



# Industria y Comercio <sup>iff</sup>

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

# SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO COMPOSICIONES NUTRICIONALES A BASE DE LECHE QUE CONTIENEN

LACTOFERRINA Y USOS DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A23L 1/305  
A23L 1/308  
A23J 1/20  
A23L 1/29  
C07K 14/79

71. SOLICITANTE MJN U.S. HOLDINGS<sup>®</sup> LLC

DOMICILIO 2701 Patriot Boulevard, 4th Floor, Glenview, Estado de  
Illinois, E.U.A.

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_ 2015



No. 15-163659- -00000-0000

Fecha: 2015-07-15 10:54:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios 52-53

le radicación

ref

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT**

1	TIPO DE SOLICITUD	<input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I	<input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2013/067223	Fecha <b>Octubre 29, 2013</b>
	Publicación Internacional No.	WO 2014/099134 A1	Fecha <b>Junio 26, 2014</b>
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPOSICIONES NUTRICIONALES A BASE DE LECHE QUE CONTIENEN LACTOFERRINA Y USOS DE LAS MISMAS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A23L 1/305; A23L 1/308; A23J 1/20; A23L 1/29; C07K 14/79		
5	SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1.	<b>MJN U.S. HOLDINGS LLC</b>		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	2701 Patriot Boulevard, 4th Floor	No. TELÉFONO
	CIUDAD	Glenview	CORREO ELECTRÓNICO
	DEPARTAMENTO/ESTADO	Estado de Illinois	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	E.U.A.	E.U.A.
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	Wittke	Anja	E.U.A.
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1.	E.U.A.	Indiana	Evansville 439 S. Kelsey Ave.
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	<input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	<input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO		
	GERMAN CASTILLO GRAU		IDENTIFICACIÓN
			C.C. 17.017.671 T.P. 2.978 C.S.J. Bogotá
	DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO 2857460
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@castillograu.com
	PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

<b>10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD</b> X SI <input type="checkbox"/> NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN E.U.A.	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO 13/718,695	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) Diciembre 18, 2012
1			
2			
3			
4			
<b>11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS</b>			
<p>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</p> <p><input type="checkbox"/> SI X NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.</p>			
<b>12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES</b>			
<p>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</p> <p><input type="checkbox"/> SI X NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.</p>			
<b>13 REDUCCIÓN DE TASAS</b>			
<p>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</p> <p><input type="checkbox"/> SI X NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.</p>			
<p>Micro, pequeñas y medianas empresas <input type="checkbox"/></p> <p>Universidades públicas o privadas <input type="checkbox"/></p> <p>Entidades sin ánimo de lucro <input type="checkbox"/></p>			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
<b>14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA</b> <input type="checkbox"/> SI X NO			
<p>Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.</p>			
<b>15</b>	<b>COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO</b>	<b>N°</b>	<b>Fecha</b>
<b>16</b>	<b>FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL</b>		
<p>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</p> <p style="text-align: center;"><u>GERMÁN CASTILLO GRAU</u></p>			
<b>17 ANEXOS</b>			
<p><b>Documentación Técnica</b> Solicitud Internacional en castellano</p> <p>1. X Descripción N° de folios:</p> <p>2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones:</p> <p>3. X Dibujos y/o figuras N° folios:</p> <p>4. X Resumen.</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</p> <p>6. <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</p> <p>7. X Arte final 12 x 12.</p> <p>8. <input type="checkbox"/> Anexo formato digital.</p>		<p><b>Documentación Jurídica</b></p> <p>9. Poderes, si fuera el caso, copia</p> <p>10. Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.</p> <p>11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</p> <p>12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</p> <p><b>13. Reducción de tasas</b></p> <p><b>Micro, pequeñas o medianas empresas</b></p> <p><input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</p> <p><input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</p> <p><b>Universidades públicas o privadas</b></p> <p><input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</p> <p><b>Entidades sin ánimo de lucro</b></p> <p><input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</p> <p><input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.</p> <p><input type="checkbox"/> Otros, especificar</p> <p>14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</p> <p>15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</p> <p>16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</p> <p>17. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</p>	

M

**Castillo Grau & Associates**

Law Offices  
P.O. Box 251473  
Bogotá, Colombia

**FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN**

**COLOMBIA**

**PODER GENERAL**

**(1) MJN U.S. HOLDINGS LLC**

domiciliado en 2701 Patriot Boulevard, 4th Floor,  
Glenview, Estado de Illinois, E.U.A.

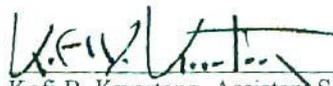
nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana  
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

.....  
.....  
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12  
en Bogotá, D.C., Colombia como sus  
representantes con poder especial amplio y  
suficiente, para recabar de las oficinas y  
autoridades Colombianas, administrativas,  
judiciales o de policía, en primera o segunda  
instancia, la Obtención de Patentes de  
Invención, Registro de Marcas, de Diseños  
Industriales, de Nombres y Enseñas  
Comerciales, lo mismo que traspasos,  
extensiones, renovaciones, cambios de nombre  
y domicilio, registro de licencias de explotación y  
registro de licencias de uso referentes a tales  
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar  
ante dichas autoridades todos los pasos  
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,  
formular descripciones, enmiendas, protestas,  
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar  
la aplicación de medidas cautelares, aceptar en  
nuestro nombre y representación la Cesión de  
derechos de invención y de patente de invención  
que se nos haga por cualquier persona, abonar  
todos los impuestos cuotas y pagos  
determinados por la ley, recibir todos los  
documentos y valores dando el descargo  
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,  
desistir, y tomar en fin todas las medidas que  
creyeren conducentes al resguardo de nuestros  
intereses y en caso de presentarse oposiciones  
para que intervengan como demandantes o  
como demandados, con todas las demás  
facultades legales necesarias. Este poder  
comprende además las facultades de recibir,  
desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar  
sustituciones, recibir notificaciones y nombrar  
apoderados judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en

.....  
.....

Firma/Signature



Kofi B. Kwarteng, Assistant Secretary

**GENERAL POWER OF ATTORNEY**

**(1) MJN U.S. HOLDINGS LLC**

domiciled in 2701 Patriot Boulevard, 4th Floor,  
Glenview, Illinois, U.S.A.

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or  
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe  
Castillo-Gibsone

.....  
.....  
with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in  
Bogotá, Colombia as our representatives with  
special ample and sufficient power to obtain from  
the offices and Colombian authorities,  
administrative, judicial and police, in first or in  
second instance, Patents of Invention,  
registration of Trade or Service Marks, Industrial  
Designs, of Commercial Names and Ensigns, as  
well as assignments, extensions, renewals,  
changes of names and addresses, registration of  
licences of exploitation and licences of use  
referring to said actions who are empowered to  
take before said authorities all of the necessary  
steps for the purposes indicated, to file  
applications, to formulate descriptions,  
corrections, protests, declarations, appeals and  
claims, apply for precautionary measures, to  
accept on our behalf and representation the  
assignment of rights on invention and titles of  
invention that may be given to us by any person,  
to pay all taxes, quotas and payments  
prescribed by law, to receive all the documents  
and proceeds giving the respective  
acquiescence or receipt, to fulfill any other  
requisites to desist and take in fact any other  
measures that may be deemed conducive to the  
safeguard of our interests, and in case  
oppositions are presented to intervene as  
plaintiff or defendant, with all necessary legal  
faculties. This power includes the faculties to  
receive, desist, compromise, transact, substitute  
it in all or in part, to revoke substitutions, to  
receive notifications and to appoint judicial or  
extra-judicial attorneys.

Given and signed in  
GLENVIEW, ILLINOIS  
August 6, 2013

## DESCRIPCIÓN

### COMPOSICIONES NUTRICIONALES A BASE DE LECHE QUE CONTIENEN LACTOFERRINA Y USOS DE LAS MISMAS

#### CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente revelación se refiere en general a composiciones nutricionales a base de leche que comprenden lactoferrina que son adecuadas para administrárselas a los niños. Además, la revelación se relaciona con métodos para soportar y promover salud gastrointestinal, función inmunológica, desarrollo cognitivo y función cerebral y a un método para reducir el estrés psicológico en un niño a través de administración de una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina y un componente prebiótico, que se caracteriza porque la lactoferrina y el componente prebiótico pueden mostrar efectos beneficiosos aditivos y/o sinérgicos.

#### ANTECEDENTES

[0002] La lactoferrina, una glucoproteína fijadora de hierro, es uno de los principales agentes multifuncionales están presentes en la leche humana. Tiene la capacidad de enlazar dos moléculas de hierro de forma reversible y puede facilitar la captación de hierro dentro del intestino. Además, se ha demostrado que la lactoferrina es a la vez bacteriostática y bactericida, y ayuda a revertir infecciones intestinales en los seres humanos, especialmente en los niños.

[0003] Además, se ha informado que la lactoferrina humana protege contra bacterias Gram-negativas de diversas forma. Se cree que la lactoferrina humana ejerce una actividad bacteriostática porque priva a los microorganismos del hierro que necesitan para crecer. Por ello, al secuestrar el hierro ambiental de los microorganismos patógenos, la lactoferrina humana efectivamente inhibe el crecimiento de esos microorganismos.

[0004] En varios estudios se ha examinado el efecto de la lactoferrina humana sobre varias especies bacterianas. Por ejemplo, un estudio realizado en 2001 demostró que la lactoferrina humana puede inhibir la adhesión de EPEC a las células HeLa. Nascimento de Arujao, A., et al., *Lactoferrin and Free Secretory Component of Human Milk Inhibit the Adhesion of Enteropathogenic Escherichia coli to HeLa Cells*, BMC Microbiol. 1:25 (2001).

[0005] Además, la lactoferrina humana parece tener un efecto positivo sobre los síntomas de las enfermedades diarreicas. Con todo, algunas mujeres no se muestran dispuestas o no son capaces de amamantar. De acuerdo con esto, con la intención de imitar la leche materna, sería beneficioso proporcionar una composición nutricional para un niño que contenga lactoferrina de una fuente no humana. No obstante, la adición de lactoferrina a composiciones nutricionales comercialmente viables generalmente ha sido limitada debido a la proclividad de la lactoferrina a perder capacidad funcional durante los pasos de

procesamiento de la leche maternizada que suponen fluctuaciones significativas de la temperatura y/o el pH.

[0006] Más aún, la microflora del intestino del bebé se establece rápidamente en las primeras semanas del postparto, y tiene un gran impacto sobre el sistema inmunológico del bebé. La naturaleza de esta colonización intestinal inicialmente se determina por exposición precoz a fuentes ambientales de microbios y por el estado general de salud del bebé. Si el bebé se alimenta con leche materna o con leche maternizada también tiene una fuerte influencia en la población bacteriana del intestino.

[0007] La leche humana contiene numerosos factores que pueden contribuir al crecimiento y la población de la microflora intestinal de los bebés. Entre estos factores se encuentra una compleja mezcla de más de 130 oligosacáridos diferentes que alcanzan niveles tan altos como 8-12 g/L en la leche transicional y madura. Kunz, *et al.*, *Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional and Metabolic Aspects*, Ann. Rev. Nutr. 20: 699-722 (2000). Estos oligosacáridos son resistentes a la digestión enzimática en el tracto gastrointestinal superior y llegan intactos al colon, en donde sirven como sustratos para la fermentación colónica.

[0008] La leche de vaca y las leches maternizadas para bebé comercialmente disponibles basadas en la leche de vaca proporcionan solo cantidades traza de oligosacáridos; como resultado, se pueden usar prebióticos para suplementar la dieta de bebés alimentados con leche maternizada. Los prebióticos han sido definidos como ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan de modo beneficioso al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de células del colon que pueden mejorar la salud del huésped.

[0009] Tanto las interacciones entre los componentes de la dieta como entre la microflora del ecosistema intestinal son altamente complejas. Por consiguiente, entonces, la matriz de una leche maternizada para bebé u otra composición nutricional para niños puede influir sobre la efectividad de los prebióticos cuando dichos ingredientes se proporcionan como suplementos en la dieta de un bebé alimentado con leche maternizada. Además, el tipo y la concentración de las proteínas que se usan en una matriz de leche maternizada también pueden modular la microbiota intestinal. Dado que la leche humana es la fuente preferida de nutrición para los bebés, es deseable proporcionar una matriz de leche maternizada que imite las cualidades de la leche humana dando lugar a la suplencia efectiva de prebióticos como ingredientes funcionales de los alimentos.

[0010] De acuerdo con esto, sería beneficioso proporcionar una composición nutricional para niños que contenga tanto lactoferrina como prebióticos.

### REVELACIÓN DE LA INVENCION

[0011] En pocas palabras, la presente revelación se refiere, en una modalidad, a un método para modular el estrés psicológico en un niño, el cual método comprende administrarle al

niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina de una fuente no humana. En ciertas modalidades, el método comprende administrar:

- a. hasta cerca de 7 g/100 kcal de una fuente de grasas o lípidos, más preferible de cerca de 3 g/100 kcal a cerca de 7 g/100 kcal de una fuente de grasas o lípidos;
- b. hasta cerca de 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas, más preferible cerca de 1 g/100 kcal a cerca de 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas;
- c. por lo menos cerca de 10 mg/100 kcal de lactoferrina, más preferible de cerca de 70 mg/100 kcal a cerca de 220 mg/100 kcal de lactoferrina, y lo más preferible de cerca de 90 mg/100 kcal a cerca de 190 mg/100 kcal de lactoferrina; y
- d. de cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal de una composición prebiótica que comprende polidextrosa y/o galactooligosacárido.

[0012] En ciertas modalidades, la revelación se refiere a un método para modular los niveles plasmáticos de corticosterona en un niño, el cual método comprende administrarle al niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina bovina.

[0013] En algunas modalidades, la revelación se refiere a un método para soportar el desarrollo gastrointestinal en un niño, el cual método comprende administrarle al niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina bovina y un componente prebiótico que comprende polidextrosa.

[0014] Todavía en otras modalidades, la revelación se refiere a métodos para soportar el crecimiento y el desarrollo sanos en un niño administrándole al sujeto una composición nutricional que comprende lactoferrina y por lo menos un prebiótico.

[0015] Debe entenderse que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada presentan modalidades de la revelación y tienen por objeto proporcionar una visión general o marco para entender la naturaleza y carácter de la revelación tal como se reivindica. La descripción sirve para explicar los principios y operaciones del objeto reivindicado. Otras características y ventajas de la presente revelación serán fácilmente evidentes para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente tras la lectura de la siguiente revelación.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

[0016] La Fig. 1 ilustra la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) en ratas alimentadas con leche maternizada que contiene 0,85 mg/mL de lactoferrina bovina (LF baja) y ratas alimentadas con leche maternizada que contiene 5,25 mg/mL de lactoferrina bovina (LF alta) en comparación con ratas alimentadas con leche maternizada que no contenía lactoferrina (FF).

[0017] La Fig. 2 ilustra un sistema de puntuación histológica para el íleon terminal de ratas recién nacidas. Los cambios histológicos en el íleon se calificaron de la siguiente manera: (0) para normal, sin daños; (1) para leve, ligera separación de la submucosa y/o la lámina propia; (2) para separación moderada de la submucosa y/o la lámina propia, y/o edema en las capas submucosa y muscular; (3) para separación grave de la submucosa y/o la lámina

propia y/o edema grave en las capas submucosa y muscular, descamación de las vellosidades regionales; (4) para pérdida de vellosidades y necrosis.

[0018] La Fig. 3 ilustra la puntuación histológica de ECN asignada para denotar el grado de lesión intestinal en varias ratas nacidas prematuramente tratadas con la administración oral de una leche maternizada que contiene 0.85 mg/mL de lactoferrina bovina (LF baja), una leche maternizada que contiene 5.25 mg/mL de lactoferrina bovina (LF alta), o leche maternizada que no contiene lactoferrina (FF).

### **MEJOR MANERA DE REALIZAR LA INVENCION**

[0019] Ahora se hará referencia en detalle a las modalidades de la presente revelación, uno o más ejemplos de las cuales se dan a continuación. Los ejemplos se dan a manera de explicación de la composición nutricional de la presente revelación y no suponen una limitación. En efecto, resultará evidente para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente que se pueden hacer varias modificaciones y variaciones con a las enseñanzas de la presente revelación sin apartarse del alcance de la revelación. Por ejemplo, características ilustrada so descritas como parte de una modalidad, se pueden usar con otra modalidad para dar todavía una modalidad más.

[0020] Así las cosas, se pretende que la presente revelación cubra aquellas modificaciones y variaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones que se anexan y sus equivalentes. Otros objetos, características y aspectos de la presente revelación se revelan o resultan evidentes de la siguiente descripción detallada. La persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente entenderá que la presente discusión es una descripción de modalidades ejemplares únicamente y no es su propósito limitar los aspectos más amplios de la presente revelación.

[0021] La presente revelación se refiere en general a composiciones nutricionales a base de leche que comprenden lactoferrina que son adecuadas para administrárselas a un niño. Además, la revelación se relaciona con métodos para soportar y promover la salud gastrointestinal, la función inmunológica, el desarrollo cognitivo y la función cerebral y a métodos para reducir el estrés psicológico en un niño a través de administración de composiciones nutricionales a base de leche que comprenden lactoferrina y un componente prebiótico.

[0022] "Composición nutricional" significa una sustancia o formulación que satisface por lo menos una porción de los requerimientos nutricionales de un sujeto. Los términos "nutricional(es)", "leche(s) maternizada(s) nutricional(es)", "nutricional(es) enteral(es)" y "suplemento(s) nutricional(es)" se usan como ejemplos no limitantes de composición(es) nutricional(es) a lo largo de la presente revelación. Más aún, "composición(es) nutricional(es)" puede referirse a líquidos, polvos, geles, pastas, sólidos, concentrados, suspensiones, o formas listas para usar de leches maternizadas enterales, leches maternizadas orales, leches maternizadas para bebés, leches maternizadas para pediatría,

leches maternizadas para niños, leches para la etapa de crecimiento y/o fórmulas para adultos.

[0023] El término “enteral” significa que se puede administrar a través de o dentro del tracto gastrointestinal, o digestivo. “Administración enteral” incluye alimentación oral, alimentación intragástrica, administración transpilórica, o cualquier otra administración dentro del tracto digestivo. “Administración” es más amplio que “administración enteral” e incluye administración parenteral o cualquier otra ruta de administración por la cual una sustancia es introducida al cuerpo de un sujeto.

[0024] “Niño” significa un ser humano menor de 13 años de edad. En algunas modalidades, un niño se refiere a un ser humano sujeto que se encuentra entre el nacimiento y los 8 años de edad. En otras modalidades, un niño se refiere a un ser humano entre 1 y 6 años de edad. Todavía en otras modalidades, un niño se refiere a un ser humano entre 6 y 12 años de edad. El término “niño” puede referirse a bebés (pretérmino o a término) y/o niños, como se describe más adelante.

[0025] “Bebé” significa un ser humano sujeto en un intervalo de edades desde el nacimiento hasta no más de un año e incluye bebés de 0 a 12 meses de edad corregida. La frase “edad corregida” significa la edad cronológica de un bebé menos el tiempo que el bebé nació antes del término. En consecuencia, la edad corregida es la edad del bebé si hubiese llegado hasta el término. El término bebé incluye bebés de bajo peso al nacer, bebés de muy bajo peso al nacer, bebés de peso extremadamente bajo al nacer y bebés pretérmino. “Pretérmino” significa un bebé nacido antes del final de la 37ª semana de gestación. “Pretérmino tardío” significa un bebé nacido entre la 34ª semana y la 36ª semana de gestación. “A término” significa un bebé nacido después del final de la 37ª semana de gestación. “Bebé de bajo peso al nacer” significa un bebé que nace pesando menos de 2500 gramos (aproximadamente 5 libras, 8 onzas). “Bebé de muy bajo peso al nacer” significa un bebé que nace pesando menos de 1500 gramos (aproximadamente 3 libras, 4 onzas).

[0026] “Bebé de peso extremadamente bajo al nacer” significa un bebé que nace pesando menos de 1000 gramos (aproximadamente 2 libras, 3 onzas).

[0027] “Niño” significa un sujeto con una edad que varía de 12 meses a cerca de 13 años. En algunas modalidades, un niño es un sujeto entre las edades de 1 y 12 años de edad. En otras modalidades, los términos “niños” o “niño” se refieren a sujetos que tienen entre uno y cerca de seis años de edad, o entre cerca de siete y cerca de 12 años de edad. En otras modalidades, los términos “niños” o “niño” se refieren a cualquier intervalo de edades entre 12 meses y cerca de 13 años.

[0028] “Producto nutricional para niños” se refiere a una composición que satisface por lo menos una porción de los requerimientos nutricionales de un niño. Una leche para la etapa del crecimiento es un ejemplo de un producto nutricional para niños.

[0029] El término “grado de hidrólisis” se refiere al punto hasta el cual los enlaces peptídicos son rotos por un hidrólisis método.

[0030] El término “parcialmente hidrolizado” significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor de 0% pero menor de cerca de 50%.

[0031] El término “extensamente hidrolizado” significa que tiene un grado de hidrólisis que es mayor o igual a cerca de 50%.

[0032] El término “libre de proteínas” significa que no contiene una cantidad detectable de proteínas, determinada por métodos estándar de detección de proteínas como electroforesis en gel de dodecil (lauril) sulfato de sodio- poliacrilamida (SDS-PAGE) o cromatografía de exclusión de tamaño. En algunas modalidades, la composición nutricional está sustancialmente libre de proteínas, que se caracteriza porque “sustancialmente libre” se define a continuación.

[0033] “Leche maternizada para bebé” significa una composición que satisface por lo menos una porción de los requerimientos nutricionales de un bebé. En Estados Unidos, el contenido de una leche maternizada para bebé está dictado por las regulaciones federales previstas en 21 C.F.R. Secciones 100, 106, y 107. Estas regulaciones definen los niveles de macronutrientes, vitamina, minerales, y otros ingredientes con la intención de simular las propiedades nutricionales y otras de leche materna humana.

[0034] El término “leche para la etapa del crecimiento” se refiere a un amplia categoría de composiciones nutricionales que tienen por objeto usarse como un parte de un dieta diversa con el fin de respaldar el normal crecimiento y desarrollo de un niño entre las edades de cerca de 1 y cerca de 6 años de edad.

[0035] “A base de leche” significa que comprende por lo menos un componente que ha sido obtenido o extraído de la glándula mamaria de un mamífero. En algunas modalidades, una composición nutricional a base de leche comprende componentes de la leche que se derivan de ungulados, rumiantes u otros mamíferos domesticados o cualquier combinación de los mismos. Más aún, en algunas modalidades, a base de leche significa que comprende caseína, suero, lactosa bovina, o cualquier combinación de los mismos. Además, “composición nutricional a base de leche” puede referirse a cualquier composición que comprende cualquier producto derivado de la leche o a base de leche conocido del estado de la técnica.

[0036] “Nutricionalmente completa” significa una composición que se puede usar como la única fuente de nutrición, la cual suministraría esencialmente todas las cantidades diarias requeridas de vitaminas, minerales, y/o elementos traza en combinación con proteínas, carbohidratos, y lípidos. En efecto, “nutricionalmente completa” describe una composición nutricional que proporciona cantidades adecuadas de carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía requeridos para soportar el normal crecimiento y desarrollo de un sujeto.

[0037] En consecuencia, una composición nutricional que es “nutricionalmente completa” para un bebé pretérmino, por definición, proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas,

aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requeridos para el crecimiento del bebé pretérmino.

**[0038]** Una composición nutricional que es “nutricionalmente completa” para un bebé a término por definición proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requeridos para el crecimiento del bebé a término.

**[0039]** Una composición nutricional que es “nutricionalmente completa” para un niño, por definición proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales, y energía requeridos para el crecimiento de un niño.

**[0040]** Tal como se aplica a los nutrientes, el término “esencial” se refiere a cualquier nutriente que no puede ser sintetizado por el organismo en cantidades suficientes para el normal crecimiento y para mantener la salud y que, en consecuencia, tiene que ser suministrado por la dieta. El término “condicionalmente esencial” tal como se aplica a los nutrientes significa que el nutriente tiene que ser suministrado por la dieta en condiciones en las cuales las cantidades adecuadas del compuesto precursor no están disponibles para que se produzca la síntesis endógena en el organismo.

**[0041]** “Probiótico” significa un microorganismo con baja o ninguna patogenicidad que ejerce un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.

**[0042]** El término “probiótico inactivado” significa un probiótico que se caracteriza porque la actividad metabólica o capacidad reproductiva del probiótico de la referencia se han visto reducidas o eliminadas. Sin embargo, el “probiótico inactivado” sigue reteniendo, en el nivel celular, por lo menos una porción su estructura biológica de glucoproteínas y ADN/ARN. Tal como se usa en este contexto, el término “inactivado” es sinónimo de “inviabile”.

**[0043]** “Prebiótico” significa un ingrediente no digerible de los alimentos que afecta de forma beneficiosa al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el tracto digestivo que pueden mejorar la salud del huésped.

**[0044]** “Fitonutriente” significa un compuesto químico que se encuentra naturalmente en las plantas. Los fitonutrientes pueden estar incluidos en cualquier sustancia o extracto derivados de las plantas. El término “fitonutriente(s)” abarca varias amplias categorías de compuestos producidos por las plantas, como, por ejemplo, compuestos polifenólicos, antocianinas, proantocianidinas, y flavan-3-oles (es decir, catequinas, epicatequinas), y pueden derivarse de, por ejemplo, extractos de frutas, semillas o té. Además, el término fitonutriente incluye todos los carotenoides, fitosteroles, tioles, y otros compuestos derivados de las plantas. Más aún, como lo entenderá la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, los extractos de las plantas pueden incluir fitonutrientes,

como polifenoles, además de proteínas, fibra u otros componentes derivados de las plantas. Así las cosas, por ejemplo, los extractos de semillas de manzana o de uva pueden incluir beneficioso componente de fitonutrientes, como polifenoles, además de otras sustancias derivadas de las plantas.

[0045] “ $\beta$ -glucano” significa todos los  $\beta$ -glucanos, incluidos tipos específicos de  $\beta$ -glucano, como  $\beta$ -1,3-glucano o  $\beta$ -1,3;1,6-glucano. Más aún,  $\beta$ -1,3;1,6-glucano es un tipo de  $\beta$ -1,3-glucano. En consecuencia, el término “ $\beta$ -1,3-glucano” incluye al  $\beta$ -1,3;1,6-glucano.

[0046] “Pectina” significa cualquier oligosacárido o polisacárido natural que comprende ácido galacturónico que se puede encontrar en la pared celular de una planta. Diferentes variedades y grados de pectina que tienen variadas propiedades físicas y químicas son conocidas del estado de la técnica. En efecto, la estructura de pectina puede variar significativamente de una planta a otra, de un tejido a otro, e incluso dentro de una misma pared celular. Generalmente, la pectina está compuesta por azúcares ácidos de carga negativa (ácido galacturónico), y algunos de los grupos ácidos se encuentran en la forma de un grupo éster metílico. El grado de esterificación de la pectina es una medida del porcentaje de los grupos carboxilo unidos a las unidades de ácido galactopiranosilurónico que están esterificadas con metanol.

[0047] Las pectinas que tienen un grado de esterificación de menos de 50% (es decir, menos de 50% de los grupos carboxilo están metilados formando grupos éster metílico) se clasifican como pectinas de baja esterificación, baja metoxilación, o baja metilación (“LM”), en tanto que las que tienen un grado de esterificación de 50% o superior (es decir, más de 50% de los grupos carboxilo están metilados) se clasifican como pectinas de alta esterificación, alta metoxilación o alta metilación (“HM”). Las pectinas muy bajas (“VL”), un subconjunto de las pectinas de baja metilación, tienen un grado de esterificación que es de menos de aproximadamente 15%.

[0048] “Patógeno” significa un organismo que causa un estado de enfermedad o síndrome patológico. Algunos ejemplos de patógenos pueden incluir bacterias, virus, parásitos, hongos, microbios o combinación(es) de los mismos.

[0049] “Modular” significa ejercer una influencia que modifica, controla y/o regula. En algunas modalidades, el término “modular” significa exhibir un efecto de aumento o estimulación sobre el nivel/cantidad de un componente particular. En otras modalidades, “modular” significa exhibir un efecto de disminución o inhibición sobre el nivel/cantidad de un componente particular.

[0050] Todos los porcentajes, partes y proporciones que se usan en este contexto son en peso de la formulación total, a menos que se especifique lo contrario.

[0051] Todas las cantidades que se especifica que se administran “al día” se pueden dar en una dosis unitaria, en una única ración o en dos o más dosis o raciones administradas durante el curso de un periodo de 24 horas.

[0052] La composición nutricional de la presente revelación puede estar sustancialmente libre de cualquier ingrediente opcional o seleccionado aquí descrito, siempre y cuando la

composición nutricional restante siga conteniendo todos los ingredientes o características requeridas aquí descritas. En este contexto, y a menos que se especifique lo contrario, el término “sustancialmente libre” significa que la composición seleccionada puede contener menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, normalmente menos de 0,1% en peso, y también, incluido cero por ciento en peso de dicho ingrediente opcional o seleccionado.

**[0053]** Todas las referencias que se hagan a características o limitaciones singulares de la presente revelación incluirán la correspondiente característica o limitación plural, y viceversa, a menos que se especifique lo contrario o que lo contrario esté claramente implicado por el contexto en el cual se hace la referencia.

**[0054]** Todas las combinaciones de etapas de método o proceso como se usan en este contexto se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique lo contrario o que lo contrario esté claramente implicado por el contexto en el cual se hace la combinación de la referencia.

**[0055]** Los métodos y composiciones de la presente revelación, incluidos los componentes de los mismos, pueden comprender, estar compuestos por, o constar esencialmente de los elementos y limitaciones esenciales de las modalidades aquí descritas, así como todos los ingredientes, componentes o limitaciones adicionales u opcional aquí descritos o que por lo demás sean útiles en composiciones nutricionales.

**[0056]** Tal como se usa en este contexto, el término “cerca de” deberá interpretarse como referido a los dos números especificados como límites de cualquier intervalo. Cualquier referencia que se haga a un intervalo deberá considerarse como respaldo para cualquier subconjunto dentro de ese intervalo.

**[0057]** La presente revelación se refiere a composiciones nutricionales a base de leche que comprenden lactoferrina y/o un componente prebiótico, a usos de las mismas, y a métodos que comprenden la administración de esas composiciones nutricionales. Las composiciones nutricionales de la presente revelación soportan la salud y el desarrollo en general en un sujeto humano en edad pediátrica, como un bebé (pretérmino y/o de término) o un niño.

**[0058]** La microflora intestinal desempeña un papel fundamental en el desarrollo postnatal de la mayoría de las funciones gastrointestinales y también en el desarrollo del sistema inmunológico asociado al intestino en los niños. De acuerdo con esto, la composición nutricional de la presente revelación soporta la salud y el desarrollo gastrointestinales. Más aún, una flora intestinal sana soporta una adecuada comunicación intestino-cerebro, afectando la función cerebral y, por consiguiente, las respuestas de estrés psicológico, de lo que se desprende una modificación del comportamiento. La administración de un componente prebiótico y lactoferrina juntas puede modular la flora intestinal de un niño al aumentar las bacterias beneficiosas y/o reducir la adhesión de los patógenos en el sistema gastrointestinal. Así las cosas, en algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para modular las respuestas de estrés psicológico a través de la administración de por lo menos un componente prebiótico y lactoferrina. Y en ciertas modalidades, la

combinación de prebiótico(s) y lactoferrina tiene efectos beneficiosos aditivos y/o sinérgicos que soportan el desarrollo gastrointestinal. En ciertas modalidades, la revelación está relacionada con un método para soportar la salud gastrointestinal y/o el desarrollo de un niño. El método comprende administrarle lactoferrina y por lo menos un prebiótico a un niño.

**[0059]** En algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para aumentar la IgA secretoria fecal en un niño, administrándole al sujeto una composición nutricional que comprende un componente prebiótico y lactoferrina. En ciertas modalidades, la presente revelación se refiere a un método para modular el vaciamiento gástrico y/o mejorar la tolerancia intestinal de la alimentación enteral en un niño, el o los cuales métodos comprenden administrar una composición nutricional que comprende una combinación de un componente prebiótico y lactoferrina. Todavía en otras modalidades, la presente revelación se refiere a un método para reducir la viscosidad de las heces en un niño mediante la administración de una cantidad efectiva de un componente prebiótico junto con lactoferrina.

**[0060]** Además, la presente revelación se refiere a un método para reducir la incidencia de la enterocolitis necrotizante (ECN) en un niño, el cual método comprende administrarle un componente prebiótico y lactoferrina a un niño. En algunas modalidades, la disminución de la incidencia de la ECN se asocia con una mejoría en la formación de una capa de moco intestinal en un bebé a través de la administración de lactoferrina. Más específicamente, los inventores de la presente solicitud han descubierto que la producción de mucina en el íleon puede aumentar en un bebé cuando se le administra una composición nutricional que comprende lactoferrina. Así pues, en algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para mejorar la formación de la capa de moco en un bebé, el cual método comprende administrarle una cantidad efectiva de lactoferrina al bebé. En otras modalidades, la presente revelación se refiere a un método para aumentar la producción de mucina en el íleon en un niño mediante la administración de una composición nutricional que comprende lactoferrina y por lo menos un prebiótico al niño.

**[0061]** Más aún, durante el comienzo de la vida, los bebés y niños experimentan muchas situaciones estresantes debidas a, por ejemplo, un ambiente cambiante o sensaciones de hambre o cansancio. Por consiguiente, se liberan las hormonas del estrés, las cuales pueden afectar negativamente el desarrollo del cerebro y/o causar otros efectos nocivos a largo plazo en un niño. Con todo, los inventores de la presente revelación han descubierto que la administración de lactoferrina a un niño puede reducir o suprimir el estrés psicológico y/o modular los niveles plasmáticos de corticosterona, promoviendo de esta forma el sano crecimiento y desarrollo cerebral y cognitivo en un niño.

**[0062]** Así pues, en algunas modalidades la presente revelación incluye un método para reducir el estrés psicológico en un niño que comprende administrarle al sujeto una cantidad efectiva de lactoferrina. En otras modalidades, la revelación incluye un método para modular los niveles plasmáticos de corticosterona en un niño, que comprende administrarle

al niño una cantidad efectiva de lactoferrina. Todavía en otras modalidades, la revelación se refiere a un método para mejorar la función cerebral y/o cognitiva en un niño mediante la administración de una cantidad efectiva de lactoferrina al sujeto. En ciertas modalidades, la lactoferrina se administra en conjunto con un componente prebiótico que tiene efectos beneficiosos aditivos y/o sinérgicos cuando se combina con la lactoferrina.

[0063] En algunas modalidades, el desarrollo del cerebro, la funcionalidad cerebral y, por consiguiente, el comportamiento pueden ser modulados en un sujeto a través de la administración de lactoferrina. Además, la administración de lactoferrina puede afectar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), su comunicación con el sistema gastrointestinal, el cerebro y/u otros sistemas corporales. En los bebés, la inmadurez del intestino a menudo causa síntomas gastrointestinales que afectan su estado nutricional con consecuencias para su salud general. La presente revelación se refiere a una composición nutricional que proporciona, en algunas modalidades, lactoferrina bovina y por lo menos un probiótico, que se caracteriza porque la administración de la mencionada composición nutricional modifica el desarrollo intestinal y la comunicación del intestino con el cerebro a través del eje intestino-cerebro. Más aún, las composiciones nutricionales de la presente revelación pueden tener un efecto positivo sobre las funciones relacionadas con el cerebro. Así pues, en algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para modular la comunicación intestino-cerebro, el cual método comprende administrarle a un niño una composición nutricional que comprende lactoferrina.

[0064] En ciertas otras modalidades, la composición nutricional comprende una combinación de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*. La administración de una composición nutricional que comprende estos probióticos a un niño puede dar lugar a la reducción de la ansiedad en el sujeto y/o a la disminución del cortisol sérico del sujeto, lo cual indica efectos psicológicos beneficiosos. De acuerdo con esto, la presente revelación se refiere, en algunas modalidades, a un método para reducir la ansiedad en un sujeto, que se caracteriza porque el método comprende por lo menos la etapa de administrar una composición nutricional que comprende por lo menos un probiótico seleccionado de entre el grupo compuesto por *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* a un sujeto. En algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para disminuir el cortisol sérico en un sujeto, el cual método comprende administrarle una composición nutricional que comprende lactoferrina y por lo menos un probiótico seleccionado de entre el grupo compuesto por *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* al sujeto.

[0065] Además, en algunas modalidades, la composición nutricional puede comprender *Lactobacillus rhamnosus*. La administración de *Lactobacillus rhamnosus* a un niño puede reducir los niveles de corticosterona inducidos por el estrés, disminuyendo así la incidencia de ansiedad y/o de comportamientos relacionados con depresión. En este sentido, en algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para reducir los niveles de corticosterona inducidos por el estrés en un sujeto a través de la administración de una composición nutricional que comprende *Lactobacillus rhamnosus* al sujeto.

[0066] En otras modalidades, la administración de lactoferrina modula la función de barrera del intestino en un sujeto. Más aún, en algunas modalidades, la administración de lactoferrina modula el sistema inmunológico. En modalidades adicionales, la administración de lactoferrina modula el sistema opioide. Y en modalidades particulares, la lactoferrina se comporta como un antagonista de los opioides. Todavía en otras modalidades, la lactoferrina modula otros procesos fisiológicos, incluidos saciedad, consumo de alimentos, y regulación del metabolismo de la glucosa y/o de las grasas.

[0067] Además, los bebés, en particular los bebés pretérmino, con frecuencia se enfrentan a infecciones graves, como sepsis, neumonía e infecciones del tracto urinario. De acuerdo con esto, como resultado de los efectos beneficiosos aditivos y/o sinérgicos de la administración de un componente prebiótico junto con lactoferrina, la morbilidad de la prematuridad se puede reducir. En consecuencia, en algunas modalidades la presente revelación se refiere a un método para reducir la morbilidad en un bebé pretérmino, que comprende administrarle una composición nutricional que comprende lactoferrina a un bebé pretérmino.

[0068] Tal como se usa en este contexto, "lactoferrina de una fuente no humana" significa lactoferrina que es producida o que se obtiene de una fuente diferente de la leche materna humana. Por ejemplo, la lactoferrina para usar en la presente revelación incluye lactoferrina humana producida por un organismo genéticamente modificado así como lactoferrina no humana. El término "organismo", tal como se usa en este contexto, se refiere a cualquier sistema viviente contiguo, como animal, planta, hongo o microorganismo. El término "lactoferrina no humana", tal como se usa en este contexto, se refiere a lactoferrina que tiene una secuencia de aminoácidos que es diferente de la secuencia de aminoácidos de la lactoferrina humana.

[0069] Las lactoferrinas son polipéptidos de una sola cadena de cerca de 80 kDa que contiene 1-4 glucanos, dependiendo de la especie. Las estructuras tridimensionales de la lactoferrina de diferentes especies son muy similares, pero no idénticas. Cada lactoferrina comprende dos lóbulos homólogos, llamados lóbulo N y lóbulo C, por referencia a las partes N-terminal y C-terminal de la molécula, respectivamente. Cada lóbulo además consta de dos lóbulos secundarios o dominios, los cuales forman una hendidura en donde el ion férrico ( $Fe^{3+}$ ) está estrechamente enlazado en cooperación sinérgica con un anión (bi)carbonato. Estos dominios se llaman N1, N2, C1 y C2, respectivamente. El N-terminal de la lactoferrina tiene fuertes regiones peptídicas catiónicas que son responsables de varias importantes características de enlace. La lactoferrina tiene un punto isoeléctrico muy alto ( $\sim pI$  9) y su naturaleza catiónica desempeña un papel significativo en su capacidad de defenderse contra patógenos bacterianos, virales y micóticos. Existen varios acúmulos de residuos de aminoácidos catiónicos dentro de la región N-terminal de la lactoferrina que median las actividades biológicas de la lactoferrina contra una amplia gama de microorganismos. Por ejemplo, los residuos N-terminales 1-47 de la lactoferrina humana (1-48 de la lactoferrina bovina) son fundamentales para las actividades biológicas

independientes del hierro de la lactoferrina. En la lactoferrina humana, los residuos 2 a 5 (RRRR) y 28 a 31 (RKVR) son dominios catiónicos altos en arginina en el N-terminal especialmente críticos para las actividades antimicrobianas de la lactoferrina. Una región similar en el N-terminal se encuentra en la lactoferrina bovina (residuos 17 a 42: FKRRWQWRMKKLGAPSITCVRRAFA).

[0070] Como se describe en "*Perspectives on Interactions between Lactoferrin and Bacteria*" que apareció en la publicación *BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY*, pp 275-281 (2006), las lactoferrinas de diferentes especies de huéspedes pueden variar en sus secuencias de aminoácidos aunque comúnmente poseen un punto isoeléctrico relativamente alto con aminoácidos de carga positiva en la región del extremo terminal del lóbulo interno. Algunas lactoferrinas adecuadas para usar en la presente revelación incluyen aquellas que tienen por lo menos 48% de homología con la secuencia de aminoácidos AVGEQELRKCQNQWSGL en el fragmento HLf (349-364). En algunas modalidades, la lactoferrina tiene por lo menos 65% de homología con la secuencia de aminoácidos AVGEQELRKCQNQWSGL en el fragmento HLf (349-364) y, en otras modalidades, por lo menos 75% de homología. Por ejemplo, las lactoferrinas no humanas aceptables para usar en la presente revelación incluyen, sin limitación, lactoferrina bovina, lactoferrina porcina, lactoferrina equina, lactoferrina de búfalo, lactoferrina caprina, lactoferrina murina y lactoferrina del camello.

[0071] La lactoferrina para usar en la presente revelación puede ser, por ejemplo, aislada de la leche de un animal no humano o producida por un organismo genéticamente modificado. Por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4.791.193, que se incorpora a la presente en su integridad mediante referencia, Okonogi et al., revelan un proceso para producir lactoferrina bovina de alta pureza. Generalmente, el proceso revelado incluye tres etapas. La materia prima de la leche se pone primero en contacto con un intercambiador de cationes débilmente ácido para absorber la lactoferrina seguido por la segunda etapa en la cual se realiza un lavado para eliminar sustancias no absorbidas. Sigue una etapa de desabsorción en la cual la lactoferrina es removida para producir lactoferrina bovina purificada. Otros métodos pueden incluir etapas como las descritas en las patentes estadounidenses Nos. 7.368.141, 5.849.885, 5.919.913 y 5.861.491, cuyas revelaciones se incorporan a la presente en su integridad mediante referencia.

[0072] En una modalidad, la lactoferrina se encuentra presente en la composición nutricional en una cantidad de por lo menos cerca de 10 mg/100 kcal. En ciertas modalidades, la composición nutricional puede incluir entre cerca de 10 y cerca de 240 mg de lactoferrina por 100 kcal. En otra modalidad, en la cual la composición nutricional es una leche maternizada para bebé, la composición nutricional puede comprender lactoferrina en una cantidad de cerca de 70 mg a cerca de 220 mg de lactoferrina por 100 kcal; todavía en otra modalidad, la composición nutricional puede comprender cerca de 90 mg a cerca de 190 mg de lactoferrina por 100 kcal. Todavía en otras modalidades, la composición nutricional puede comprender cerca de 5 mg a cerca de 16 mg de lactoferrina por 100 kcal.

En modalidades adicionales, la composición nutricional comprende de cerca de 9 mg a cerca de 14 mg de lactoferrina por 100 kcal.

[0073] En algunas modalidades, la composición nutricional puede incluir lactoferrina en cantidades de cerca de 0,5 mg a cerca de 1,5 mg por mililitro de leche maternizada. En composiciones nutricionales que reemplazan a la leche humana, la lactoferrina puede estar presente en cantidades de cerca de 0,6 mg a cerca de 1,3 mg por mililitro de leche maternizada. En ciertas modalidades, la composición nutricional puede comprender entre cerca de 0,1 y cerca de 2 gramos de lactoferrina por litro. En algunas modalidades, la composición nutricional incluye entre cerca de 0,5 y cerca de 1,5 gramos de lactoferrina por litro de leche maternizada.

[0074] Las composiciones nutricionales aquí descritas pueden, en algunas modalidades comprender lactoferrina no humana, lactoferrina no humana producida por un organismo genéticamente modificado y/o lactoferrina humana producida por un organismo genéticamente modificado. La lactoferrina generalmente se describe como una glucoproteína de 80 KDa que tiene una estructura de dos lóbulos prácticamente idénticos, ambos los cuales incluyen sitios de fijación de hierro. Como se describe en "*Perspectives on Interactions Between Lactoferrin and Bacteria*" que apareció en la publicación *BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY*, pp 275-281 (2006), la lactoferrina de diferentes especies de huéspedes puede variar en una secuencia de aminoácidos, aunque por lo común posee un punto isoeléctrico relativamente alto con aminoácidos de carga positiva en la región del extremo terminal del lóbulo interno. A la lactoferrina se le han reconocido actividades bactericidas y antimicrobianas.

[0075] De forma sorprendente, las formas de lactoferrina aquí incluidas mantienen actividad relevante incluso si se exponen a un pH bajo (es decir, por debajo de cerca de 7, e incluso cerca de 4,6 o menos) y/o altas temperaturas (es decir, por encima de cerca de 65°C, y hasta de cerca de 120°C, condiciones que se esperaría que destruyeran o limitaran gravemente la estabilidad o actividad de la lactoferrina humana o la lactoferrina humana recombinante. Estas condiciones de bajo pH y/o alta temperatura son de esperar durante ciertos regímenes de procesamiento para composiciones nutricionales de los tipos aquí descritos, como la pasteurización.

[0076] En algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación comprende lactoferrina bovina. La lactoferrina bovina (LFb) es una glucoproteína que pertenece a la familia del transportador de hierro o transferrina. Se aísla de leche bovina, en la cual se encuentra como un componente del suero. Existen diferencias conocidas entre la secuencia de aminoácidos, patrones de glucosilación y capacidad de fijación de hierro entre la lactoferrina humana y la bovina. Además, existen múltiples y secuenciales etapas de procesamiento involucradas en el aislamiento de la lactoferrina bovina de la leche de vaca que afectan las propiedades fisicoquímicas de la preparación resultante de lactoferrina bovina. También se ha dicho que las lactoferrinas humana y bovina tienen diferencias en

sus capacidades de unirse al receptor de lactoferrina que se encuentra en el intestino humano.

[0077] En ciertas modalidades, la LFb ha sido aislada de leche entera que tiene un bajo recuento de células somáticas. En algunas modalidades, “bajo recuento de células somáticas” se refiere a una concentración de menos de 200.000 células/mL.

[0078] Aunque no es la intención quedar vinculados a esta o a cualquier otra teoría, se piensa que la LFb que ha sido aislada de la leche entera tiene menos lipopolisacárido (LPS) inicialmente unido que la LFb que ha sido aislada de la leche en polvo. Además, se cree que la LFb que tiene un bajo recuento de células somáticas tiene menos LPS inicialmente ligado. Un LFb con menos LPS inicialmente ligado tiene más sitios de unión disponibles sobre su superficie. Se piensa que esto ayuda a la LFb a unirse a la ubicación adecuada e interrumpir el proceso infeccioso.

[0079] La LFb que se usa en ciertas modalidades puede ser cualquier LFb aislada de la leche entera y/o que tiene un bajo recuento de células somáticas, que se caracteriza porque “bajo recuento de células somáticas” se refiere a un recuento de células somáticas de menos de 200.000 células/mL. A manera de ejemplo, la LFb adecuada está disponible en Tatua Co-operative Dairy Co. Ltd., en Morrinsville, Nueva Zelanda, de FrieslandCampina Domo en Amersfoort, Países Bajos o de Fonterra Co-Operative Group Limited en Auckland, Nueva Zelanda.

[0080] En una modalidad, la LFb puede ser administrada a través de una solución, cápsula, tableta o gragea. Los vehículos para la LFb pueden tener una concentración de LFb de entre cerca de 0,01% y cerca de 100%.

[0081] La composición nutricional también puede contener uno o más prebióticos (también mencionado como componente prebiótico) en ciertas modalidades. Los prebióticos tienen beneficios para la salud, que pueden incluir, pero sin limitaciones, estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias beneficiosas del intestino, estimulación del crecimiento y/o la actividad de microorganismos probióticos ingeridos, reducción selectiva de los patógenos intestinales, e influencia favorable sobre el perfil de ácidos grasos de cadena corta del intestino. Esos prebióticos pueden ser naturales, sintéticos, o desarrollados a través de la manipulación genética de organismos y/o plantas, ya sea que dicha nueva fuente se conozca en el presente o se desarrolle en el futuro. Los prebióticos útiles en la presente revelación pueden incluir oligosacáridos, polisacáridos, y otros prebióticos que contienen fructosa, xilosa, soya, galactosa, glucosa y manosa.

[0082] De manera más específica, los prebióticos útiles en la presente revelación pueden incluir polidextrosa, polidextrosa en polvo, lactulosa, lactosacarosa, raffinosa, glucooligosacárido, inulina, fructooligosacárido, isomaltooligosacárido, oligosacáridos de la soya, lactosacarosa, xilooligosacárido, chitooligosacárido, manooligosacárido, arabinooligosacárido, sialiloligosacárido, fucooligosacárido, galactooligosacárido y gentiooligosacáridos.

[0083] En una modalidad, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutricional puede ser de cerca de 1,0 g/L a cerca de 10,0 g/L de la composición. Más preferible, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutricional puede ser de cerca de 2,0 g/L y cerca de 8,0 g/L de la composición. En algunas modalidades, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal. En ciertas modalidades, la cantidad total de prebióticos presentes en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,3 g/100 kcal a cerca de 0,7 g/100 kcal. Más aún, la composición nutricional puede tener un componente prebiótico que comprende polidextrosa (“PDX”). En algunas modalidades, el componente prebiótico comprende por lo menos 20% p/p PDX o una mezcla de la misma.

[0084] Si la PDX se usa en la composición prebiótica, la cantidad de PDX en la composición nutricional puede, en una modalidad, estar dentro del intervalo de cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de polidextrosa se encuentra dentro del intervalo de cerca de 0,2 g/100 kcal a cerca de 0,6 g/100 kcal. En algunas modalidades, la PDX puede estar incluida en la composición nutricional en una cantidad suficiente para proporcionar entre cerca de 1,0 g/L y 10,0 g/L. En otra modalidad, la composición nutricional contiene una cantidad de PDX que está entre cerca de 2,0 g/L y 8,0 g/L. Y todavía en otras modalidades, la cantidad de PDX en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,1 mg/100 kcal a cerca de 0,5 mg/100 kcal o cerca de 0,3 mg/100 kcal.

[0085] En otras modalidades, el componente prebiótico puede comprender galactooligosacárido (GOS). Si el GOS se usa en la composición prebiótica, la cantidad de GOS en la composición nutricional puede, en una modalidad, ser de cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de GOS en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,2 g/100 kcal a cerca de 0,5 g/100 kcal. En otras modalidades, la cantidad de GOS en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,1 mg/100 kcal a cerca de 1,0 mg/100 kcal o de cerca de 0,1 mg/100 kcal a cerca de 0,5 mg/100 kcal.

[0086] En una modalidad particular de la presente invención, la PDX se administra en combinación con GOS.

[0087] En una modalidad particular, el GOS y la PDX se introducen en la composición nutricional en una cantidad total de por lo menos cerca de 0,2 mg/100 kcal o cerca de 0,2 mg/100 kcal a cerca de 1,5 mg/100 kcal. En algunas modalidades, la composición nutricional puede comprender GOS y PDX en una cantidad total de cerca de 0,6 a cerca de 0,8 mg/100 kcal.

[0088] Más aún, la(s) composición(es) nutricional(es) de la revelación puede comprender por lo menos una fuente de proteínas. La fuente de proteínas puede ser cualquiera de las que se usan en el estado de la técnica, p.ej., leche descremada, proteínas del suero, caseína, proteínas de la soya, proteínas hidrolizadas, aminoácidos, y similares. La fuente de proteínas de la leche bovina útil para la práctica la presente revelación incluye, pero sin

limitaciones, proteínas de la leche en polvo, concentrados de proteínas de la leche, aislados de proteínas de la leche, sólidos de la leche descremada, leche descremada, leche descremada seca, proteínas del suero, aislados de las proteínas del suero, concentrados de las proteínas del suero, suero dulce, suero ácido, caseína, caseína ácida, caseinatos (*p.ej.* caseinato de sodio, caseinato de sodio y calcio, caseinato de calcio) y combinaciones de los mismos.

[0089] En algunas modalidades, las proteínas de la composición nutricional se proporcionan como proteínas intactas. En otras modalidades, las proteínas se proporcionan como una combinación tanto de proteínas intactas como de proteínas hidrolizadas. En ciertas modalidades, las proteínas pueden estar parcialmente hidrolizadas o extensamente hidrolizadas. Todavía en otras modalidades, la fuente de proteínas comprende aminoácidos. Todavía en otra modalidad, la fuente de proteínas puede ser suplementada con péptidos que contienen glutamina. En otra modalidad, el componente proteínico comprende proteínas extensamente hidrolizadas. Todavía en otra modalidad, el componente proteínico de la composición nutricional está compuesto esencialmente por proteínas extensamente hidrolizadas con el fin de minimizar la incidencia de alergias alimenticias. Todavía en otra modalidad, la fuente de proteínas puede ser suplementada con péptidos que contienen glutamina.

[0090] Algunas personas sufren de alergias o sensibilidades a las proteínas intactas, es decir, proteínas enteras, como las que se encuentran en leches maternizadas a base de aislados de proteínas intactas de la leche de vaca o proteínas intactas de la soya. Muchas de estas personas afectadas por las alergias o sensibilidades a las proteínas son capaces de tolerar las proteínas hidrolizadas. Las leches maternizadas hidrolizadas (también conocidas como leches maternizadas semielementales) contienen proteínas que han sido hidrolizadas o fraccionadas en fragmentos de péptidos cortos y aminoácidos y como resultado se digieren más fácilmente. En personas que tienen sensibilidades o alergias a las proteínas, las alergias o sensibilidades asociadas con el sistema inmunológico a menudo dan lugar a síntomas cutáneos, respiratorios o gastrointestinales como vómito y diarrea. Las personas que sufren reacciones a leches maternizadas con proteínas intactas no suelen reaccionar a las leches maternizadas con proteínas hidrolizadas porque su sistema inmunológico no reconoce las proteínas hidrolizadas como la proteína intacta que causa sus síntomas.

[0091] Algunas gliadinas y caseínas bovinas pueden compartir epítopes reconocidos por anticuerpos IgA anti-gliadina. De acuerdo con esto, entonces, la composición nutricional de la presente revelación reduce la incidencia de alergias alimenticias, como, por ejemplo, alergias a las proteínas y, por consiguiente, la reacción inmunológica de algunos pacientes a las proteínas como la caseína bovina, al ofrecer un componente proteínico que comprende proteínas hidrolizadas, como proteínas hidrolizadas del suero y/o proteínas hidrolizadas de la caseína. Un componente de proteínas hidrolizadas contiene menos epítopes alergénicos que un componente de proteína intacta.

[0092] De acuerdo con esto, en algunas modalidades, el componente proteínico de la composición nutricional comprende proteínas bien sea parcial o extensamente hidrolizadas, como las proteínas de la leche de vaca. Las proteínas hidrolizadas pueden ser tratadas con enzimas para fraccionar parte o todas las proteínas que causan síntomas adversos con el objetivo de reducir reacciones alérgicas, intolerancia, y sensibilización. Más aún, las proteínas pueden ser hidrolizadas mediante cualquier método conocido del estado de la técnica.

[0093] Los términos “hidrolizados de proteínas” o “proteínas hidrolizadas” se usan de forma intercambiable aquí y se refieren a las proteínas hidrolizadas, que se caracterizan porque el grado de hidrólisis puede ser de cerca de 20% a cerca de 80%, o de cerca de 30% a cerca de 80%, o incluso de cerca de 40% a cerca de 60%. El grado de hidrólisis es el grado hasta el cual los enlaces peptídicos son rotos por un método de hidrólisis. El grado de hidrólisis de las proteínas para propósitos de caracterizar el componente de proteínas hidrolizadas de la composición nutricional es fácilmente determinado por la persona medianamente versada en la técnica de la formulación mediante la cuantificación de la proporción de nitrógeno de aminos a nitrógeno total (AN/TN) del componente proteínico de la formulación seleccionada. El componente de nitrógeno de amina es cuantificado por métodos de titulación de la USP para determinar el contenido de nitrógeno de amina, en tanto que el componente de nitrógeno total es determinado por el método de Tecator Kjeldahl, todos los cuales son métodos bien conocidos para la persona medianamente versada en la técnica del análisis químico.

[0094] Cuando un enlace peptídico de una proteína es roto por hidrólisis enzimática, se libera un grupo amino por cada enlace peptídico roto, causando un aumento en el nitrógeno de amina. Cabe anotar que incluso las proteínas no hidrolizadas contendrían algunos grupos amino expuestos. Las proteínas hidrolizadas también tendrán una distribución diferente de peso molecular que las proteínas no hidrolizadas a partir de las cuales se formaron. Las propiedades funcionales y nutricionales de las proteínas hidrolizadas pueden verse afectadas por los péptidos de diferentes tamaños. Un perfil de peso molecular usualmente se da al nombrar el porcentaje en peso de intervalos particular de fracciones de peso molecular (en Daltons) (p.ej., 2.000 a 5.000 Daltons, mayor de 5.000 Daltons).

[0095] Como ya se mencionó, las personas que sufren sensibilidad a proteínas enteras o intactas pueden beneficiarse del consumo de fórmulas nutricionales que contienen proteínas hidrolizadas. Esas personas sensibles pueden beneficiarse especialmente del consumo de una fórmula hipoalérgica.

[0096] En algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación está sustancialmente libre de proteínas intactas. En este contexto, el término “sustancialmente libre” significa que las modalidades aquí preferidas comprenden concentraciones de proteínas intactas suficientemente bajas para convertir la leche maternizada en hipoalérgica. El punto hasta el cual una composición nutricional de acuerdo con la revelación está sustancialmente libre de proteínas intactas, y en consecuencia es

hipoalergénica, está determinado por la declaración de Políticas de agosto de 2000 de la American Academy of Pediatrics en la cual una fórmula hipoalergénica se define como aquella que según estudios clínicos adecuados demuestre no causar reacciones en 90% de los bebés o niños con alergia confirmada a la leche de vaca con 95% confianza cuando se da en ensayos aleatorizados prospectivos, doble-ciegos, controlados con placebo.

[0097] Otra alternativa para los niños, como los bebés, que tienen alergias alimenticias y/o alergias a las proteínas de la leche es una composición nutricional libre de proteínas a base de aminoácidos. Los aminoácidos son las unidades básicas estructurales de las proteínas. Fraccionar las proteínas hasta su estructura química básica mediante la completa pre-digestión de las proteínas convierte a las leches maternizadas a base de aminoácidos en las leches maternizadas más hipoalergénicas disponibles.

[0098] En una modalidad particular, la composición nutricional está libre de proteínas y contiene aminoácidos libres como fuente equivalente de proteínas. En esta modalidad, los aminoácidos pueden comprender, pero sin limitaciones, 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 modalidades, los aminoácidos pueden ser aminoácidos de cadena ramificada. En otras modalidades, pequeños péptidos de aminoácidos pueden estar incluidos como componente proteínico de la composición nutricional. Esos pequeños péptidos de aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. La cantidad de aminoácidos libres en la composición nutricional puede variar de cerca de 1 a cerca de 5 g/100 kcal. En una modalidad, 100% de los aminoácidos libres tiene un peso molecular de menos de 500 Daltons. En esta modalidad, la formulación nutricional puede ser hipoalergénica.

[0099] En una modalidad particular de la composición nutricional, la proporción suero: caseína de la fuente de proteínas es similar a la que se encuentra en la leche materna humana. En una modalidad, la fuente de proteínas comprende de cerca de 40% a cerca de 85% de proteínas del suero y de cerca de 15% a cerca de 60% de caseína.

[0100] En algunas modalidades, la composición nutricional comprende entre cerca de 1 g y cerca de 7 g de una fuente de proteínas por 100 kcal. En otras modalidades, la composición nutricional comprende entre cerca de 3,5 g y cerca de 4,5 g de proteína por 100 kcal.

[0101] Más aún, la composición nutricional de la presente revelación puede comprender por lo menos un almidón o componente de almidón. Un almidón es un carbohidrato compuesto por dos fracciones poliméricas distintas: Amilosa y amilopectina. La amilosa es la fracción lineal compuesta por unidades de glucosa  $\alpha$ -1,4 ligadas. La amilopectina tiene la misma estructura de la amilosa, pero parte de las unidades de glucosa están combinadas en una unión  $\alpha$ -1,6, dando lugar a una estructura ramificada. Los almidones generalmente contienen 17-24% de amilosa y de 76-83% de amilopectina. Con todo, se han desarrollado variedades genéticas específicas de plantas que producen almidón con proporciones



inusuales de amilosa a amilopectina. Algunas plantas producen almidón que está libre de amilosa. Estos mutantes produce gránulos de almidón en el endospermo y polen que se tiñe de rojo con el yodo y que contiene cerca de 100% de amilopectina. Predominan entre esas plantas productoras de amilopectina el maíz céreo, el sorgo céreo y el almidón de arroz céreo.

**[0102]** El desempeño de los almidones en condiciones de calor, cizallamiento y ácido puede ser modificado o mejorado por modificaciones químicas. Las modificaciones se suelen lograr mediante la introducción de grupos sustituyentes químicos. Por ejemplo, la viscosidad a altas temperaturas o alto cizallamiento se puede aumentar o estabilizar mediante la formación de enlaces cruzados con reactivos bi- o polifuncionales, como oxiclорuro de fósforo.

**[0103]** En algunos casos, las composiciones nutricionales de la presente revelación comprenden por lo menos un almidón que es gelatinizado o pregelatinizado. Como es conocido del estado de la técnica, la gelatinización tiene lugar cuando las moléculas de un polímero interactúan sobre una porción de su longitud para formar una red que atrapa moléculas de solvente y/o soluto. Más aún, se forman geles cuando las moléculas de pectina pierden parte del agua de hidratación debido a la hidratación competitiva de moléculas de cosoluto. Los factores que influyen sobre la incidencia de la gelación incluyen pH, concentración de cosolutos, concentración y tipo de cationes, temperatura y concentración de pectina. Cabe anotar que, la pectina LM solo formará un gel en presencia de cationes divalentes, como iones de calcio. Y entre las pectinas LM, las que tienen el más bajo grado de esterificación tienen las más altas temperaturas de gelificación y la mayor necesidad de cationes divalentes para la formación de los enlaces cruzados.

**[0104]** Entre tanto, la pregelatinización del almidón es un proceso de precocción del almidón para producir un material que se hidrata y se hincha en agua fría. El almidón precocido se seca luego, por ejemplo por secado en tambor o secado en aerosol. Así mismo, el almidón de la presente revelación puede ser químicamente modificado para aumentar todavía más la gama de sus propiedades. Las composiciones nutricionales de la presente revelación pueden comprender por lo menos un almidón pregelatinizado.

**[0105]** Los gránulos de almidón nativo son insoluble en agua, pero, cuando se calientan en el agua, los gránulos de almidón nativo comienzan a hincharse cuando hay suficiente energía calórica presente para superar las fuerzas de unión de las moléculas de almidón. Si se sigue calentando, el gránulo se hincha hasta alcanzar un volumen varias veces el original. La fricción entre estos gránulos hinchados es el principal factor que contribuye a la viscosidad de la pasta de almidón.

**[0106]** La composición nutricional de la presente revelación puede comprender almidones nativos o modificados, como, por ejemplo, almidón de maíz céreo, almidón de arroz céreo, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de papa, almidón de yuca, almidón de trigo o cualquier mezcla de los mismos. Generalmente, el almidón de maíz común comprende cerca de 25% de amilosa, en tanto que el almidón de maíz céreo está compuesto casi

totalmente de amilopectina. Ente tanto, el almidón de papa generalmente comprende cerca de 20% de amilosa, el almidón de arroz tiene una proporción amilosa: amilopectina cercana a 20:80, y el almidón de arroz céreo comprende solo cerca de 2% de amilosa. Además, el almidón de yuca generalmente comprende cerca de 15% a cerca de 18% de amilosa, y el almidón de trigo tiene un contenido de amilosa de cerca de 25%.

[0107] En algunas modalidades, la composición nutricional comprende almidón de maíz céreo gelatinizado y/o pre-gelatinizado. En otras modalidades, la composición nutricional comprende almidón de yuca gelatinizado y/o pre-gelatinizado. También se pueden usar otros almidones gelatinizados o pre-gelatinizados, como almidón de arroz o almidón de papa también.

[0108] Además, las composiciones nutricionales de la presente revelación comprenden por lo menos una fuente de pectina. La fuente de pectina puede comprender cualquier variedad o grado de pectina conocido del estado de la técnica. En algunas modalidades, la pectina has un grado de esterificación de menos de 50% y se clasifica como pectina de baja metilación ("LM"). En algunas modalidades, la pectina tiene un grado de esterificación mayor o igual a 50% y se clasifica como pectina de alta esterificación o alta metilación ("HM"). Todavía en otras modalidades, la pectina es pectina muy baja ("VL"), cuando tiene un grado de esterificación que es menor de aproximadamente 15%. Además, la composición nutricional de la presente revelación puede comprender pectina LM, pectina HM, pectina VL, o cualquier mezcla de las mismas. La composición nutricional puede incluir pectina que es soluble en agua. Y, como es conocido del estado de la técnica, la solubilidad y viscosidad de una solución de pectina están relacionadas con el peso molecular, el grado de esterificación, la concentración y el pH de la preparación de pectina y la presencia de contraiones.

[0109] Más aún, la pectina has una singular capacidad de formar geles. Generalmente, en condiciones similares, el grado de gelación de la pectina, la temperatura de gelificación, y la fuerza del gel son proporcionales entre sí, y cada uno es generalmente proporcional al peso molecular de la pectina e inversamente proporcional al grado de esterificación. Por ejemplo, cuando se reduce el pH de una solución de pectina, la ionización de los grupos carboxilato se represa y, como resultado de la pérdida de su carga, las moléculas de sacáridos no se repelen mutuamente a lo largo de toda su longitud. De acuerdo con esto, las moléculas de polisacárido se pueden asociar sobre una porción de su longitud para formar un gel. Con todo, las pectinas con grados crecientes de metilación formarán un gel a un pH un poco más alto porque tienen menos aniones carboxilato en cualquier pH dado. (J.N. Bemiller, *An Introduction to Pectins: Structure and Properties*, Chemistry and Function of Pectins: Chapter 1; 1986.)

[0110] La composición nutricional puede comprender un almidón gelatinizado y/o pregelatinizado junto con pectina y/o pectina gelatinizada. Sin desear quedar vinculado a esta o a cualquier otra teoría, se cree que el uso de pectina, como la pectina LM, que es un hidrocoloide de alto peso molecular, junto con gránulos de almidón, proporciona un efecto

sinérgico que aumenta la fricción molecular interna dentro de una matriz fluida. Los grupos carboxilo de la pectina también pueden interactuar con iones de calcio presentes en la composición nutricional, lo que da lugar a un aumento de la viscosidad, por cuanto los grupos carboxilo de la pectina forman una estructura de gel débil con los iones de calcio, y también con los péptidos presentes en la composición nutricional. En algunas modalidades, la composición nutricional comprende una proporción de almidón a pectina que es de entre cerca de 12:1 y 20:1, respectivamente. En otras modalidades, la proporción de almidón a pectina es de cerca de 17:1. En algunas modalidades, la composición nutricional puede comprender entre cerca de 0.05 y cerca de 2.0% p/p de pectina. En una modalidad particular, la composición nutricional puede comprender cerca de 0.5% p/p de pectina.

**[0111]** Las pectinas para usar aquí normalmente tienen un pico de peso molecular de 8.000 Daltons o más. Las pectinas de la presente revelación tienen un pico de peso molecular preferido de entre 8.000 y cerca de 500.000, más preferido entre cerca de 10.000 y cerca de 200.000 y todavía más preferido de entre cerca de 15.000 y cerca de 100.000 Daltons. En algunas modalidades, la pectina de la presente revelación puede ser pectina hidrolizada. En ciertas modalidades, la composición nutricional comprende pectina hidrolizada que tiene un peso molecular menor que el de la pectina intacta o no modificada. La pectina hidrolizada de la presente revelación puede ser preparada por cualquier medio conocido del estado de la técnica para reducir el peso molecular. Ejemplos de dichos medios son hidrólisis química, hidrólisis enzimática y cizallamiento mecánico. Un medio preferido para reducir el peso molecular es la hidrólisis alcalina o neutra a temperatura elevada. En algunas modalidades, la composición nutricional comprende pectina parcialmente hidrolizada. En ciertas modalidades, la pectina parcialmente hidrolizada tiene un peso molecular menor que el de la pectina intacta o no modificada pero mayor de 3.300 Daltons.

**[0112]** La composición nutricional puede contener por lo menos un polisacárido ácido. Un polisacárido ácido, como pectina de carga negativa, puede inducir un efecto antiadherente sobre los patógenos en el tracto gastrointestinal de un sujeto. En efecto, los oligosacáridos ácidos de la leche no humana derivados de la pectina son capaces de interactuar con la superficie epitelial y se sabe que inhiben la adhesión de los patógenos a la superficie epitelial.

**[0113]** En algunas modalidades, la composición nutricional comprende por lo menos un oligosacárido ácido derivado de la pectina. Los oligosacáridos ácidos derivados de la pectina (pAOS) resultan de la pectinólisis enzimática, y el tamaño de un pAOS depende del uso de la enzima y la duración de la reacción. En esas modalidades, el pAOS puede afectar de forma beneficiosa la viscosidad de las heces del sujeto, la frecuencia de las deposiciones, el pH de la materia fecal y/o la tolerancia a los alimentos. La composición nutricional de la presente revelación puede comprender entre cerca de 2 g pAOS por litro de leche maternizada y cerca de 6 g pAOS por litro de leche maternizada. En una modalidad, la composición nutricional comprende cerca de 0.2 g pAOS/dL, correspondiente a la concentración de oligosacáridos ácidos en la leche humana. (Fanaro et al., "Acidic

Oligosaccharides from Pectin Hydrolysate as New Component for Infant Formula: Effect on Intestinal Flora, Stool Characteristics, and pH", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41: 186-190, August 2005)

[0114] En algunas modalidades, la composición nutricional comprende hasta cerca de 20% p/p de una mezcla de almidón y pectina. En algunas modalidades, la composición nutricional comprende hasta cerca de 19% de almidón y hasta cerca de 1% de pectina. En otras modalidades, la composición nutricional comprende hasta cerca de 15% de almidón y hasta cerca de 5% de pectina. Todavía en otras modalidades, la composición nutricional comprende hasta cerca de 18% de almidón y hasta cerca de 2% de pectina. En algunas modalidades la composición nutricional comprende entre cerca de 0,05% p/p y cerca de 20% p/p de una mezcla de almidón y pectina. Otras modalidades incluyen entre cerca de 0,05% y cerca de 19% p/p de almidón y entre cerca de 0,05% y cerca de 1% p/p de pectina. Además, la composición nutricional puede comprender entre cerca de 0,05% y cerca de 15% p/p de almidón y entre cerca de 0,05% y cerca de 5% p/p de pectina.

[0115] La(s) composición(es) nutricional(es) que se revela(n) pueden proporcionarse en cualquier forma conocida del estado de la técnica, como un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un líquido concentrado, un sustituto de la leche en polvo para reconstituir o un producto listo para usar. La composición nutricional puede, en ciertas modalidades, comprender un suplemento nutricional, producto nutricional para niños, leche maternizada para bebé, enriquecedor de la leche humana, leche para la etapa del crecimiento o cualquier otra composición nutricional diseñada para un bebé o un niño. Las composiciones nutricionales de la presente revelación incluyen, por ejemplo, sustancias promotoras de la salud ingeribles por vía oral que incluyen, por ejemplo, alimentos, bebidas, tabletas, cápsulas y polvos. Más aún, la composición nutricional de la presente revelación puede ser estandarizada a un contenido calórico específico, puede ser provista como un producto listo para usar, o puede ser provista en forma de concentrado. En algunas modalidades, la composición nutricional está en forma de polvo con un tamaño de partículas en el intervalo de 5  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$ , más preferible en el intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ .

[0116] Si la composición nutricional se encuentra en la forma de un producto listo para usar, la osmolalidad de la composición nutricional puede ser de entre cerca de 100 y cerca de 1100 mOsm/kg de agua, más normalmente cerca de 200 a cerca de 700 mOsm/kg de agua.

[0117] Las fuentes adecuadas de grasas o lípidos para la composición nutricional de la presente revelación pueden ser cualesquiera de las conocidas o usadas en la técnica, como, pero sin limitaciones, fuentes animales, p.ej., grasa de la leche, mantequilla, grasa de la mantequilla, lípidos de la yema de huevo; fuentes marinas, como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de célula única; aceites de plantas y vegetales, como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soya, aceite de palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol alto en oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza

(semilla de lino), aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo alto en oleico, estearina de palma, aceite de palmiste, aceite de germen de trigo; aceites de triglicéridos de cadena media y emulsiones y ésteres de ácidos grasos; y combinaciones de los mismos.

[0118] En algunas modalidades, la composición nutricional comprende por lo menos una fuente adicional de carbohidratos, es decir, se provee un componente carbohidrato además del componente de almidón antes mencionado. Las fuentes adicionales de carbohidratos pueden ser cualesquiera de las que se usan en el estado de la técnica, p.ej., lactosa, glucosa, fructosa, sólidos del jarabe de maíz, maltodextrinas, sacarosa, almidón, sólidos del jarabe de arroz, y similares. La cantidad del componente carbohidrato adicional en la composición nutricional normalmente puede variar de entre cerca de 5 g y cerca de 25 g/100 kcal. En algunas modalidades, la cantidad de carbohidrato es de entre cerca de 6 g y cerca de 22 g/100 kcal. En otras modalidades, la cantidad de carbohidrato es de entre cerca de 12 g y cerca de 14 g/100 kcal. En algunas modalidades se prefieren los sólidos del jarabe de maíz. Más aún, los carbohidratos hidrolizados, parcialmente hidrolizados y/o extensamente hidrolizados pueden ser deseables para incluirlos en la composición nutricional debido a su fácil digestibilidad. Específicamente, es menos probable que los carbohidratos hidrolizados contengan epítopes alergénicos.

[0119] Algunos ejemplos no limitantes de materiales de carbohidratos apropiados para usar aquí incluyen almidones hidrolizado o intactos, naturales o químicamente modificados obtenidos de maíz, yuca, rice o papa, en formas cerasas o no cerasas. Algunos ejemplos no limitantes de carbohidratos apropiados incluyen varios almidones hidrolizados caracterizados como almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, maltosa, jarabe de maíz, dextrosa, sólidos del jarabe de maíz, glucosa, y otros varios polímeros de glucosa y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de otros carbohidratos apropiados incluyen aquellos comúnmente conocidos como sacarosa, lactosa, fructosa, jarabe de maíz alto en fructosa, oligosacáridos no digeribles como fructooligosacáridos y combinaciones de los mismos.

[0120] En una modalidad particular, el componente carbohidrato adicional de la composición nutricional está compuesto de lactosa en un 100%. En otra modalidad, el componente carbohidrato adicional comprende entre cerca de 0% y 60% de lactosa. En otra modalidad, el componente carbohidrato adicional comprende entre cerca de 15% y 55% de lactosa. Todavía en otra modalidad, el componente carbohidrato adicional comprende entre cerca de 20% y 30% de lactosa. En estas modalidades, la fuente restante de carbohidratos puede ser cualquier carbohidrato conocido del estado de la técnica. En una modalidad, el componente carbohidrato comprende cerca de 25% de lactosa y cerca de 75% de sólidos del jarabe de maíz.

[0121] En una modalidad, la composición nutricional puede contener uno o más probióticos. Cualquier probiótico conocido del estado de la técnica puede ser aceptable en esta modalidad. En una modalidad particular, el probiótico se puede seleccionar de entre cualquier especie de *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC número 53103),

especies de *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* BB536 (BL999, ATCC: BAA-999), *Bifidobacterium longum* AH1206 (NCIMB: 41382), *Bifidobacterium breve* AH1205 (NCIMB: 41387), *Bifidobacterium infantis* 35624 (NCIMB: 41003), y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (DSM No. 10140) o cualquier combinación de los mismos.

[0122] Si se incluye en la composición, la cantidad del probiótico puede variar de cerca de  $1 \times 10^4$  a cerca de  $1 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonias (ufc) por kg de peso corporal al día. En otra modalidad, la cantidad del probiótico puede variar de cerca de  $10^6$  a cerca de  $10^{10}$  ufc por kg de peso corporal al día. Todavía en otra modalidad, la cantidad del probiótico puede variar de cerca de  $10^7$  a cerca de  $10^9$  ufc al día. Todavía en otra modalidad, la cantidad del probiótico puede ser por lo menos cerca de  $10^6$  ufc al día. En ciertas modalidades, la composición nutricional comprende entre cerca de  $1 \times 10^4$  a cerca de  $1.5 \times 10^{10}$  ufc de *Lactobacillus rhamnosus* GG por 100 kcal, más preferible de cerca de  $1 \times 10^6$  a cerca de  $1 \times 10^9$  ufc de *Lactobacillus rhamnosus* GG por 100 kcal.

[0123] En una modalidad, el o los probióticos pueden ser viables o inviables. Tal como se usa en este contexto, el término “viable”, se refiere a microorganismos vivos. El término “inviable” o “probiótico inviable” significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y/o metabolitos de los mismos. Dichos probiótico inviables pueden haber sido muertos por calor o inactivados de otra manera, pero conservan la capacidad de influir favorablemente sobre la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente revelación pueden ser naturales, sintéticos o desarrollados a través de la manipulación genética de organismos, ya sea que dicha nueva fuente se conozca en el presente o se desarrolle en el futuro.

[0124] La composición nutricional de la revelación puede contener una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) que comprende ácido docosahexaenoico. Otros LCPUFA apropiados incluyen, pero sin limitaciones, ácido  $\alpha$ -linoleico, ácido  $\gamma$ -linoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido araquidónico (ARA).

[0125] En una modalidad, especialmente si la composición nutricional es una leche maternizada para bebé, la composición nutricional es suplementada con ambos, DHA y ARA. En esta modalidad, la proporción en peso de ARA: DHA puede ser entre cerca de 1:3 y cerca de 9:1. En una modalidad particular, la proporción de ARA: DHA es de cerca de 1:2 a cerca de 4:1.

[0126] La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la composición nutricional es de forma provechosa de por lo menos cerca de 5 mg/100 kcal, y puede variar de cerca de 5 mg/100 kcal a cerca de 100 mg/100 kcal, más preferible de cerca de 10 mg/100 kcal a cerca de 50 mg/100 kcal.

[0127] La composición nutricional puede ser suplementada con aceites que contienen DHA y/o ARA usando técnicas estándar conocidas del estado de la técnica. Por ejemplo, el DHA y el ARA pueden ser añadidos a la composición reemplazando una cantidad equivalente de un aceite, como aceite de girasol alto en oleico, normalmente presente en la composición.

En otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA pueden ser adicionados a la composición reemplazando una cantidad equivalente del resto de la mezcla global de grasas normalmente presente en la composición sin DHA y ARA.

[0128] Si se utiliza, la fuente de DHA y/o ARA puede ser cualquier fuente conocida del estado de la técnica como aceite marino, aceite de pescado, aceite de célula única, lípidos de la yema de huevo, y lípidos del cerebro. En algunas modalidades, el DHA y el ARA son obtenidos de aceites de célula única de Martek, DHASCO<sup>®</sup> y ARASCO<sup>®</sup>, o variaciones de los mismos. El DHA y el ARA pueden estar en forma natural, siempre y cuando el resto de la fuente de LCPUFA no se traduzca en un efecto nocivo para el bebé. Como alternativa, el DHA y el ARA se pueden usar en forma refinada.

[0129] En una modalidad, fuentes de DHA y ARA son aceites de célula única como se enseña en las patentes estadounidenses Nos. 5.374.567; 5.550.156; y 5.397.591, cuyas revelaciones se incorporan a la presente en su integridad mediante referencia. No obstante, la presente revelación no se limita solo a esos aceites.

[0130] Además, algunas modalidades de la composición nutricional pueden simular ciertas características de la leche materna humana. Sin embargo, para satisfacer los requerimientos nutricionales específicos de algunos sujetos, la composición nutricional puede comprender una mayor cantidad de algunos componentes nutricionales que la leche humana. Por ejemplo, la composición nutricional puede comprender una mayor cantidad de DHA que la leche materna humana. De acuerdo con esto, el mayor nivel de DHA en la composición nutricional puede compensar un déficit nutricional existente de DHA.

[0131] Como ya se anotó, la composición nutricional revelada puede comprender una fuente de  $\beta$ -glucano. Los glucanos son polisacáridos, específicamente polímeros de glucosa, que se encuentran en la naturaleza en las paredes celulares de bacterias, levaduras, hongos, y plantas. Los beta glucanos ( $\beta$ -glucanos) constituyen ellos mismos un subconjunto diverso de polímeros de glucosa, que están compuestos por cadenas de monómeros de glucosa eslabonados entre sí mediante enlaces glucosídicos de tipo beta formando carbohidratos complejos.

[0132] Los  $\beta$ -1,3-glucanos son polímeros de carbohidratos purificados de, por ejemplo, levaduras, hongos, bacterias, algas, o cereales. (Stone BA, Clarke AE. Chemistry and Biology de (1-3)-Beta-Glycans. London: Portland Pres Ltd; 1993. ) La estructura química del  $\beta$ -1,3-glucano depende de la fuente del  $\beta$ -1,3-glucano. Más aún, varios parámetros físicoquímicos, como solubilidad, estructura primaria, peso molecular, y ramificación, desempeñan un papel en las actividades biológicas de los  $\beta$ -1,3-glucanos. (Yadomae T., Structure and biological activities of fungal beta-1,3-glycans. Yakugaku Zasshi. 2000;120:413-431.)

[0133] Los  $\beta$ -1,3-glucanos son polisacáridos naturales, con o sin cadenas laterales de  $\beta$ -1,6-glucosa que se encuentran en la paredes celulares de una variedad de plantas, levaduras, hongos y bacterias. Los  $\beta$ -1,3;1,6-glucanos son aquellos que contienen unidades de glucosa con (1,3) eslabones que tienen cadenas laterales unidas en las posiciones (1,6). Los  $\beta$ -

1,3;1,6 glucanos son un grupo heterogéneo de polímeros de glucosa que comparten rasgos estructurales, incluida una columna vertebral de unidades de glucosa de cadena recta vinculadas por un enlace  $\beta$ -1,3 en donde las ramas vinculadas de  $\beta$ -1,6-glucosa se extienden a partir de esta columna vertebral. Aunque esta es la estructura básica para clase de  $\beta$ -glucanos que aquí se presenta, pueden existir algunas variaciones. Por ejemplo, ciertos  $\beta$ -glucanos de las levaduras tienen regiones adicionales de ramificación  $\beta$ (1,3) que se extiende desde las ramas  $\beta$ (1,6), lo cual añade más complejidad a sus respectivas estructuras.

[0134] Los  $\beta$ -glucanos derivados de la levadura de panadería, *Saccharomyces cerevisiae*, están compuestos por cadenas de moléculas de D-glucosa conectadas en las posiciones 1 y 3, que tienen cadenas laterales de glucosa unidas en las posiciones 1 y 6. El  $\beta$ -glucano derivado de la levadura es un azúcar complejo insoluble, parecido a la fibra, que tiene la estructura general de una cadena lineal de unidades de glucosa con una columna vertebral  $\beta$ -1,3 intercaladas con cadenas laterales  $\beta$ -1,6 que tienen generalmente 6-8 unidades de glucosa de longitud. Más específicamente, el  $\beta$ -glucano derivado de la levadura de panadería es poli-(1,6)- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1,3)- $\beta$ -D-glucopiranososa.

[0135] Además, los  $\beta$ -glucanos son bien tolerados y no producen o causan exceso de gas, distensión abdominal o diarrea en los niños. La adición de  $\beta$ -glucano a una composición nutricional para un niño, como una leche maternizada para bebé, una leche para la etapa del crecimiento u otro producto nutricional para niños, mejorará la respuesta inmunológica del sujeto al aumentar la resistencia contra los patógenos invasores y por consiguiente al mantener o mejorar la salud general.

[0136] La composición nutricional de la presente revelación comprende  $\beta$ -glucano. En algunas modalidades, el  $\beta$ -glucano es  $\beta$ -1,3;1,6-glucano. En algunas modalidades, el  $\beta$ -1,3;1,6-glucano es derivado de la levadura de panadería. La composición nutricional puede comprender  $\beta$ -glucano de partículas enteras de glucano,  $\beta$ -glucano en partículas, PGG-glucano (poli-1,6- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,3- $\beta$ -D-glucopiranososa) o cualquier mezcla de los mismos.

[0137] En algunas modalidades, la cantidad de  $\beta$ -glucano presente en la composición es de entre cerca de 0,010 y cerca de 0,080 g por 100g de composición. En otras modalidades, la composición nutricional comprende entre cerca de 10 y cerca de 30 mg  $\beta$ -glucano por ración. En otra modalidad, la composición nutricional comprende entre cerca de 5 y cerca de 30 mg  $\beta$ -glucano por ración de 8 onzas (236,6 mL). En otras modalidades, la composición nutricional comprende una cantidad de  $\beta$ -glucano suficiente para proporcionar entre cerca de 15 mg y cerca de 90 mg de  $\beta$ -glucano al día. La composición nutricional se puede dar en múltiples dosis hasta alcanzar una cantidad deseada de  $\beta$ -glucano que se da al sujeto a lo largo del día.

[0138] En algunas modalidades, la cantidad de  $\beta$ -glucano en la composición nutricional es de entre cerca de 3 mg y cerca de 17 mg por 100 kcal. En otra modalidad la cantidad de  $\beta$ -glucano es de entre cerca de 6 mg y cerca de 17 mg por 100 kcal.

**[0139]** También se pueden añadir una o más vitaminas y/o minerales a la composición nutricional en cantidades suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales diarios de un sujeto. La persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente entenderá que los requerimientos de vitaminas y minerales pueden variar, por ejemplo, con base en la edad del niño. Por ejemplo, un bebé puede tener diferentes requerimientos de vitaminas y minerales que un niño entre las edades de uno y trece años. Así pues, las modalidades no tienen por objeto limitar la composición nutricional a un grupo de edad particular sino, más bien, proporcionar un intervalo aceptable de componentes de vitaminas y minerales.

**[0140]** La composición nutricional opcionalmente puede incluir, pero sin limitaciones, una o más de las siguientes vitaminas o derivaciones de las mismas: vitamina B<sub>1</sub> (tiamina, pirofosfato de tiamina, TPP, trifosfato de tiamina, TTP, clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina), vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina, flavina mononucleótido, FMN, flavina adenina dinucleótido, FAD, lactoflavina, ovoflavina), vitamina B<sub>3</sub> (niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, nicotinamida adenina dinucleótido, NAD, ácido nicotínico mononucleótido, NicMN, ácido piridina-3-carboxílico), vitamina B<sub>3</sub>-precursor triptófano, vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina, piridoxal, piridoxamina, clorhidrato de piridoxina), ácido pantoténico (pantotenato, pantenol), folato (ácido fólico, folacina, ácido pteroilglutámico), vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina, metilcobalamina, desoxiadenosilcobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina), biotina, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina un (retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ésteres de retinilo con otros ácidos grasos de cadena larga, retinal, ácido retinoico, ésteres del retinol), vitamina D (calciferol, colecalciferol, vitamina D<sub>3</sub>, 1,25,-dihidroxitiamina D), vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol, acetato de  $\alpha$ -tocoferol, succinato de  $\alpha$ -tocoferol, nicotinato de  $\alpha$ -tocoferol,  $\alpha$ -tocoferol), vitamina K (vitamina K<sub>1</sub>, filoquinona, naftoquinona, vitamina K<sub>2</sub>, menaquinona-7, vitamina K<sub>3</sub>, menaquinona-4, menadiona, menaquinona-8, menaquinona-8H, menaquinona-9, menaquinona-9H, menaquinona-10, menaquinona-11, menaquinona-12, menaquinona-13), colina, inositol,  $\beta$ -caroteno y combinaciones de los mismos.

**[0141]** Además, la composición nutricional opcionalmente puede incluir, pero sin limitaciones, uno o más de los siguiente 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, cloro, cromo, cloruro de cromo, picolonato de cromo, cobre, sulfato de cobre, cobre gluconato, sulfato cúprico, flúor, 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. Algunos derivados ejemplares no limitantes de compuestos minerales incluyen sales, sales alcalinas, ésteres y

quelatos de cualquier compuesto mineral.

**[0142]** Los minerales se pueden añadir a composiciones nutricionales en forma de sales como fosfato de calcio, glicerofosfato de 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 otras vitaminas y minerales conocidas del estado de la técnica.

**[0143]** En una modalidad, la composición nutricional puede contener entre cerca de 10 y cerca de 50% de la máxima recomendación nutricional para cualquier país dado, o entre cerca de 10 y cerca de 50% de la recomendación nutricional promedio para un grupo de países, por ración de vitaminas A, C, y E, zinc, hierro, yodo, selenio, y colina. En otra modalidad, la composición nutricional para niños puede aportar cerca de 10-30% de la máxima recomendación nutricional para cualquier país dado, o cerca de 10-30% de la recomendación nutricional promedio para un grupo de países, por ración de vitaminas del complejo B. Todavía en otra modalidad, los niveles de vitamina D, calcio, magnesio, fósforo, y potasio en el producto nutricional para niños pueden corresponder con los niveles promedio que se encuentran en la leche. En otras modalidades, otros nutrientes en la composición nutricional para niños pueden estar presente en cerca de 20% de la máxima recomendación nutricional para cualquier país dado, o cerca de 20% de la recomendación nutricional promedio para un grupo de países, por ración.

**[0144]** Las composiciones nutricionales de la presente revelación opcionalmente pueden incluir uno o más de los siguiente agentes saborizantes, que incluyen, pero sin limitaciones, extractos saborizados, aceites volátiles, sabores de cacao o chocolate, sabor de mantequilla de maní, boronas de galletas, vainilla o cualquier saborizante comercialmente disponible. Algunos ejemplos de saborizantes útiles incluyen, pero sin limitaciones, extracto puro de anís, extracto de imitación de banano, extracto de imitación de cereza, extracto de chocolate, extracto puro de limón, extracto puro de naranja, extracto puro de yerbabuena, miel, extracto de imitación de piña, extracto de imitación de ron, extracto de imitación de fresa, o extracto de vainilla; o aceites volátiles, como aceite de bálsamo, aceite de malagueta, aceite de bergamota, aceite de cedro, aceite de cereza, aceite de canela, aceite de clavo, o aceite de yerbabuena; mantequilla de maní, saborizante de chocolate, boronas de galletas de vainilla, jarabe de caramelo, caramelo blando, y mezclas de los mismos. Las cantidades de agente saborizante pueden variar en gran medida dependiendo del agente saborizante que se use. El tipo y la cantidad de agente saborizante se puede seleccionar en la forma conocida del estado de la técnica.

**[0145]** Las composiciones nutricionales de la presente revelación opcionalmente pueden incluir uno o más emulsionantes que pueden ser añadidos para dar estabilidad al producto final. Algunos ejemplos de emulsionantes apropiados incluyen, pero sin limitaciones, lecitina (*p.ej.*, del huevo o la soya), alfa lactoalbúmina y/o mono- y di-glicéridos, y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes son fácilmente evidentes para la persona medianamente versada y la selección de los emulsionantes apropiados dependerá, en parte,

de la formulación y el producto final.

[0146] Las composiciones nutricionales de la presente revelación opcionalmente pueden incluir uno o más preservativos que también se pueden añadir para prolongar la vida útil del producto. Los preservativos apropiados incluyen, pero sin limitaciones, sorbato de potasio, sorbato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de sodio, EDTA de calcio disódico, y mezclas de los mismos.

[0147] Las composiciones nutricionales de la presente revelación opcionalmente pueden incluir uno o más estabilizadores. Los estabilizadores apropiados para usar en la práctica la composición nutricional de la presente revelación incluyen, pero sin limitaciones, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, agar, furcellarén, goma guar, goma gelán, goma de algarrobo, pectina, pectina de baja metoxilación, gelatina, celulosa microcristalina, CMC (carboximetilcelulosa de sodio), metilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, DATEM (ésteres de mono y diglicéridos del ácido diacetiltartárico), dextrano, carrageninas y mezclas de los mismos.

[0148] Las composiciones nutricionales de la revelación pueden proporcionar soporte nutricional mínimo, parcial o total. Las composiciones pueden ser suplementos nutricionales o reemplazos de comidas. Las composiciones pueden, pero no tienen que, ser nutricionalmente completas. En una modalidad, la composición nutricional de la revelación es nutricionalmente completa y contiene tipos y cantidades apropiadas de lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales. La cantidad de lípido o grasa normalmente puede variar de cerca de 1 a cerca de 7 g/100 kcal. La cantidad de proteína normalmente puede variar de cerca de 1 a cerca de 7 g/100 kcal. La cantidad de carbohidrato normalmente puede variar de cerca de 6 a cerca de 22 g/100 kcal.

[0149] La composición nutricional de la presente revelación además puede incluir por lo menos un fitonutriente adicional, es decir, otro componente fitonutriente además de la pectina y/o los componentes de almidón antes descritos. Los fitonutrientes, o sus derivados, formas conjugadas o precursores, que se identifican en la leche humana son preferidos para incluirlos en la composición nutricional. Normalmente, las fuentes de carotenoides y polifenoles de la dieta son absorbidas por una madre lactante y retenidas en la leche, poniéndolas a disposición del bebé alimentado con leche materna. La adición de estos fitonutrientes a leches maternizadas para bebés o niños permite que estas leches maternizadas simulen la composición y la funcionalidad de la leche humana y fomenten la salud general y el bienestar.

[0150] Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación puede comprender, en una ración de 8 onzas (236.6 mL), entre cerca de 80 y cerca de 300 mg de antocianinas, entre cerca de 100 y cerca de 600 mg de proantocianidinas, entre cerca de 50 y cerca de 500 mg de flavan-3-oles, o cualquier combinación o mezcla de los mismos. En otras modalidades, la composición nutricional comprende extracto de manzana, extracto de semillas de uva, o una combinación o mezcla de los mismos. Además, el por lo menos un fitonutriente de la composición nutricional

pueden derivarse de cualquier extracto de fruta única o mezcla de frutas, semillas de uva y/o de manzana o té.

**[0151]** Para los propósitos de la presente revelación, se pueden añadir más fitonutrientes a una composición nutricional en forma nativa, purificada, encapsulada y/o química o enzimáticamente modificada para dar las propiedades deseadas sensoriales y de estabilidad. En el caso de la encapsulación, es deseable que los fitonutrientes encapsulados resistan a la disolución con agua pero se liberen tan pronto lleguen al intestino delgado. Esto podría lograrse mediante la aplicación de cubiertas entéricas, como alginatos de enlaces cruzados y otros.

**[0152]** Algunos ejemplos de fitonutrientes adicionales apropiados para la composición nutricional incluyen, pero sin limitaciones, antocianinas, proantocianidinas, flavan-3-oles (es decir, catequinas, epicatequinas, etc.), flavanonas, flavonoides, isoflavonoides, stilbenoides (es decir, resveratrol, etc.) proantocianidinas, antocianinas, resveratrol, quercetina, curcumina, y/o cualquier mezcla de los mismos, así como cualquier posible combinación de fitonutrientes en forma purificada o natural. Ciertos componentes, especialmente componentes a base de plantas de las composiciones nutricionales pueden proporcionar una fuente de fitonutrientes.

**[0153]** Algunas cantidades de fitonutrientes pueden estar inherentemente presentes en ingredientes conocidos, como aceites naturales, que se usan a menudo para hacer composiciones nutricionales para niños. Estos fitonutriente(s) inherente(s) pueden ser, pero no necesariamente se los considera como parte del componente de fitonutrientes descrito en la presente revelación. En algunas modalidades, las concentraciones y proporciones de los fitonutrientes que aquí se describen se calculan con base en fuentes de fitonutriente añadidos e inherentes. En otras modalidades, las concentraciones y proporciones de fitonutrientes que aquí se describen se calculan con base solamente en fuentes de fitonutriente añadidos.

**[0154]** En algunas modalidades, la composición nutricional comprende antocianinas, como, por ejemplo, glucósidos de aurantinidina, cianidina, delphinidina, europinidina, luteolinidina, pelargonidina, malvidina, peonidina, petunidina, y rosinidina. Estas y otras antocianinas apropiadas para usar en la composición nutricional se encuentran en una variedad de fuentes vegetales. Las antocianinas pueden derivarse de una única fuente vegetal o una combinación de fuentes vegetales. Algunos ejemplos no limitantes de plantas altas en antocianinas apropiadas para usar en la composición inventiva incluyen: bayas (açai, uva, mirtilo, mora azul, arándano rojo, grosella negra, aronia, mora, frambuesa, cereza, grosella roja, arándano, empetrum, mora de los pantanos, mirtilo, azarollo), maíz morado, papa morada, zanahoria morada, batata roja, repollo morado, berenjena.

**[0155]** En algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación comprende proantocianidinas, las cuales incluyen, pero sin limitaciones, flavan-3-oles y polímeros de flavan-3-oles (p.ej., catequinas, epicatequinas) con grados de polimerización en el intervalo de 2 a 11. Dichos compuestos pueden derivarse de una única fuente vegetal

o de una combinación de fuentes vegetales. Algunos ejemplos no limitantes de fuentes vegetales altas en proantocianidinas apropiadas para usar en la composición nutricional de la invención incluye: uva, hollejo de uva, semillas de uva, té verde, té negro, manzana, corteza de pino, canela, cacao, mirtilo, arándano, grosella negra, aronia.

**[0156]** Algunos ejemplos no limitantes de flavan-3-oles que son adecuados para usar en la composición nutricional de la invención incluyen catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina-3-galato, epigalocatequina y galato. Las plantas altas en los flavan-3-oles apropiados incluyen, pero sin limitaciones, té, uvas rojas, cacao, té verde, albaricoque y manzana.

**[0157]** Ciertos compuestos polifenólicos, en particular los flavan-3-oles, pueden mejorar el aprendizaje y la memoria en el ser humano porque aumentan el flujo sanguíneo cerebral, lo cual se asocia con un aumento y un aporte sostenido de energía/nutrientes al cerebro, así como la formación de nuevas neuronas. Los polifenoles también pueden tener acciones neuroprotectoras y aumentar tanto la sinaptogénesis del cerebro y como la capacidad antioxidante, lo cual soporta el desarrollo óptimo del cerebro en niños pequeños.

**[0158]** Las fuentes preferidas de flavan-3-oles para la composición nutricional incluyen por lo menos un extracto de manzana, por lo menos un extracto de semillas de uva o una mezcla de los mismos. En cuanto a los extractos de manzana, los flavan-3-oles se fraccionan en monómeros en el intervalo de 4% a 20% y polímeros en el intervalo de 80% a 96%. En cuanto al extracto de semillas de uvas, los flavan-3-oles se fraccionan en monómeros (cerca de 46%) y polímeros (cerca de 54%) del contenido total de flavan-3-oles y polifenoles. El grado de polimerización preferido de los flavan-3-oles poliméricos se encuentra en el intervalo de entre cerca de 2 y 11. Además, los extracto de manzana y de semilla de uva puede contener catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, proantocianidinas poliméricas, stilbenoides (es decir, resveratrol), flavonoles (es decir, quercetina, miricetina), o cualquier mezcla de los mismos. Las fuentes vegetales altas en flavan-3-oles incluyen, pero sin limitaciones manzana, semilla de uva, uva, hollejo de uva, tea (verde o negro), corteza de pino, canela, cacao, mirtilo, arándano, grosella negra, aronia.

**[0159]** Si la composición nutricional se le administra a un niño, se puede administrar una cantidad de flavan-3-oles, que incluyen flavan-3-oles monoméricos, flavan-3-oles poliméricos o una combinación de los mismos, en el intervalo de entre cerca de 0,01 mg y cerca de 450 mg al día. En algunos casos, la cantidad de flavan-3-oles que se administra a un bebé o niño puede estar en el intervalo de cerca de 0,01 mg a cerca de 170 mg al día, de cerca de 50 a cerca de 450 mg al día, o de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg al día.

**[0160]** En una modalidad de la revelación, los flavan-3-oles se encuentran presentes en la composición nutricional en una cantidad que va de cerca de 0,4 a cerca de 3,8 mg/g de la composición nutricional (cerca de 9 a cerca de 90 mg/100 kcal). En otra modalidad, los

flavan-3-oles se encuentran presentes en una cantidad que va de cerca de 0,8 a cerca de 2,5 mg/g de la composición nutricional (cerca de 20 a cerca de 60 mg/100 kcal).

**[0161]** En algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación comprende flavanonas. Algunos ejemplos no limitantes de flavanonas apropiadas incluyen butina, eriodictiol, hesperetina, hesperidina, homeriodictiol, isosakuranetina, naringenina, naringina, pinocembrina, poncirina, sakuranetina, sakuranina, steurbina. Las fuentes vegetales altas en flavanonas incluyen, pero sin limitaciones, naranja, mandarina, toronja, limón y lima. La composición nutricional puede ser formulada para que ofrezca entre cerca de 0,01 y cerca de 150 mg de flavanonas al día.

**[0162]** Más aún, la composición nutricional también puede comprender flavonoles. Se pueden usar flavonoles de extractos de plantas o algas. Los flavonoles, como ishrhametina, kaempferol, miricetina, quercetina, pueden estar incluidos en la composición nutricional en cantidades suficientes para ofrecer entre cerca de 0,01 y 150 mg al día a un sujeto.

**[0163]** El componente de fitonutrientes de la composición nutricional también pueden comprender fitonutrientes que han sido identificados en la leche humana, incluidos, pero sin limitaciones, naringenina, hesperetina, antocianinas, quercetina, kaempferol, epicatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, la composición nutricional comprende entre cerca de 50 y cerca de 2000 nmol/L de epicatequina, entre cerca de 40 y cerca de 2000 nmol/L de galato de epicatequina, entre cerca de 100 y cerca de 4000 nmol/L de galato de epigallocatequina, entre cerca de 50 y cerca de 2000 nmol/L de naringenina, entre cerca de 5 y cerca de 500 nmol/L de kaempferol, entre cerca de 40 y cerca de 4000 nmol/L de hesperetina, entre cerca de 25 y cerca de 2000 nmol/L de antocianinas, entre cerca de 25 y cerca de 500 nmol/L de quercetina, o una mezcla de los mismos. Además, la composición nutricional puede comprender los metabolitos de un fitonutriente o de su compuesto primario, o puede comprender otras clases de fitonutrientes de la dieta, como glucosinolato o sulforafane.

**[0164]** En ciertas modalidades, la composición nutricional comprende carotenoides, como luteína, zeaxantina, astaxantina, licopeno, beta-caroteno, alfa-caroteno, gama-caroteno, y/o beta-criptoxantina. Las fuentes vegetales altas en carotenoides incluyen, pero sin limitaciones kiwi, uva, cítricos, tomate, sandía, papaya y otros frutos rojos, o vegetales verdes oscuros como col rizada, espinaca, nabo, berza, lechuga romana, brócoli, calabacín, guisantes y repollitas de Bruselas, espinacas, zanahorias.

**[0165]** Los seres humanos no pueden sintetizar carotenoides, pero se han identificado más de 34 carotenoides en la leche materna humana, incluidos isómeros y metabolitos de ciertos carotenoides. Además de su presencia en la leche materna, los carotenoides de la dieta, como alfa y beta-caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, y criptoxantina se encuentran presentes en el suero de las mujeres que amamantan y los bebés alimentados con leche materna. En general se ha informado que los



carotenoides mejoran la comunicación célula a célula, favorecen la función inmunológica, soportan la salud respiratoria, protegen a la piel del daño por radiación UV, y se han relacionado con una reducción del riesgo de ciertos tipos de cáncer y mortalidad por todas las causas. Además, los carotenoides y/o polifenoles de la dieta que son absorbidos por los seres humanos, se acumulan y retienen en la leche materna, y se ponen a disposición de los bebés amamantados. Así las cosas, la adición de fitonutrientes a las leches maternizadas para bebé o los productos para niños harían que las leches maternizadas estuvieran más cercanas en composición y funcionalidad a la leche humana.

**[0166]** Los flavonoides, como un todo, también pueden incluirse en la composición nutricional, ya que no pueden ser sintetizados por los seres humanos. Más aún, los flavonoides de extractos de plantas o algas pueden ser útiles en forma de monómero, dímero y/o polímero. En algunas modalidades, la composición nutricional comprende niveles de las formas monoméricas de flavonoides similares a las de la leche humana durante los primeros tres meses de la lactancia. Si bien se han identificado agluconas flavonoides (monómeros) en muestras de leche humana, las formas conjugadas de flavonoides y/o sus metabolitos también pueden ser útiles en la composición nutricional. Los flavonoides se pueden añadir en las siguientes formas: libres, glucurónidos, metilglucurónidos, sulfatos, y metilsulfatos.

**[00167]** La composición nutricional también pueden comprender isoflavonoides y/o isoflavonas. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, genisteína (genistina), daidzeína (daidzina), gliciteína, biochanina A, formononetina, coumestrol, irilona, orobol, pseudobaptigenina, anagiroidisoflavona A y B, calicosina, gliciteína, irigenina, 5-O-metilgenisteína, pratenseína, prunetina, psi-tectorigenina, retusina, tectorigenina, iridina, ononina, puerarina, tectoridina, derrubona, luteona, wighteona, alpinumisoflavona, barbigerona, di-O-metilalpinumisoflavona, y 4'-metil-alpinumisoflavona. Las fuentes vegetales altas en isoflavonoides incluyen, pero sin limitaciones, frijoles de soya, psoralea, kudzu, lupina, haba, garbanzo, alfalfa, leguminosas y maní. La composición nutricional puede ser formulada para que ofrezca entre cerca de 0,01 y cerca de 150 mg de isoflavonas y/o isoflavonoides al día.

**[00168]** En una modalidad, las composiciones nutricionales de la presente revelación comprenden una cantidad efectiva de colina. La colina es un nutriente que es esencial para el funcionamiento normal de las células. Es un precursor de los fosfolípidos de la membrana, y acelera la síntesis y liberación de la acetilcolina, un neurotransmisor involucrado en el almacenamiento de la memoria. Más aún, aunque no es la intención quedar vinculados a esta o a cualquier otra teoría, se cree que la colina y el ácido docosahexaenoico (DHA) de la dieta actúan sinérgicamente promoviendo la biosíntesis de la fosfatidilcolina y ayudando así a fomentar la sinaptogénesis en los seres humanos. Además, la colina y el DHA pueden tener el efecto sinérgico de promover la formación de espinas dendríticas, importante en el mantenimiento de las conexiones sinápticas establecidas. En algunas modalidades, las composiciones nutricionales de la presente

revelación incluyen una cantidad efectiva de colina, que es de cerca de 20 mg de colina por ración de 8 onzas (236,6 mL) a cerca de 100 mg por ración de 8 onzas (236,6 mL).

[00169] Más aún, en algunas modalidades, la composición nutricional es nutricionalmente completa, en que contiene tipos y cantidades apropiadas de lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales para ser la fuente de nutrición exclusiva de un sujeto. En efecto, la composición nutricional opcionalmente puede incluir cualquier número de proteínas, péptidos, aminoácidos, ácidos grasos, probióticos y/o sus subproductos metabólicos, prebióticos, carbohidratos y cualquier otro nutriente o compuesto que pueda proporcionar muchos beneficios nutricional y fisiológicos a un sujeto. Además, la composición nutricional de la presente revelación puede comprender sabores, intensificadores de sabor, endulzantes, pigmentos, vitaminas, minerales, ingredientes terapéuticos, ingredientes funcionales de los alimentos, ingredientes de los alimentos, ingredientes para procesamiento o combinaciones de los mismos.

[0170] La presente revelación además proporciona un método para ofrecer soporte nutricional a un sujeto. El método incluye administrarle al sujeto una cantidad efectiva de la composición nutricional de la presente revelación.

[0171] La composición nutricional puede ser expulsada directamente dentro del tracto intestinal de un sujeto. En algunas modalidades, la composición nutricional es expulsada directamente dentro del intestino. En algunas modalidades, la composición puede ser formulada para ser consumida o administrada por vía enteral bajo la supervisión de un médico y puede tener por objeto el manejo nutricional específico de una enfermedad o patología, como enfermedad celiaca y/o alergias alimenticias, para lo cual por evaluación médica se establecen requerimientos nutricionales distintivos, con base en principios científicos establecidos.

[0172] La composición nutricional de la presente revelación no se limita a composiciones que comprenden nutrientes específicamente enumerados aquí. Cualquier nutriente se puede dar como parte de la composición con el objeto de satisfacer las necesidades nutricionales y/o con el fin de optimizar el estado nutricional de un sujeto.

[0173] En algunas modalidades, la composición nutricional se le puede dar a un bebé desde el nacimiento hasta un momento que se corresponde con la gestación a término. En algunas modalidades, la composición nutricional se le puede dar a un bebé hasta por lo menos cerca de tres meses de edad corregida. En otra modalidad, la composición nutricional se le puede dar a un sujeto todo el tiempo que sea necesario para corregir deficiencias nutricionales. Todavía en otra modalidad, la composición nutricional se le puede dar a un bebé desde el nacimiento hasta por lo menos cerca de los seis meses de edad corregida. Todavía en otra modalidad, la composición nutricional se le puede dar a un bebé desde el nacimiento hasta por lo menos cerca de un año de edad corregida.

[0174] La composición nutricional de la presente revelación puede ser estandarizada a un contenido calórico específico, y puede ser ofrecida como un producto listo para usar o en forma de concentrado.

[0175] En algunas modalidades, la composición nutricional de la presente revelación es una leche para la etapa del crecimiento. Las leches para la etapa de crecimiento son bebidas enriquecidas a base de leche destinadas a niños a partir del año de edad (normalmente de 1-3 años de edad, de 4-6 años de edad o de 1-6 años de edad). No son alimentos médicos y su propósito no es servir como reemplazo de las comidas o como suplemento para corregir una deficiencia nutricional particular. Antes bien, las leches para la etapa de crecimiento se diseñan con la intención de que sirvan como complemento para una dieta diversa para proporcionar la garantía adicional de que un niño consigue el aporte continuo diario de todas las vitaminas y minerales esenciales, macronutrientes más componentes funcionales adicionales de la dieta, como nutrientes no esenciales que tienen presuntas propiedades de promoción de la salud.

[0176] La composición exacta de una composición nutricional de acuerdo con la presente revelación puede variar de un mercado a otro, dependiendo de las regulaciones locales y la información de la dieta de la población de interés. En algunas modalidades, las composiciones nutricionales de acuerdo con la revelación constan de una fuente de proteínas de la leche, como leche entera o descremada, con la adición de azúcar y endulzantes para alcanzar las propiedades sensoriales deseadas, y con la adición de vitaminas y minerales. La grasa de la composición normalmente se deriva de materias primas de la leche. Se puede buscar que las proteínas totales se correspondan con las de la leche humana, leche de vaca o un valor menor. Por lo general se busca que los carbohidratos totales proporcionen la menor adición de azúcar, en forma de sacarosa o fructosa, posible para alcanzar un gusto aceptable. Normalmente, la vitamina A, el calcio y la vitamina D se añaden en niveles que se corresponden con el aporte de nutrientes de la leche de vaca regional. De lo contrario, en algunas modalidades, las vitaminas y minerales se pueden añadir en niveles que proporcionan aproximadamente 20% del aporte alimenticio de referencia (DRI) o 20% del valor diario (DV) por ración. Más aún, valores de los nutrientes puede variar entre mercados dependiendo de las necesidades nutricionales identificadas en la población objetivo, el aporte de las materias primas y las regulaciones regionales.

[0177] En ciertas modalidades, la composición nutricional es hipoalergénica. En otras modalidades, la composición nutricional es kosher. Todavía en otras modalidades, la composición nutricional es un producto no genéticamente modificado. En una modalidad, la formulación nutricional está libre de sacarosa. La composición nutricional también puede estar libre de lactosa. En otras modalidades, la composición nutricional no contiene ningún aceite de triglicéridos de cadena media. En algunas modalidades, han carrageninas presentes en la composición. En otras modalidades, la composición nutricional está libre de gomas.

[0178] En algunas modalidades, la revelación se refiere a un régimen nutricional por etapas para un niño, como para bebés o niños, que incluye un pluralidad de composiciones nutricionales diferentes de acuerdo con la presente revelación. Cada

composición nutricional comprende proteínas hidrolizadas, por lo menos un almidón pregelatinizado, y por lo menos una pectina. En ciertas modalidades, las composiciones nutricionales del régimen alimenticio también pueden incluir una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, por lo menos un prebiótico, una fuente de hierro, una fuente de  $\beta$ -glucano, vitaminas o minerales, luteína, zeaxantina, o cualquier otra ingrediente de los aquí descritos. Las composiciones nutricionales aquí descritas pueden ser administradas una vez al día o en varias administraciones a lo largo del curso de un día.

[0179] Se dan ejemplos para ilustrar algunas modalidades de la composición nutricional de la presente revelación pero no deberán interpretarse como limitantes de la misma. Otras modalidades dentro del alcance de las presentes reivindicaciones resultarán evidentes para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente a partir de la consideración de la especificación o la práctica de la composición nutricional o los métodos aquí revelados. Se pretende que la especificación, junto con el ejemplo, se considere como ejemplos exclusivamente, en donde el alcance y el espíritu de la revelación estarán indicados por las reivindicaciones que siguen al ejemplo.

#### EJEMPLO 1

[0180] El presente ejemplo ilustra una modalidad de un producto nutricional de acuerdo con la presente revelación.

Descripción	kg por 100 kg
Carbohidratos totales	38,9
Proteínas totales	28,8
Grasas totales	25,6
Prebióticos	4,5
Lecitina de soya	0,8
Lactoferrina	0,3
Carbonato de calcio	0,5
Citrato de potasio	0,2
Sulfato ferroso	0,05
Cloruro de potasio	0,048
Óxido de magnesio	0,023
Cloruro de sodio	0,025
Sulfato de zinc	0,015
Sulfato cúprico	0,002
Sulfato de manganeso	0,0003
Selenito de sodio	0,00003
cloruro de colina	0,144
Ácido ascórbico	0,093

Niacinamida	0,006
Pantotenato de calcio	0,003
palmitato de vitamina A	0,007
Vitamina B12	0,002
Vitamina D3	0,000001
Riboflavina	0,0008
Tiamina	0,0006
Vitamina B6	0,0004
Ácido fólico	0,0001
Vitamina K1	0,006
Biotina	0,00002
Inositol	0,03
acetato de vitamina E	0,01
Taurina	0,05
L-carnitina	0,001

## EJEMPLO 2

[0181] El presente ejemplo ilustra otra modalidad de un producto nutricional de acuerdo con la presente revelación.

Descripción	kg por 100 kg
Carbohidratos totales	24,7
Proteínas totales	31,9
Grasas totales	39,3
Prebióticos	3,6
Lactoferrina	0,1
Carbonato de calcio	0,15
Sulfato ferroso	0,03
Sulfato de zinc	0,01
Sulfato de cobre	0,00025
Sulfato de manganeso	0,0002
Selenito de sodio	0,00001
Bitartrato de colina	0,05
Ácido ascórbico	0,004
Ascorbato de sodio	0,04
Niacinamida	0,007
Pantotenato de calcio	0,0005
Palmitato de vitamina A	0,0005

Vitamina D3	0,0002
Riboflavina	0,0001
Tiamina	0,00005
Vitamina B6	0,00005
Ácido fólico	0,000067
Vitamina K1	0,00002
Acetato de vitamina E	0,008
Taurina	0,02
Aceite de pescado	0,2
B-glucano	0,03

### EJEMPLO 3

[0182] El presente ejemplo ilustra una modalidad de ingredientes que se pueden usar para preparar el producto nutricional de acuerdo con la presente revelación.

Agua	872 mL
Lactosa	65,6 mg
Mezcla de aceites vegetales	353,0 mg
Leche descremada evaporada	34,0 mg
Concentrado de proteínas del suero	8,5 mg
Galactooligosacáridos	4,7 mg
Caseína	3,5 mg
Polidextrosa	2,4 mg
Solución de lactoferrina (10%)	1,0 mg
Mezcla de DHA y ARA de aceite de célula única	0,94 mg
Mono- y di-glicéridos	0,7 mg
Carbonato de calcio	0,44 mg
Fosfato de calcio	0,4 mg
Citrato de potasio	0,4 mg
Cloruro de potasio	0,4 mg
Lecitina de soya	0,4 mg
Cloruro de sodio	0,3 mg
Fosfato de potasio	0,3 mg
Cloruro de colina	0,2 mg
Óxido de magnesio	0,08 mg
Hidróxido de calcio	0,08 mg
Sulfato ferroso	0,07 mg

**EJEMPLO 4**

[0183] El presente ejemplo ilustra otra modalidad de ingredientes que se pueden usar para preparar el producto nutricional de acuerdo con la presente revelación.

Agua	686 mL
Suero con minerales reducidos	215 mg
Leche descremada evaporada	67 mg
Mezcla de aceites vegetales	33 mg
Lactosa	17 mg
Galactooligosacáridos	4,7 mg
Polidextrosa	2,4 mg
Solución de lactoferrina (10%)	1,0 mg
Mezcla de DHA y ARA de aceite de célula única	0,9 mg
Mono- y di-glicéridos	0,7 mg
Carbonato de calcio	0,44 mg
Fosfato de calcio	0,4 mg
Citrato de potasio	0,4 mg
Cloruro de potasio	0,4 mg
Lecitina de soya	0,4 mg
Fosfato de potasio	0,3 mg
Carrageninas	0,3 mg
Citrato de sodio	0,2 mg
Cloruro de colina	0,2 mg
Óxido de magnesio	0,08 mg
Cloruro de calcio	0,08 mg
Sulfato ferroso	0,07 mg

**EJEMPLO 5**

[0184] El presente ejemplo ilustra el grado de lesión intestinal, la incidencia de ECN y las tasas de supervivencia evaluadas en ratas pretérmino tratadas con la administración oral de leche maternizada que contiene lactoferrina bovina (LFb) en comparación con ratas alimentadas con leches maternizadas que no contienen LFb.

[0185] Ochenta y una ratas recién nacidas Sprague-Dawley de once camadas se obtuvieron por cesárea 24 horas antes de su fecha probable de parto. Su primera alimentación se inició dos horas después del parto, y las ratas se alimentaron seis veces al día con un volumen total de 850 µL de leche maternizada al día. La ECN experimental se indujo por asfixia

(respiración de nitrógeno gaseoso al 100% durante 60 segundos) seguida de estrés por frío (4°C durante 10 minutos) dos veces al día.

**[0186]** Los animales se dividieron en los siguientes grupos experimentales: 1) ratas alimentadas a mano con leche maternizada (FF; n=23); 2) ratas alimentadas a mano con leche maternizada que contenía 0.85 mg/mL de lactoferrina bovina (LF baja; n=23); 3) ratas alimentadas a mano con leche maternizada que contenía 5.25 mg/mL de lactoferrina bovina (LF alta; n=23); y 4) ratas alimentadas por la madre adoptiva (Control; n=12). Después de 96 horas, todas las ratas supervivientes fueron sacrificadas por decapitación. Las ratas que murieron antes de terminar el periodo de 96 horas fueron excluidas del estudio.

**[0187]** Después del sacrificio se resecó un segmento del íleon distal de 2 cm y se fijó en etanol al 70%, se embebió en parafina, se hicieron cortes de 4-6  $\mu$ , y se coloreó con hematoxilina y eosina para la evaluación histológica de la ECN. Los cambios patológicos en la arquitectura del intestino se evaluaron usando un sistema de puntuación de ECN como el que se muestra en la Fig. 2 y como se describe aquí abajo.

**[0188]** Los cambios histológicos del íleon se califican de la siguiente manera: (0) (normal)- sin daños; (1) (leve)- ligera separación de la submucosa y/o la lámina propia; (2) (moderado)- separación moderada de la submucosa y/o lámina propia, y/o edema en las capas submucosa y muscular; (3) (grave)- separación grave de la submucosa y/o lámina propia, y/o edema grave en las capas submucosa y muscular, descamación de las vellosidades regionales; (4) (necrosis)- pérdida de vellosidades y necrosis. También se usaron puntuaciones intermedias de 0.5, 1.5, 2.5 y 3.5 para valorar con más precisión los niveles de daño del íleon según necesidad. Para determinar la incidencia de ECN, los animales que tenían puntuaciones de menos de 2 no desarrollaron ECN, las ratas con puntuaciones histológicas de 2 o más se considera que desarrollaron ECN. La Fig. 2 ilustra este sistema de puntuación histológica para el íleon terminal de ratas recién nacidas.

**[0189]** Los análisis estadísticos de los grupos experimentales se realizaron usando la prueba t de dos muestras en el nivel de confianza del 95%. La prueba de Chi cuadrado se usó para analizar las diferencias en la incidencia de la enfermedad. Todos los datos numéricos se expresan como media  $\pm$  EEM.

**[0190]** Además, el grado de lesión intestinal y la incidencia de ECN se evaluaron en las ratas pretérmino (ver la Fig. 1; Fig. 3).

**[0191]** La incidencia de ECN en el grupo alimentado con leche maternizada fue de 67% (14/21) con una mediana de la puntuación histológica de ECN de 2.0. La suplencia de 0.85 mg/mL de LFb en la leche maternizada (LF baja) redujo la incidencia de ECN a 38% (8/21, mediana 1.5). La suplencia de una dosis más alta de LFb (5.25 mg/mL, LF alta) redujo la incidencia de ECN a 36% (8/22; mediana 1.5;  $P \leq 0.05$ ).

**[0192]** En efecto, la Fig. 1 ilustra la reducción de la incidencia de ECN en las ratas alimentadas con leche maternizada que contenía 0.85 mg/mL de lactoferrina bovina (LF baja) y en las ratas alimentadas con leche maternizada que contenía 5.25 mg/mL de

lactoferrina bovina (LF alta) en comparación con las ratas alimentadas con leche maternizada sin lactoferrina (FF).

[0193] La Fig. 3 ilustra la puntuación histológica de ECN asignada para denotar el grado de lesión intestinal en varias ratas tratadas con la administración oral de una leche maternizada que contenía 0,85 mg/mL de lactoferrina bovina (LF baja), una leche maternizada que contenía 5,25 mg/mL de lactoferrina bovina (LF alta), o leche maternizada que no contenía lactoferrina (FF).

[0194] En resumen, el Ejemplo 5 demuestra el efecto protector de la lactoferrina bovina administrada por vía oral contra ECN en el modelo de rata neonatal. Además, una dosis más alta de LFb (5,25 mg/mL) muestra un mayor efecto protector contra la ECN experimental en comparación con la dosis más baja (0,85 mg/mL).

[0195] Todas las referencias que se citan en la presente especificación, incluidos, sin limitación, todos los artículos, publicaciones, patentes, solicitudes de patente, presentaciones, textos, informes, manuscritos, folletos, libros, publicaciones en internet, artículos de prensa, periódicos, y similares, se incorporan a la presente especificación en su integridad mediante referencia. La discusión de las referencias aquí citadas tiene por único objeto resumir las aseveraciones hechas por sus autores y no se hace la admisión de que alguna referencia constituya estado de la técnica. Los Solicitantes se reservan el derecho de controvertir la exactitud y pertinencia de las referencias citadas.

[0196] Si bien las modalidades de la revelación se han descrito usando términos, dispositivos y métodos específicos, dicha descripción tiene propósitos exclusivamente ilustrativos. Los términos empleados son descriptivos y no suponen una limitación. Debe entenderse que la persona medianamente versada en la técnica puede hacer cambios y variaciones sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente revelación, el cual se establece en las siguientes reivindicaciones. Además, debe entenderse que algunos aspectos de las diversas modalidades pueden intercambiarse en todo o en parte. Por ejemplo, aunque se han ejemplificado los métodos para la producción de un suplemento nutricional líquido estéril comercialmente disponible preparado de acuerdo con esos métodos, se contemplan otros usos. En consecuencia, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones que se anexan no deberán limitarse a la descripción de las versiones aquí contenidas.

### REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para modular el estrés psicológico en un niño, el cual método comprende administrarle al niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina de una fuente no humana.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la lactoferrina es lactoferrina bovina.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la composición nutricional es una leche maternizada para bebé.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la composición nutricional además comprende cerca de 3 g/100 kcal a cerca de 7 g/100 kcal de una fuente de grasas.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la composición nutricional además comprende cerca de 1 g/100 kcal a cerca de 5 g/100 kcal de una fuente de proteínas.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la lactoferrina se encuentra presente at un nivel de cerca de 70 mg/100 kcal a cerca de 220 mg/100 kcal.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la composición nutricional además comprende por lo menos un prebiótico.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que se caracteriza porque la composición nutricional comprende cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal del por lo menos un prebiótico.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que se caracteriza porque el por lo menos un prebiótico comprende polidextrosa.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que se caracteriza porque el por lo menos un prebiótico además comprende galactooligosacáridos.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que se caracteriza porque la polidextrosa comprende por lo menos cerca de 20% p/p del por lo menos un prebiótico.
12. Un método para modular los niveles plasmáticos de corticosterona en un niño, el cual método comprende administrarle al niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina bovina.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que se caracteriza porque la composición nutricional además comprende por lo menos un prebiótico.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza porque el por lo menos un prebiótico se encuentra presente en un nivel de cerca de 0,1 g/100 kcal a cerca de 1 g/100 kcal.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza porque el por lo menos un prebiótico comprende polidextrosa.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que se caracteriza porque el por lo menos un prebiótico además comprende galactooligosacáridos.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que se caracteriza porque la povidexrosa comprende por lo menos cerca de 20% p/p del por lo menos un prebiótico.
18. Un método para soportar el desarrollo gastrointestinal en un niño, el cual método comprende administrarle al niño una composición nutricional a base de leche que comprende lactoferrina bovina y un componente prebiótico que comprende povidexrosa.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que se caracteriza porque la povidexrosa comprende por lo menos 20% p/p del componente prebiótico.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que se caracteriza porque el componente prebiótico además comprende galactooligosacáridos.

### **RESUMEN DE LA REVELACIÓN**

La presente revelación se relaciona con composiciones nutricionales a base de leche que comprenden lactoferrina y/o un componente prebiótico, que se caracterizan porque, cuando se combinan, la lactoferrina y componente prebiótico pueden tener efectos beneficiosos aditivos o sinérgicos sobre la salud y el desarrollo de un niño. La revelación además se relaciona con métodos que comprenden la administración de las mencionadas composiciones nutricionales a base de leche a los niños.

1/3

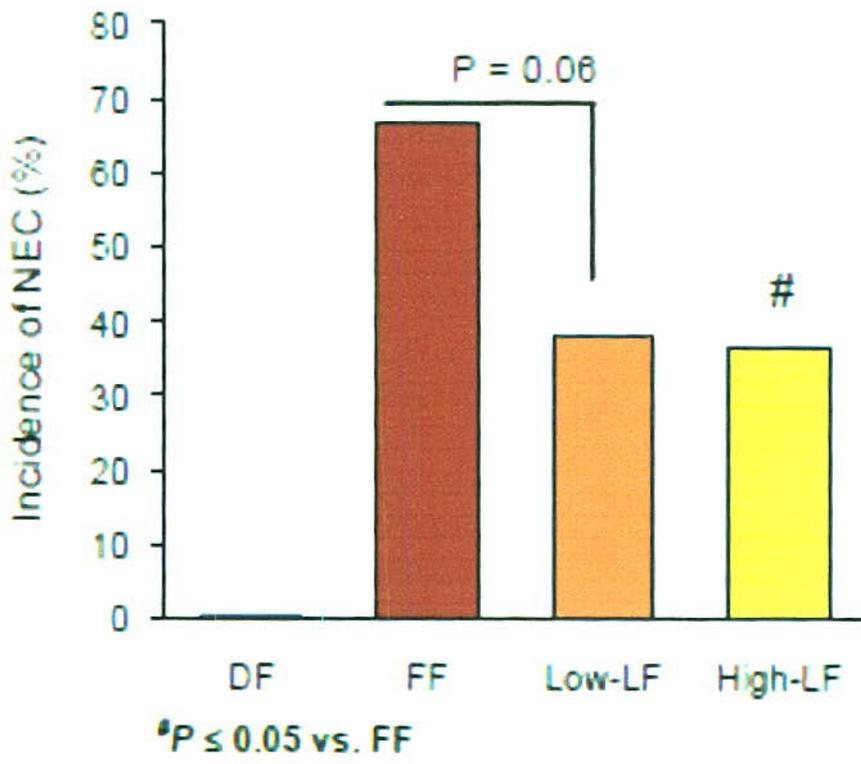


Fig. 1

2/3

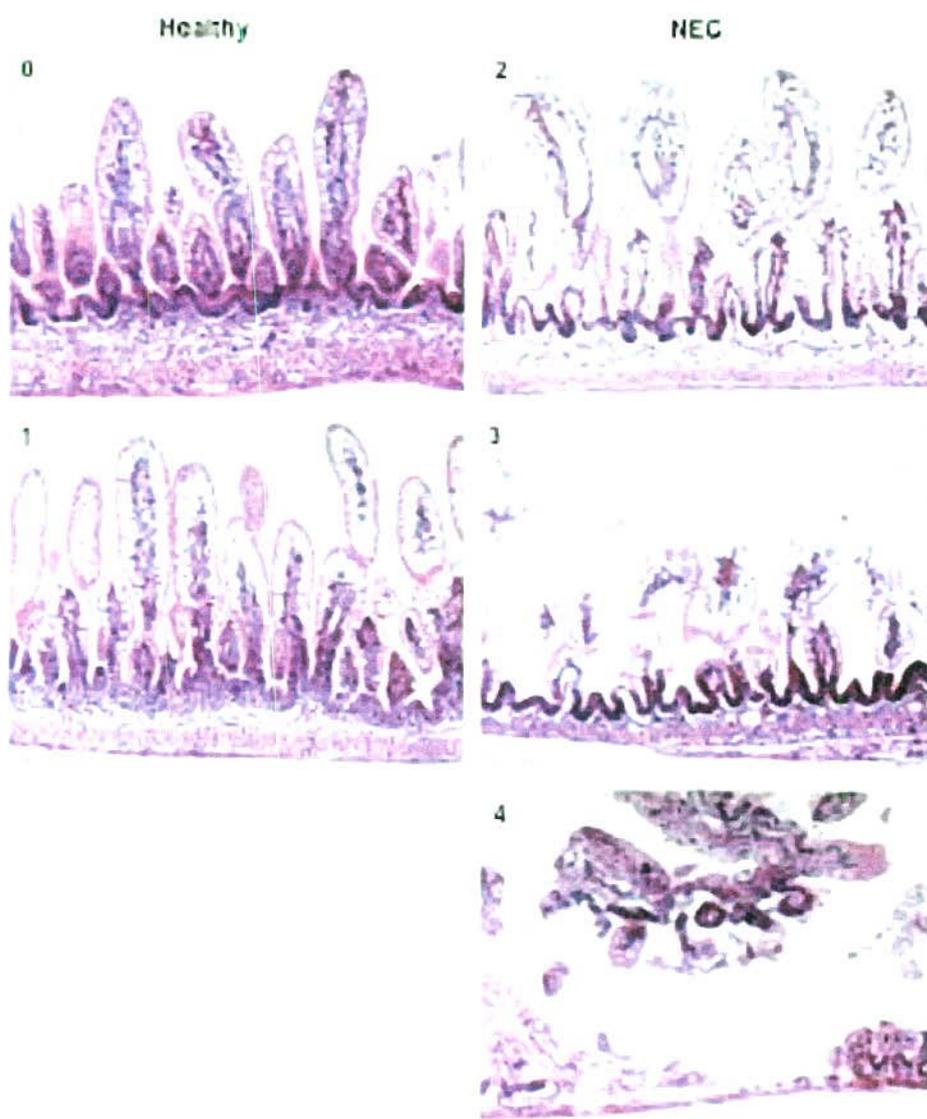


Fig. 2

3/3

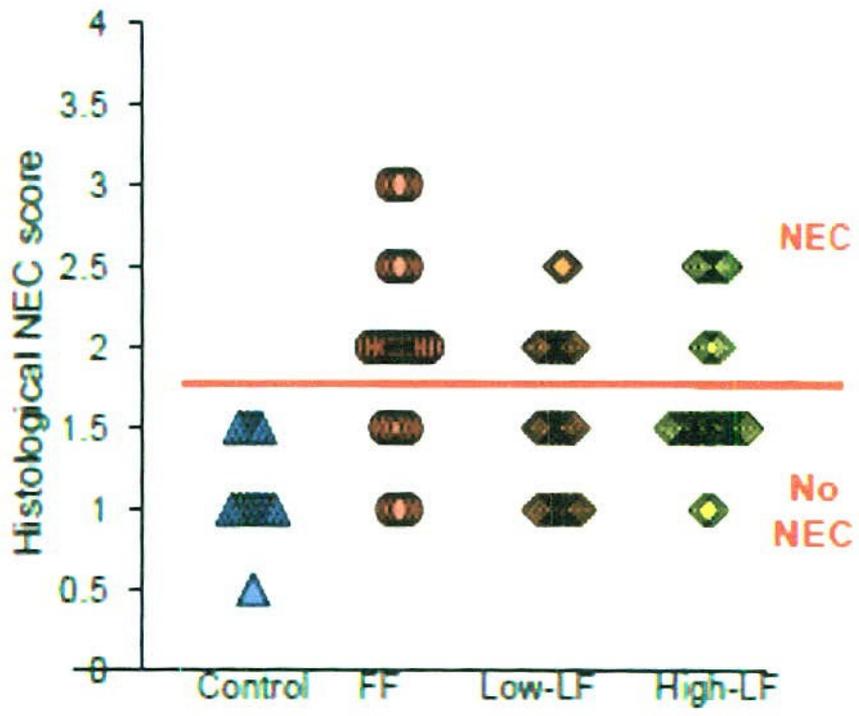


Fig. 3

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -

54



**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0078816**

Bogotá D.C., Julio 15 de 2015 - 10:42:11

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	714683712	15/07/2015	7.511.000.00

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00
			-----	530.000.00
			-----	-----

**SON: \*\*QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 15-163659- -00000-0000**

Fecha: 2015-07-15 10:54:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
 Tra 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONAL  
 Act 411 PRESENTACION Folios 52 - 53

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240



No. 15-163659- -00000-0000

Fecha 2015-07-15 10:54:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR  
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios 52 - 53

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UT.

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa  Incompleta

PATENTE DE INVENCION PCT

MODELO DE UTILIDAD PCT

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa  Incompleta

DISEÑO INDUSTRIAL

(Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa  Incompleta

ESQUEMA DE TRAZADO

(Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa  Incompleta