El término "probiótico" significa un microorganismo vivo, activo o viable que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud del huésped.

El término "probiótico inactivado" o "LGG inactivado" significa un probiótico en el que la actividad metabólica o la capacidad reproductiva del organismo probiótico o LGG referenciado se ha reducido o destruido. Sin embargo, el "probiótico inactivado" o "LGG inactivado" aún retiene, a nivel celular, al menos una parte de su estructura biológica de glicol-proteína y ADN/ARN. Como se usa en este documento, el término "inactivado" es sinónimo de "no viable".

Todos los porcentajes, partes y relaciones, como se usan en este documento, son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario.

La composición nutricional de la presente divulgación también puede estar sustancialmente libre de cualquier ingrediente opcional o seleccionado descrito en este documento, con la condición de que la composición nutricional restante todavía contenga todos los ingredientes o características requeridos descritos en este documento. En este contexto, y salvo que se especifique lo contrario, el término "sustancialmente libre" significa que la composición seleccionada contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, por lo general menos de 0.1% en peso, y también, incluyendo cero por ciento en peso de tal ingrediente opcional o seleccionado.

Todas las referencias a las características o limitaciones singulares de la presente divulgación incluirán la característica o limitación plural correspondiente, y viceversa, a menos que se especifique lo contrario o implique claramente lo contrario según el contexto en el que se hace la referencia.

Todas las combinaciones de las etapas del método o proceso, tal como se usan en este documento, se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique lo contrario o implique claramente lo contrario según el contexto en el que se realiza la combinación a la que se hace referencia.

Los métodos y composiciones de la presente divulgación, que incluyen sus componentes, pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos y limitaciones esenciales de las realizaciones de la divulgación descrita en este documento, así como cualquier componente adicional u opcional, componentes o limitaciones descritas en este documento o de otro modo útiles en composiciones nutricionales.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" debe interpretarse para referirse a ambos números especificados en cualquier intervalo. Se debe considerar que cualquier referencia a un intervalo proporciona soporte para cualquier subconjunto dentro de ese intervalo.

Realizaciones

La presente divulgación proporciona composiciones nutricionales y métodos para el manejo dietético de los síntomas de la enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria mediante la administración de un componente probiótico que comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). El LGG se puede administrar en una composición nutricional promotora de la salud que puede aliviar los síntomas de la enfermedad celiaca y/o la alergia alimentaria proporcionando nutrientes en una composición que contiene pocos epítopos alergénicos. La presente divulgación proporciona además métodos para proporcionar soporte nutricional a sujetos, tales como lactantes, que padecen enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria. A continuación se expone una divulgación completa y habilitante de la (s) invención (es) reivindicada (s), que incluye el mejor modo de la misma dirigido a un experto en el arte.

Se sabe que la microflora intestinal en lactantes está mucho menos desarrollada que la de un adulto. Mientras que la microflora del humano adulto consta de más de 10^{13} microorganismos y cerca de 500 especies, algunas dañinas y otras beneficiosas, la microflora de un lactante contiene solo una fracción de esos microorganismos, tanto en número absoluto como también en diversidad de especies. Los lactantes nacen con un intestino estéril, pero los lactantes adquieren flora intestinal desde el canal de parto, de su entorno y de lo que ingieren. Debido a que la población de la

microflora intestinal es muy inestable en la vida neonatal temprana, a menudo es difícil para el intestino del lactante mantener el delicado equilibrio entre las bacterias dañinas y beneficiosas, lo que reduce la capacidad del sistema inmunitario para funcionar normalmente.

Es especialmente difícil para los lactantes alimentados con fórmula mantener este equilibrio debido a las diferencias entre las especies bacterianas en el intestino de un lactante alimentado con fórmula y alimentado con leche materna. Las heces de los lactantes alimentados con leche materna contienen predominantemente *Bifidobacterium*, con *Streptococcus* y *Lactobacillus* como contribuyentes menos comunes. Por el contrario, la microflora de los lactantes alimentados con fórmula es más diversa que la de los lactantes alimentados con leche materna que contienen *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, así como las especies más patógenas, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* y *Clostridia*. Las diversas especies de *Bifidobacterium* en las heces de lactantes alimentados con leche materna y alimentados con fórmula también difieren. Una variedad de factores han sido propuestos como la causa de la diferente flora fecal de los lactantes alimentados con leche materna y los alimentados con fórmula, incluyendo el menor contenido y diferente composición de proteínas en la leche humana, un menor contenido de fósforo en la leche humana, la gran variedad de oligosacáridos en la leche humana, y numerosos mediadores humorales y celulares de la función inmunológica en la leche materna. (Agostoni, et al., Probiotic Bacteria in Dietetic Products for Infants. A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, J. Pediatr. Gastro. Nutr. 38:365-374 (April 2004)).

Debido a que la microflora de los lactantes alimentados con fórmula es tan inestable y la microflora intestinal participa en gran medida en la estimulación de la inmunidad intestinal, es más probable que los lactantes alimentados con fórmula desarrollen enfermedades. De acuerdo con lo anterior, los estudios han demostrado que la enfermedad celíaca puede aparecer antes en lactantes alimentados con fórmula que en lactantes alimentados con leche materna. La enfermedad celíaca causa daños en el intestino delgado y los problemas de absorción de nutrientes resultantes que solo agravan los problemas de salud compuestos para los lactantes alimentados con fórmula.

Además, se ha demostrado que la diversidad de la microbiota fecal total, así como la composición de especies de bacterias del ácido láctico y *Bifidobacterium*, difieren significativamente entre niños celíacos y controles de la misma edad. (Sanz et al. FEMS Immunol. Med. Micobiol. 2007 Dec; 51 (3):562-8). De hecho, los estudios han demostrado que las proporciones de bacterias totales y bacterias Gram negativas son significativamente más altas en pacientes con enfermedad celíaca con enfermedad activa. (Nadal et al. J Med Microbiol. 2007 Dec; 56(Pt 12):1669-74). En general, la mayor incidencia de bacterias Gramnegativas y potencialmente proinflamatorias en la microbiota duodenal de niños celíacos se ha relacionado con la presentación sintomática de la enfermedad y podría favorecer el proceso patológico del trastorno. (Nadal et al. J Med Microbiol. 2007 Dec; 56(Pt 12):1669-74).

Sin embargo, ciertas cepas probióticas pueden ejercer efectos protectores contra gluten/gliadinas y, por lo tanto, contra los síntomas de la enfermedad celíaca en lactantes y niños. De hecho, las bacterias probióticas pueden conservar la apariencia de la unión estrecha, inducir la secreción de mucina en las células epiteliales o contrarrestar la formación inducida por la gliadina de los grandes surcos de la membrana.

Diferentes cepas bacterianas probióticas tienen sus conjuntos característicos de peptidasas, que pueden divergir considerablemente entre sí y tienen especificidades de sustrato variables. (Lindfors et al. Clin Exp Immunol. 2008 Jun; 152(3):552-558). Por ejemplo, el repertorio de peptidasa de una cepa simplemente podría ser más eficiente que el de otra para romper la gliadina en productos peptídicos inofensivos pequeños. *Id*. Sin embargo, los mecanismos que regulan las respuestas epiteliales a los probióticos son complejos y en su mayoría desconocidos.

La evidencia directa del papel de especies específicas de *Lactobacillus* en enfermedades humanas no se ha proporcionado previamente. (Sanz et al. FEMS Immunol. Med. Micobiol. 2007 Dec; 51(3):562-8). Sin embargo, los inventores de la presente divulgación han descubierto que, cuando se administra por vía enteral, la cepa específica *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) puede aliviar los síntomas de la enfermedad celíaca y promover la salud intestinal. En algunas realizaciones, LGG puede promover la secreción de mucina por las células epiteliales. En otras realizaciones, LGG puede preservar la formación de la unión estrecha. En otras realizaciones más, LGG puede contrarrestar la formación de grandes surcos de la membrana. De hecho, la presente divulgación se refiere a métodos y composiciones nutricionales que implican la administración de una cantidad eficaz de LGG para aliviar los síntomas de la enfermedad celiaca y/o alergia alimentaria y para promover el desarrollo y crecimiento intestinal saludable.

LGG es una cepa probiótica aislada de flora intestinal humana sana. Fue divulgado en La Patente de los Estados Unidos No. 5,032,399 de Gorbach, et al., que se incorpora en este documento en su totalidad, por referencia a la misma. LGG es resistente a la mayoría de los antibióticos, estable en presencia de ácido y bilis, y se adhiere con avidez a las células de la mucosa del tracto intestinal humano. Sobrevive durante 1-3 días en la mayoría de las personas y hasta 7 días en el 30% de los sujetos. Además de su capacidad de colonización, LGG también afecta beneficiosamente la respuesta inmune de la mucosa. LGG se deposita en la autoridad de depósito American Type Culture Collection bajo el número de acceso ATCC 53103.

La cantidad de LGG en la que se va a administrar en un sujeto es una cantidad suficiente para proporcionar o administrar el (los) efecto (s) probiótico (s) deseado (s) que mejorarán los síntomas de la enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria, como se discutió anteriormente. Una cantidad suficiente de LGG puede variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo de, por ejemplo, la cantidad total de células del LGG, la dosis diaria total deseada y de otras propiedades e

ingredientes de cualquier realización de la (s) composición (es) nutricional (es) de la presente divulgación. Por ejemplo, algunas realizaciones de la composición nutricional pueden comprender entre aproximadamente 10^4 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (cfu) de LGG por formulación de gramo. En otra realización, una dosis diaria de la composición nutricional puede comprender desde aproximadamente 10^7 a aproximadamente 10^{10} cfu de LGG por gramo de composición. En otra realización más, una dosis diaria de la composición nutricional de la presente divulgación puede comprender desde aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{11} cfu de LGG por gramo de composición. En una realización particular, una dosis diaria de la composición nutricional de la presente divulgación puede comprender aproximadamente 10^9 cfu de LGG por gramo de composición.

Además, en algunas realizaciones de los métodos y composiciones de la divulgación, una cantidad eficaz de LGG puede corresponder a entre aproximadamente $1X10^4$ y $1X10^{12}$ cfu/L/kg/día. En otra realización, una cantidad eficaz de LGG comprende la administración de entre aproximadamente $1X10^8$ y $1X10^9$ cfu/L/kg/día de LGG. En otra realización más, la composición nutricional comprende la administración desde aproximadamente $1X10^8$ cfu/L/kg/día de LGG.

La forma de administración de LGG en el método y las composiciones de la divulgación no es crítica, siempre que se administre una cantidad terapéuticamente eficaz. De hecho, en algunas realizaciones, el LGG se puede encapsular en una matriz de azúcar, grasa o polisacárido para aumentar aún más la probabilidad de supervivencia bacteriana. Las composiciones de la presente divulgación también se pueden proporcionar en una forma apropiada para el consumo seleccionada del grupo que consiste en bebida, leche, yogur, zumo de fruta, bebida a base de fruta, comprimido masticable, galleta, galleta salada, o una combinación de los mismos.

Si, durante el primer año de vida, el sujeto es alimentado con leche materna, la administración de LGG puede ser a través de la leche materna de la madre. En esta realización, la madre puede recibir suplementos de LGG durante el período de tiempo que se alimenta con leche materna, transfiriendo así una cantidad eficaz de LGG a su lactante a través de la leche materna.

Si, durante el primer año de vida, el sujeto es alimentado con fórmula, o si una madre complementa la lactancia con alimentación de fórmula, el LGG se puede suplementar con una fórmula para lactantes que luego se suministra al sujeto.

En una realización, la administración de LGG continúa durante al menos 3 meses. En otra realización, la administración de LGG continúa durante al menos 6 meses. En otra realización más, la administración de LGG continúa durante al menos 12 meses. En una realización particular, la administración postnatal de LGG continúa indefinidamente.

En ciertas realizaciones de la divulgación, la composición nutricional puede contener uno o más probióticos adicionales junto con el LGG. Cualquier probiótico conocido en la técnica puede ser aceptable en esta realización siempre que logre el resultado deseado. En una realización particular, el probiótico se puede seleccionar de cualquier especie de *Lactobacillus* o cualquier especie de *Bifidobacterium*, tal como *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (DSM No.10140) o combinaciones de los mismos.

En una realización, el (los) probiótico (s) de la presente divulgación pueden ser viables o no viables. Como se usa en este documento, el término "viable" se refiere a microorganismos vivos. El término "probiótico no viable" o "no viable" significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y/o metabolitos de los mismos. Tales probióticos no viables pueden haber sido eliminados por calor o inactivados de otro modo, pero conservan la capacidad de influir favorablemente en la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente divulgación pueden ser de origen natural, sintéticos o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos, ya se conozca o desarrolle posteriormente tal nueva fuente.

En algunas realizaciones, LGG inactivado se utiliza en la composición nutricional de la presente divulgación. La inactivación puede ocurrir a través de cualquier método actualmente conocido en la técnica. La inactivación puede conseguirse, por ejemplo, mediante tratamiento térmico, liofilización, luz ultravioleta, radiación gamma, presión, disrupción química o disrupción mecánica.

La forma de administración de LGG, activa y/o inactiva, en el método y las composiciones de la presente divulgación no es crítica, siempre que se administre una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, el LGG se administra a un sujeto a través de una composición nutricional. En algunas realizaciones, el LGG, activo y/o inactivo, se administra a un sujeto en forma de comprimidos, píldoras, encapsulaciones, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, cápsulas, gotas de aceite o bolsitas.

En una realización, LGG inactivado se puede combinar con uno o más probióticos viables y/o inactivados adicionales para aliviar los síntomas de la enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria en un sujeto, tal como en un lactante alimentado con fórmula. Cualquier probiótico vivo o inactivado conocido en la técnica puede ser aceptable en esta realización siempre que logre el resultado deseado. En una realización particular, el probiótico viable y/o inactivado se elige del grupo que consiste en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Si se administra un probiótico vivo en combinación con el probiótico inactivado, la cantidad de probiótico vivo puede corresponder a entre aproximadamente $1X10^4$ y $1X10^{12}$ unidades formadoras de colonias (cfu) por kg de peso corporal

por día. En otra realización, los probióticos vivos pueden comprender entre aproximadamente $1X10^6$ y $1X10^9$ cfu por kg de peso corporal por día. En otra realización más, los probióticos en vivo pueden comprender aproximadamente $1X10^8$ cfu por kg de peso corporal por día.

Además, en algunas realizaciones, LGG vivo e inactivado se administran en combinación entre sí. Se cree que la combinación de LGG vivo e inactivado proporciona efectos complementarios o sinérgicos con respecto a las propiedades antiinflamatorias de las formulaciones que contienen estos agentes. Si bien no desean vincularse a esta o ninguna otra teoría, se cree que los probióticos vivos tales como LGG imparten efectos antiinflamatorios en parte a través de la interacción con receptores específicos, conocidos como receptores tipo Toll (TLR) en la superficie de células inmunes específicas. La interacción directa o indirecta entre LGG vivo y estos receptores inicia una cascada de transducción de señal intracelular que da como resultado la alteración de la expresión génica en estas células diana. Es esta interacción específica y la alteración resultante en la expresión génica y otros efectos celulares que se cree que está involucrada en la modulación de la inflamación. De este modo, debido a que se cree que LGG vivo e inactivado opera a través de diferentes mecanismos, se cree que la combinación de estos componentes proporciona efectos antiinflamatorios complementarios o sinérgicos.

Además, la presente divulgación proporciona métodos y composiciones nutricionales que son útiles para promover el crecimiento intestinal saludable y el desarrollo de un sujeto. De hecho, además de un componente probiótico que comprende LGG, la (s) composición (es) nutricional (es) de la presente divulgación pueden proporcionar cantidades eficaces de nutrientes que promoverán el desarrollo saludable de un sujeto, tal como un niño o lactante.

Específicamente, la composición nutricional de la presente divulgación puede proporcionar a un sujeto nutrientes beneficiosos que de otro modo no existen debido a una variedad de afecciones, tales como la malnutrición resultante de los efectos de la enfermedad celíaca. Tales nutrientes incluyen, pero no se limitan a, un componente lipídico, un componente de proteína, un componente de hidrato de carbono y/o un componente prebiótico.

Además, la composición nutricional se puede administrar una o dos veces al día o más frecuentemente según lo indique un profesional médico. La administración puede comenzar inmediatamente después del nacimiento y continuar mientras el sujeto esté en necesidad nutricional.

La composición nutricional de la presente divulgación puede comprender un suplemento nutricional, una fórmula para lactantes, una fórmula para niños, una leche para crecimiento o cualquier otro producto nutricional ingerible. Además, la composición nutricional descrita se puede proporcionar en cualquier forma conocida en la técnica, tal como un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un concentrado líquido, un sustituto de leche en polvo reconstituible o un preparado listo para su uso. En algunas realizaciones, la composición nutricional es un suplemento nutricional líquido apropiado para administración enteral. En otras realizaciones, la composición nutricional es una fórmula en polvo que es reconstituible con agua. En otras realizaciones más, la composición nutricional es un fortificante líquido que se puede mezclar fácilmente con leche humana o fórmula para lactantes.

La composición nutricional comprende un componente lipídico que contiene una grasa o una combinación de grasas para administrar una mezcla deseada de ácidos grasos a un sujeto. Las fuentes apropiadas de grasas o lípidos para practicar la presente divulgación pueden comprender cualquier fuente de lípidos conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a, fuentes animales, por ejemplo, grasa láctea, mantequilla, grasa de mantequilla, lípido de yema de huevo; fuentes marinas, tales como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de células individuales; aceites vegetales y de plantas, tales como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soja, palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol de alto contenido de oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de semilla de lino (linaza), aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo de alto contenido de ácido oleico, estearina de palma, lecitina de soja, aceite de palmiste, aceite de germen de trigo, aceite de triglicérido de cadena media.

Además, todo o parte del componente lipídico puede comprender una emulsión lipídica. En ciertas realizaciones, el componente lipídico puede comprender entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5 g por 100 mL de composición nutricional. En algunas realizaciones, la composición nutricional puede comprender entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20% p/p del componente lipídico.

En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye un componente de ácido graso que comprende al menos un ácido graso, tal como un ácido graso poliinsaturado de cadena larga ("LCPUFA") o una combinación de LCPUFA. Los LCPUFA generalmente tienen una longitud de cadena de carbono de al menos 18. Los LCPUFA apropiados para su inclusión en la composición nutricional incluyen, pero no se limitan a, ácido araquidónico ("ARA") y ácido docosahexaenoico ("DHA"). En una realización, el componente lipídico comprende DHA. En otra realización, el componente lipídico comprende ARA. En otras realizaciones más, el componente lipídico de la composición nutricional comprende tanto DHA como ARA. Las formas preferidas de DHA y ARA incorporadas en la composición nutricional son DHA y ARA libres, no esterificados.

La composición nutricional puede comprender entre aproximadamente 0.3% y aproximadamente 5% p/p de DHA en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una cantidad de DHA suficiente para administrar desde aproximadamente 3 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 150 mg por kg de peso corporal por día de DHA a un sujeto. En una realización, la cantidad es desde aproximadamente 6 mg por kg de peso

corporal por día a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día. En otra realización, la cantidad es desde aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 60 mg por kg de peso corporal por día. En otra realización más, la cantidad es desde aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal por día.

La fuente de DHA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica, tal como, por ejemplo, aceite marino, aceite de pescado, aceite de células individuales, lípido de yema de huevo y lípido cerebral. El DHA puede estar en forma natural o refinada. Además, en una realización, la composición nutricional comprende una fuente de DHA que comprende DHASCO® y/o una mezcla de aceite fúngico.

De forma similar, en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para administrar al sujeto al menos aproximadamente 25 mg/kg/día de ácido docosahexaenoico. En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para suministrar al menos aproximadamente 50 mg/kg/día de DHA. En otras realizaciones, la composición nutricional puede administrar al sujeto al menos aproximadamente 60 mg/kg/día de DHA. Y en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para suministrar al sujeto al menos aproximadamente 75 mg/kg/día de ácido docosahexaenoico. En realizaciones adicionales, la composición nutricional se formula para administrar al menos aproximadamente 100 mg/kg/día de DHA. En algunas realizaciones, la cantidad de DHA para uso en la composición nutricional varía desde aproximadamente 5 mg/100 kcal a aproximadamente 80 mg/100 kcal. En una realización, varía desde aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 50 mg/100 kcal; y en otra realización desde aproximadamente 15 mg/100 kcal a aproximadamente 20 mg/100 kcal. En una realización particular de la presente divulgación, la cantidad de DHA es aproximadamente 17 mg/100 kcal. En algunas realizaciones, la composición nutricional comprenderá entre aproximadamente 12 y aproximadamente 200 mg de DHA por 100 mL.

La composición nutricional puede comprender entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de ARA. En algunas realizaciones, la cantidad de ARA en la composición nutricional es desde aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 150 mg por kg de peso corporal por día. En una realización, la cantidad varía desde aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 120 mg por kg de peso corporal por día. En otra realización, la cantidad varía desde aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 90 mg por kg de peso corporal por día. En otra realización más, la cantidad varía desde aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 60 mg por kg de peso corporal por día.

Además, en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para suministrar al sujeto al menos aproximadamente 25 mg/kg/día de ácido araquidónico. En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para administrar al menos aproximadamente 40 mg/kg/día de ARA. En otras realizaciones, la composición nutricional puede administrar al sujeto al menos aproximadamente 50 mg/kg/día de ARA. Y en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para suministrar al menos aproximadamente 60 mg/kg/día de ARA al sujeto.

En algunas realizaciones, la cantidad de ARA para uso en la composición nutricional varía desde aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 100 mg/100 kcal. En una realización, la cantidad de ARA varía desde aproximadamente 15 mg/100 kcal a aproximadamente 70 mg/100 kcal. En otra realización, la cantidad de ARA varía desde aproximadamente 20 mg/100 kcal a aproximadamente 40 mg/100 kcal. En una realización particular de la presente divulgación, la cantidad de ARA es aproximadamente 34 mg/100 kcal.

La fuente de ARA puede ser cualquier fuente de ARA conocida en la técnica. En algunas realizaciones, la composición nutricional comprende una fuente de ARA que comprende ARASCO® y/o una mezcla de aceite fúngico. En algunas realizaciones, el componente ARA del suplemento nutricional comprende aproximadamente 30% de una mezcla de aceite fúngico.

La composición nutricional se puede suplementar con DHA y ARA como parte del componente lipídico. En algunas realizaciones, la proporción DHA: ARA está entre aproximadamente 1:6 y 6:1. En otras realizaciones, la proporción DHA: ARA está entre aproximadamente 1:2 y 2:1. En aún otras realizaciones, la proporción DHA: ARA es aproximadamente 1:1. En otras realizaciones más, la proporción DHA: ARA puede ser desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:9.

El componente de proteína puede comprender, pero no se limita a, proteínas de leche en polvo, concentrados de proteínas de leche, proteínas de leche aisladas, sólidos de leche desnatada, leche desnatada, leche desnatada en polvo, proteína del suero, aislados de proteínas del suero, concentrados de proteínas del suero, suero de leche dulce, suero de leche ácido, caseína, caseína ácida, caseinato (por ejemplo, caseinato de sodio, caseinato de calcio sodio, caseinato de calcio) y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el componente de proteína de la composición nutricional puede comprender proteínas intactas. En otras realizaciones, el componente de proteína se proporciona como una combinación de tanto proteínas intactas como proteínas parcialmente hidrolizadas, con un grado de hidrólisis de entre aproximadamente 4% y 10%. En otras realizaciones más, las proteínas se hidrolizan más completamente. En realizaciones adicionales, el componente de proteína comprende proteína parcialmente hidrolizada. En otra realización, el componente de proteína comprende proteína extensamente hidrolizada. En aún otra realización, el componente de proteína de la composición nutricional

consiste esencialmente en proteína extensamente hidrolizada para minimizar la aparición de alergia alimentaria. En otra realización más, la fuente de proteína se puede suplementar con péptidos que contienen glutamina.

Algunas personas presentan alergias o sensibilidades a las proteínas intactas, esto es, proteínas completas, tales como las de la proteína de la leche de vaca intacta o las fórmulas basadas en el aislado de la proteína de soja intactas. Muchas de estas personas con alergias a proteínas o sensibilidades son capaces de tolerar proteínas hidrolizadas. Las fórmulas de hidrolizado (también denominadas fórmulas semielementales) contienen proteínas que se hidrolizaron o se descompusieron en fragmentos peptídicos y aminoácidos cortos y, como resultado, se digieren más fácilmente. En personas con sensibilidades a proteínas o alergias, las alergias o sensibilidades asociadas al sistema inmune a menudo resultan en síntomas cutáneos, respiratorios o gastrointestinales, tales como vómitos y diarrea. Las personas que muestran reacciones a las fórmulas de proteínas intactas a menudo no reaccionan a las fórmulas de proteínas hidrolizadas porque su sistema inmune no reconoce la proteína hidrolizada como la proteína intacta que causa sus síntomas.

Además, un estudio reciente demuestra la reacción de algunos pacientes con enfermedad celíaca a proteínas intactas, particularmente caseína bovina, a través de la actividad de IgA en suero. (Cabrera-Chavez et al., Nutrition. 2009 Jun; 25(6):715-716). Se ha sugerido que los epítopos de la caseína bovina podrían ser responsables de desencadenar los síntomas de la enfermedad celíaca. *Id*.

De este modo, algunas gliadinas y caseínas bovinas pueden compartir epítopos reconocidos por anticuerpos IgA antigliadina. De acuerdo con lo anterior, entonces, la composición nutricional de la presente divulgación reduce la incidencia de alergia alimentaria, tal como, por ejemplo, alergias a proteínas y, en consecuencia, la reacción inmune de los pacientes con CD a proteínas tales como caseína bovina, proporcionando un componente de proteína que comprende hidrolizado proteínas. Un componente de proteína hidrolizada contiene menos epítopos alergénicos que un componente de proteína intacto.

La composición nutricional comprende proteína hidrolizada ya sea parcial o extensamente, tal como proteína de leche de vaca. Las proteínas hidrolizadas se pueden tratar con enzimas para descomponer algunas o la mayoría de las proteínas que causan síntomas adversos con el objetivo de reducir las reacciones alérgicas, la intolerancia y la sensibilización. Además, las proteínas se pueden hidrolizar por cualquier método conocido en la técnica.

Debido a que algunas gliadinas y caseínas bovinas pueden compartir epítopos que desencadenan una respuesta inmune en pacientes con CD, la composición nutricional de la presente divulgación alivia, trata o previene los síntomas de CD al proporcionar un componente de proteína hidrolizada que es menos probable que desencadene una respuesta inmune porque contiene menos epítopos alergénicos debido a la hidrólisis de las proteínas.

Las proteínas hidrolizadas (hidrolizados de proteínas) para uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación son proteínas que se han hidrolizado y descompuesto en fragmentos peptídicos y aminoácidos más cortos, en las que el grado de hidrólisis resultante es de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80%. El término "hidrolizado" como se usa en este documento, significa un hidrolizado de proteína que tiene un grado mínimo de hidrólisis de al menos aproximadamente 20%, con los intervalos preferidos que se mencionan anteriormente. En el sentido más amplio, una proteína se ha hidrolizado cuando se han roto uno o más enlaces amida. La ruptura de enlaces amida puede ocurrir involuntariamente o incidentalmente durante la fabricación, por ejemplo debido a calentamiento o cizalladura, pero para los fines de los métodos y composiciones de la presente divulgación, el término "proteína hidrolizada" simplemente significa una proteína que ha sido procesada o tratada en una manera destinada a romper enlaces de amida. La hidrólisis intencional puede verse afectada, por ejemplo, al tratar una proteína intacta con enzimas o ácidos.

Los términos "hidrolizados de proteína" o "proteína hidrolizada" se usan indistintamente en este documento y se refieren a proteínas hidrolizadas, donde el grado de hidrólisis es al menos aproximadamente 20%, preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, más preferiblemente desde aproximadamente 30% a aproximadamente 80%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 40% a aproximadamente 60%. El grado de hidrólisis es la medida en que los enlaces peptídicos se rompen mediante un método de hidrólisis. El grado de hidrólisis de proteínas con el fin de caracterizar el componente de proteína hidrolizada de la composición nutricional se determina fácilmente por un experto habitual en las técnicas de formulación cuantificando la proporción nitrógeno amínico a nitrógeno total (AN/TN) del componente de proteína de la formulación seleccionada. El componente de nitrógeno amínico se cuantifica por métodos de titulación de USP para determinar el contenido de nitrógeno amínico, mientras que el componente de nitrógeno total se determina por el método de Tecator Kjeldahl, todos los cuales son métodos bien conocidos para un experto en el arte de la química analítica.

Cuando un enlace peptídico en una proteína se rompe mediante hidrólisis enzimática, se libera un grupo amino por cada enlace peptídico roto, lo que provoca un aumento en el nitrógeno amínico. Se debe observar que incluso la proteína no hidrolizada contendría algunos grupos amino expuestos, y tendría una proporción AN/TN mayor que cero por ciento. Las proteínas hidrolizadas también tendrán una distribución de peso molecular diferente que las proteínas no hidrolizadas de las que se formaron. Las propiedades funcionales y nutricionales de las proteínas hidrolizadas se pueden ver afectadas por los diferentes tamaños de péptidos. Generalmente, se proporciona un perfil de peso molecular enumerando el porcentaje en peso de rangos particulares de fracciones de peso molecular (en Daltons) (por ejemplo, de 2,000 a 5,000

Daltons, mayores de 5,000 Daltons). Como se mencionó anteriormente, las personas que presentan sensibilidad a proteínas enteras o intactas se pueden beneficiar del consumo de fórmulas nutricionales que contienen proteínas hidrolizadas. Estas personas sensibles se pueden beneficiar especialmente del consumo de una fórmula hipoalergénica.

En algunas realizaciones, la composición nutricional de la presente divulgación está sustancialmente libre de proteínas intactas. En este contexto, el término "sustancialmente libre" significa que las realizaciones preferidas en este documento comprenden concentraciones suficientemente bajas de proteína intacta para hacer de este modo que la fórmula sea hipoalergénica. El grado en que una composición nutricional según la divulgación está sustancialmente libre de proteínas intactas y, por lo tanto, hipoalergénico, está determinado por the August 2000 Policy Statement of the American Academy of Pediatrics en la que se define una fórmula hipoalergénica que en clínica apropiada los estudios demuestran que no provoca reacciones en el 90% de los lactantes o niños con alergia confirmada a la leche de vaca con un 95% de confianza cuando se administran en ensayos prospectivos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Otra alternativa para sujetos, tales como lactantes, que tienen alergia alimentaria y/o alergias a la proteína de la leche es una composición nutricional libre de proteínas basada en aminoácidos. Los aminoácidos son las unidades básicas de construcción estructural de la proteína. Romper las proteínas hasta su estructura química básica mediante la predigestión completa de las proteínas hace que las fórmulas basadas en aminoácidos sean las fórmulas más hipoalergénicas disponibles.

En una realización particular, la composición nutricional está libre de proteínas y contiene aminoácidos libres como fuente de proteína equivalente. En esta realización, los aminoácidos pueden comprender, pero no se limitan a, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, cisteína, fenilalanina, tirosina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, serina, carnitina, taurina y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los aminoácidos pueden ser aminoácidos de cadena ramificada. En otras realizaciones, se pueden incluir péptidos de aminoácidos pequeños como el componente de proteína de la composición nutricional. La cantidad de aminoácidos libres en la composición nutricional puede variar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal. En una realización, el 100% de los aminoácidos libres tienen un peso molecular de menos de 500 Dalton. En esta realización, la formulación nutricional puede ser hipoalergénica.

En algunas realizaciones, la composición nutricional comprende un componente de hidrato de carbono. Los hidratos de carbono usados en la composición nutricional pueden ser hidratos de carbono digeribles, tales como lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, maltosa, maltodextrina, sólidos de jarabe de maíz o mezclas de los mismos, dependiendo del uso. En algunas realizaciones, se prefieren sólidos de jarabe de maíz. Además, los hidratos de carbono hidrolizados, parcialmente hidrolizados y/o hidrolizados de forma extensiva pueden ser deseables para su inclusión en la composición nutricional debido a su fácil digestibilidad y a su capacidad para mitigar los efectos de la CD. Específicamente, los hidratos de carbono hidrolizados son menos propensos a contener epítopos alergénicos que desencadenan o empeoran los síntomas de CD.

Los ejemplos no limitantes de materiales de hidratos de carbono apropiados para su uso en este documento incluyen almidones hidrolizados o intactos, modificados de forma natural o químicamente, procedentes de maíz, tapioca, arroz o patata, en formas cerosas o no cerosas. Los ejemplos no limitantes de hidratos de carbono apropiados incluyen diversos almidones hidrolizados caracterizados como almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, maltosa, jarabe de maíz, dextrosa, sólidos de jarabe de maíz, glucosa y diversos otros polímeros de glucosa y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de otros hidratos de carbono apropiados incluyen aquellos a los que a menudo se hace referencia como sacarosa, lactosa, fructosa, jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, oligosacáridos indigeribles tales como fructooligosacáridos y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, el componente de hidrato de carbono de la composición nutricional está compuesto por 100% de lactosa. En otra realización, el componente de hidrato de carbono comprende entre aproximadamente 0% y 60% de lactosa. En otra realización, el componente de hidrato de carbono está libre de lactosa, en el que contiene 0% de lactosa. En algunas realizaciones, el componente de hidrato de carbono está libre de galactosa y/o libre de sacarosa, en el que contiene 0% de galactosa y/o sacarosa, respectivamente. En otra realización, el componente de hidrato de carbono comprende entre aproximadamente 15% y 55% de lactosa. En otra realización más, el componente de hidrato de carbono comprende entre aproximadamente 20% y 30% de lactosa. En estas realizaciones, la fuente restante de hidratos de carbono puede ser cualquier hidrato de carbono conocido en la técnica. En una realización, el componente de hidrato de carbono comprende aproximadamente 25% de lactosa y aproximadamente 75% de sólidos de jarabe de maíz.

La composición nutricional puede incluir un componente de vitaminas y minerales. El componente de vitaminas y minerales puede incluir, opcionalmente, pero no se limita a, uno o más de los siguientes minerales o derivaciones de los mismos: boro, calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, cloruro, cromo, cloruro de cromo, picolonato de cromo, cobre, sulfato de cobre, gluconato de cobre, sulfato cúprico, fluoruro, hierro, hierro carbonilo, hierro férrico, fumarato ferroso, ortofosfato férrico, trituración de hierro, hierro polisacárido, yoduro, yodo, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, fosfato de potasio, yoduro de potasio, cloruro de potasio, acetato de potasio, selenio, azufre, sodio, docusato de sodio, cloruro de sodio, selenato de sodio, molibdato

de sodio, zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc y mezclas de los mismos. Los derivados de ejemplo no limitantes de compuestos minerales incluyen sales, sales alcalinas, ésteres y quelatos de cualquier compuesto mineral.

Los minerales se pueden añadir al producto nutricional en forma de sales tales como fosfato de calcio, fosfato de glicerol y calcio, citrato de sodio, cloruro de potasio, fosfato de potasio, fosfato de magnesio, sulfato ferroso, sulfato de zinc, sulfato cúprico, sulfato de manganeso, y selenito de sodio. Se pueden añadir vitaminas y minerales adicionales como se conoce en la técnica.

El componente de vitaminas de la composición nutricional puede incluir opcionalmente, pero no se limitan a, una o más de las siguientes vitaminas o derivaciones de la misma: vitamina B_1 (tiamina, pirofosfato de tiamina, TPP, trifosfato de tiamina, TTP, clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina), vitamina B_2 (riboflavina, flavina mononucleótido, FMN, flavina adenina dinucleótido, FAD, lactoflavina, ovoflavina), vitamina B_3 (niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, nicotinamida adenina dinucleótida, NAD, mononucleótido de ácido nicotínico, NicMN, ácido piridina-3-carboxílico), triptófano precursor de la vitamina B_3, vitamina B_6 (piridoxina, piridoxal, piridoxamina, clorhidrato de piridoxina), ácido pantoténico (pantotenato, pantenol), folato (ácido fólico, folacina, ácido pteroilglutamico), vitamina B_{12} (cobalamina, metilcobalamina, desoxiadenosilcobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina), biotina, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol, acetato de retinilo, retinil palmitato, ésteres de retinilo con otros ácidos grasos de cadena larga, retina, ácido retinoico, ésteres de retinol), vitamina D (calciferol, colecalciferol, vitamina D_3, 1,25,-dihidroxivitamina D), vitamina E (α-tocoferol, acetato de α-tocoferol, succinato de α- tocoferol, nicotinato de α-tocoferol, γ-tocoferol), vitamina K (vitamina K_1, filoquinona, naftoquinona, vitamina K_2, menaquinona-7, vitamina K_3, menaquinona-4, menadiona, menaquinona-8, menaquinona-8H, menaquinona-9, menaquinona-9H, menaquinona-10, menaquinona-11, menaquinona-12, menaquinona-13), colina, inositol, β-caroteno y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la composición nutricional de la presente divulgación puede comprender al menos un prebiótico. En esta realización, puede incluirse cualquier prebiótico conocido en la técnica. En una realización particular, el prebiótico se puede seleccionar del grupo que consiste en fructooligosacárido, glucooligosacárido, galactooligosacárido, isomaltooligosacárido, xilooligosacárido, lactulosa, polidextrosa y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la polidextrosa ("PDX") se puede incluir en la composición nutricional en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 1.0 g/L y 10.0 g/L. En otra realización, la composición nutricional contiene una cantidad de PDX que está entre aproximadamente 2.0 g/L y 8.0 g/L.

En una realización particular de la presente divulgación, PDX se administra en combinación con galactooligosacárido ("GOS"). En esta realización, PDX y GOS se pueden administrar en una proporción de PDX:GOS de entre aproximadamente 9:1 y 1:9. En otra realización, la proporción de PDX:GOS puede estar entre aproximadamente 5:1 y 1:5. En otra realización más, la proporción de PDX:GOS puede estar entre aproximadamente 1:3 y 3:1. En una realización particular, la proporción de PDX a GOS puede ser desde aproximadamente 5:5. En otra realización particular, la proporción de PDX a GOS puede ser desde aproximadamente 8:2.

La cantidad de la combinación de PDX:GOS en la composición nutricional puede estar entre aproximadamente 1.0 g/L y 10.0 g/L. En otra realización, la cantidad de la combinación de PDX:GOS puede estar entre aproximadamente 2.0 g/L y 8.0 g/L. En una realización particular, la cantidad de la combinación PDX:GOS puede ser desde aproximadamente 2 g/L de PDX y 2 g/L de GOS.

La composición nutricional de la presente divulgación también puede comprender un emulsionante. El emulsionante puede comprender microencapsulantes, surfactantes, estabilizantes de emulsión o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el emulsionante puede comprender, por ejemplo, lecitina, monoglicérido (s) o diglicérido (s). En algunas realizaciones, el componente lipídico de la composición nutricional proporciona ácido (s) graso (s) en forma de una emulsión estable. En otras realizaciones, la composición nutricional puede comprender un estabilizante, tal como carragenano, en lugar o además de un emulsionante.

Además, algunas realizaciones de la composición nutricional pueden imitar ciertas características de la leche materna humana. Sin embargo, para cumplir los requisitos nutricionales específicos de algunos sujetos, la composición nutricional puede comprender una cantidad mayor de algunos componentes nutricionales que la leche humana. Por ejemplo, la composición nutricional puede comprender una cantidad mayor de DHA que la leche materna humana. El nivel mejorado de DHA de la composición nutricional compensa cualquier déficit de DHA nutricional existente.

Además, en algunas realizaciones, la composición nutricional es nutricionalmente completa, contiene tipos apropiados y cantidades de lípidos, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas y minerales para ser la única fuente de nutrición del sujeto. De hecho, la composición nutricional puede incluir opcionalmente cualquier número de proteínas, péptidos, aminoácidos, ácidos grasos, probióticos y/o sus subproductos metabólicos, prebióticos, hidratos de carbono y cualquier otro nutriente u otro compuesto que pueda proporcionar muchos beneficios nutricionales y fisiológicos a un sujeto. Además, la composición nutricional de la presente divulgación puede comprender aromatizantes, potenciadores del sabor, edulcorantes, pigmentos, vitaminas, minerales, ingredientes terapéuticos, ingredientes alimentarios funcionales, ingredientes alimentarios, ingredientes de procesamiento o combinaciones de los mismos.

La presente divulgación proporciona además un método para proporcionar soporte nutricional a un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición nutricional de la presente divulgación.

La composición nutricional se puede expulsar directamente en el tracto intestinal de un sujeto. En algunas realizaciones, la composición nutricional se expulsa directamente al intestino. En algunas realizaciones, la composición se puede formular para ser consumida o administrada por vía enteral bajo la supervisión de un médico y puede estar destinada al manejo dietético específico de una enfermedad o afección, tal como enfermedad celíaca y/o alergia alimentaria, para los cuales los requisitos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos, se establecen mediante evaluación médica

La composición nutricional de la presente divulgación no está limitada a las composiciones que comprenden nutrientes específicamente enumerados en este documento. Todos los nutrientes se pueden suministrar como parte de la composición con el fin de satisfacer las necesidades nutricionales y/o para optimizar el estado nutricional en un sujeto.

En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede administrar a un lactante desde el nacimiento hasta un momento que coincida con la gestación a término completo. En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede administrar a un lactante hasta al menos aproximadamente tres meses de edad corregida. En otra realización, la composición nutricional se puede administrar a un sujeto siempre que sea necesario para corregir las deficiencias nutricionales. En otra realización más, la composición nutricional se puede administrar a un lactante desde el nacimiento hasta al menos aproximadamente seis meses de edad corregida. En otra realización más, la composición nutricional se puede administrar a un lactante desde el nacimiento hasta al menos aproximadamente un año de edad corregida.

La composición nutricional de la presente divulgación se puede estandarizar a un contenido calórico específico, se puede proporcionar como un producto listo para usar, o se puede proporcionar en forma concentrada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones de la composición nutricional de la presente divulgación, pero no deben interpretarse como una limitación de la misma. Los ejemplos ilustran fórmulas para lactantes en polvo que contienen LGG. En los ejemplos, tres ingredientes principales en la fórmula para lactantes se entremezclan: base de polvo, sólidos de jarabe de maíz e hidrolizado de proteína. Los ingredientes componentes de la base en polvo para una realización de la fórmula para lactantes se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente, unidad	Por base de 100 kg
Sólidos de jarabe de maíz, kg	43.135
Aceite de oleína de palma, kg	16.2
Almidón de maíz modificado, kg	16.143
Aceite de coco, kg	7.2
Aceite de soja, kg	7.2
Aceite de girasol de alto contenido de oleico, kg	5.4
Fosfato de calcio dibásico, kg	2.286
Citrato de potasio, kg	0.87
Cloruro de potasio, kg	0.66
Citrato de calcio, kg	0.614
Cloruro de colina, kg	0.154
Óxido de magnesio ligero, kg	0.118
L-Carnitina, g	19.8
Yoduro de Sodio, g	0.119

Se añadió una cantidad inicial de LGG a la base en polvo de la tabla 1, sólidos de jarabe de maíz y mezcla de hidrolizado de proteínas para preparar un producto que contenía 6.25 x 10^8 cfu/g de producto.

La tabla 2 muestra una realización alternativa de la base de polvo. Se añadió una cantidad inicial de LGG a la base en polvo de la tabla 2 para preparar un producto que contenía 5.7 x 10^7 cfu/g de producto.

Tabla 2

Ingredientes	Por 100 calorías (5 fl oz)
Proteína, g	2.8
Grasa, g	5.3
Hidratos de carbono, g	10. 3
Agua, g	133
Vitamina A, IU	300
Vitamina D, IU	50
Vitamina E, IU	2
Vitamina K, μg	8
Tiamina (Vitamina B1), μg	80
Riboflavina (Vitamina B2), μg	90
Vitamina B6, μg	60
Vitamina B12, μg	0.3
Niacina, μg	1000
Ácido fólico (folacina), μg	16
Ácido pantoténico, μg	500
Biotina, μg	3
Vitamina C (ácido ascórbico), mg	12
Colina, mg	12
Inositol, mg	17
Carnitina, mg	2
Taurina, mg	6
Calcio, mg	94
Fósforo, mg	63
Magnesio, mg	11
Hierro, mg	1.8
Zinc, mg	1
Manganeso, μg	25
Cobre, μg	75
Yodo, μg	15
Selenio, μg	2.8
Sodio, mg	47
Potasio, mg	110

Cloruro, mg	86

Todas las referencias citadas en esta especificación, que incluyen, sin limitación, todos los artículos, publicaciones, patentes, solicitudes de patente, presentaciones, textos, informes, manuscritos, folletos, libros, publicaciones en Internet, artículos de revistas, publicaciones periódicas y similares, se encuentran en este documento incorporado por referencia en esta especificación en su totalidad. La discusión de las referencias en este documento está destinada simplemente a resumir las afirmaciones hechas por sus autores y no se admite que cualquier referencia constituya evidencias anteriores. Los solicitantes se reservan el derecho de impugnar la exactitud y pertinencia de las referencias citadas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional que comprende un componente de proteína que comprende proteína extensamente hidrolizada y al menos un probiótico, en el que el al menos un probiótico comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG, para usar en un método para promover el desarrollo intestinal saludable en un lactante que padece de enfermedad celiaca.

2. La composición nutricional para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional comprende adicionalmente al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga.

3. La composición nutricional para su uso según la reivindicación 2, en la que al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga comprende ácido docosahexaenoico.

4. La composición nutricional para su uso según la reivindicación 2, en la que al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga comprende ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico.

5. La composición nutricional para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional comprende adicionalmente al menos un prebiótico.

6. La composición nutricional para su uso según la reivindicación 1, en la que el componente de proteína consiste esencialmente en proteína extensamente hidrolizada.

7. Una composición nutricional que comprende un componente de proteína que comprende proteína hidrolizada y al menos un probiótico para usar en el alivio de los síntomas de la enfermedad celíaca en un lactante que padece enfermedad celíaca en la que la composición nutricional comprende adicionalmente un componente lipídico y el al menos un probiótico comprende *Lactobacillus rhamnosus* GG.

8. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que la composición nutricional comprende adicionalmente al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga.

9. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que la composición nutricional comprende adicionalmente al menos un prebiótico.

10. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que el componente de proteína consiste esencialmente en proteína extensamente hidrolizada.

11. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga comprende ácido docosahexaenoico.

12. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que la proteína hidrolizada tiene un grado de hidrólisis de 20% a 80%.

13. La composición nutricional para uso de la reivindicación 7, en la que la proteína hidrolizada tiene un grado de hidrólisis de 30% a 60%.