



00 25252

JE
E
CI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00025252 00000000

Folios: 82

Fecha (AMD): 2000-04-06 17:29:31

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **ABBOTT LABORATORIES** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **Estados Unidos de América**

Departamento o Estado **Illinois**

Dirección **100 Abbott Park Road, Abboott Park, Illinois 60064-6050, Estados Unidos de América**

Ciudad **Abboott Park** Teléfono **1 847 9370042**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA.**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **Santafé de Bogotá, D.C.** Teléfono **57 1 3264270**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Bridget Barrett-Reis, Patricia A. Reynolds, Michael B. Montalto y Deborah L. O'Connor**

Identificación

Dirección **9401 Tracyton Drive, Dublin, Ohio 43017; 5700 Jousting Lane, Columbus, Ohio 43231; 4001 Fonwiok Road, Upper Arlington, Ohio 43220 y 2311 Benning Drive, Powell, Ohio 433065, Estados Unidos de América**

Ciudad **Dublin, Columbus, Upper Arlington y Powell** Teléfono **1 847 9370042**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **"FORTALECEDOR EN POLVO PARA LECHE HUMANA"**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País **US**

(32) Fecha **09-04-99**

(31) No. Solicitud **60/128,575**

Para Publicar a los

☐

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 23 C 9/158

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a un fortalecedor en polvo de leche humana que comprende un componente de proteína típicamente presente en una cantidad entre cerca del 24% por peso y cerca del 55% por peso del polvo fortalecedor, y un componente graso típicamente presente en una cantidad entre cerca del 1% por peso y cerca del 30% por peso del polvo fortalecedor, y un componente carbohidrato presente en una cantidad entre cerca del 15% por peso y cerca del 75% por peso del polvo fortalecedor. Preferiblemente, el fortalecedor en polvo de leche humana se suministra en un contenedor de unidad de dosis, el cual contiene cerca de 0.5 gm a cerca de 10 gm de polvo. La presente invención se refiere también a un método para suministrar nutrición a infantes prematuros por medio de la adición de un polvo fortalecedor a la leche humana y la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. La invención ofrece además, un método para promover el crecimiento de un infante prematuro mediante la administración de la leche fortalecida a un infante prematuro..

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal euando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.700	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00025252 00000000 Folios: 82
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:29:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,990
FECHA : MARZO 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

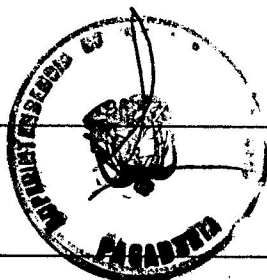
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000341	7,446,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

EN: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS.

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

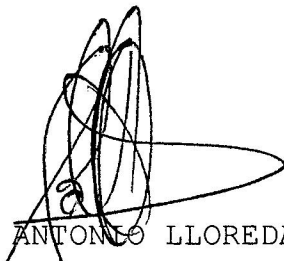
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.700. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.E. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a un fortalecedor en polvo de leche humana que comprende un componente de proteína típicamente presente en una cantidad entre cerca del 24% por peso y cerca del 55% por peso del polvo fortalecedor, y un componente graso típicamente presente en una cantidad entre cerca del 1% por peso y cerca del 30% por peso del polvo fortalecedor, y un componente carbohidrato presente en una cantidad entre cerca del 15% por peso y cerca del 75% por peso del polvo fortalecedor. Preferiblemente, el fortalecedor en polvo de leche humana se suministra en un contenedor de unidad de dosis, el cual contiene cerca de 0.5 gm a cerca de 10 gm de polvo. La presente invención se refiere también a un método para suministrar nutrición a infantes prematuros por medio de la adición de un polvo fortalecedor a la leche humana y la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. La invención ofrece además, un método para promover el crecimiento de un infante prematuro mediante la administración de la leche fortalecida a un infante prematuro.

FORTALECEDOR EN POLVO PARA LECHE HUMANA

Referencia Cruzada

Esta solicitud es en parte una continuación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número de Serie 60/128,575 radicada el 9 de Abril de 1999.

Campo Técnico

La presente invention se refiere a un fortalecedor en polvo para leche humana. La presente invención se refiere también a un método para proporcionar nutrición a infantes prematuros mediante la adición del fortalecedor en polvo a la leche humana, y la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. La invención ofrece además, un método para promover el crecimiento de un infante prematuro por medio de la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. La invención se refiere también a un método para mejorar la estabilidad física de la leche humana, mediante la adición de un emulsor a la leche humana.

Antecedentes

La leche humana ha sido reconocida siempre como el alimento ideal para infantes recién nacidos debido a su composición nutricional y a sus beneficios inmunológicos. Por estas razones, la leche humana donada madura se ha

considerado como un alimento deseable para infantes prematuros, infantes nacidos con bajo peso (LBW), tenidos en unidades de cuidado intensivo para infantes recién nacidos (NICUs). Sin embargo, se encontró que la leche madura del donante no proporciona suficientes nutrientes, de tal manera que se satisfagan rápidamente las necesidades de infantes LBW en crecimiento. Hubo también preocupación acerca de la posible contaminación bacterial, viral y de otro tipo en la leche del donante. Por estas razones, la leche de la propia madre, de cada uno de los infantes prematuros, se ha convertido en el alimento preferido en las NICUs modernas.

Los infantes prematuros son alimentados comúnmente con una fórmula comercial para infantes, diseñada específicamente para estos infantes o con la leche de su propia madre. Se continúa investigando respecto de los requerimientos nutricionales de estos infantes. Sin embargo, numerosos estudios han conceptuado que la leche prematura no suplementada y la leche madura almacenada ofrecen cantidades inapropiadas de varios nutrientes como para satisfacer las necesidades de estos infantes (Davies, D.P., "Conveniencia de la leche de seno para el crecimiento temprano de infantes prematuros". ARCHIVOS DE ENFERMEDADES EN LA NIÑEZ, 52, p. 296-301, 1977). Los requisitos estimados de energía del infante LBW en crecimiento son aproximadamente de 120 Cal/kg/día. La cantidad exacta de energía varía entre los infantes, debido a diferencias en la actividad, en el consumo de energía basal, en la eficacia de la absorción de

nutrientes, en la enfermedad y en la habilidad para utilizar la energía en la síntesis del tejido. A 120 Cal/kg/día, cerca del 50% de la toma de energía de un infante LBW se consume en necesidades metabólicas basales, en la actividad, y en el mantenimiento de la temperatura corporal. Cerca del 12.5% se utiliza para sintetizar tejido nuevo y el 25% se almacena. El 12.5% restante se secreta. Se estima que la leche humana madura prematura contiene cerca de 67 Cal/100ml. Para lograr una toma de 120 Cal/kg/día, un infante LBW necesita consumir cerca de 180 ml de leche prematura/kg/día. Frecuentemente, este volumen de alimentación no es bien tolerado. Típicamente, se suministran volúmenes de 100 a 150 ml/kg/día. Por consiguiente, para alcanzar una toma de 120 Cal/kg/día, en un volumen aceptable, el contenido calórico de la leche prematura tiene que ser suplementado.

Adicionalmente, en relación con los estimativos de requisitos para los infantes, la leche humana prematura tiene carencias de calcio, fósforo y proteína. Cuando la leche humana prematura se fortalece con proteína y energía, el crecimiento de un infante LBW se asemeja al que ocurre *in utero*. Adicionalmente, cuando se fortalece con calcio y fósforo, se presenta un aumento de estos minerales y se mejora la densidad ósea. De esta manera, se recomienda que, cuando los infantes prematuros son alimentados con leche humana prematura, la leche humana debe fortalecerse para una mejor satisfacción de las necesidades nutricionales del infante prematuro.

Como respuesta a dicha necesidad reconocida, se han comercializado doméesticamente fortalecedores de leche prematura en forma líquida y en polvo. La energía y la composición nutritiva para suplemento diario típico de un líquido y polvo fortalecedores de leche humana comercialmente disponibles, se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Energía y Composición Nutritiva de los Fortalecedores de Leche Humana

Nutrientes	Polvo (3.8g) Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®	Líquido (100ml) Similac Natural Care®
Energía, Kcal	14	81
Proteína, gm	0.7	2.2
fuelle	concentrado de suero de proteína, caseinato de sodio	concentrado de suero de proteína, leche desgrasada
Grasa, gm	<0.1	4.4
fuelle	nada	MCT, soya, coco
Carbohidrato	2.7	8.6
fuelle	sólidos de jarabe de maíz	sólidos de jarabe de maíz, lactosa
Minerales		
calcio, mg	90	171
fósforo	45	94
magnesio, mg	1	10
zinc, mg	0.71	1.22
manganeso, mcg	4.7	9.8
cobre, mg	0.06	0.2
sodio, mg	7	35

(cont. Tabla 1)

Nutrientes	Polvo (3.8g) Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®	Líquido (100ml) Similac Natural Care®
potasio, mg	15.6	105
cloruro, mg	17.7	66
hierro, mg	nada	0.3
selenio, mcg	nada	1.46
Vitaminas		
A, IU	950	1,008
D, IU	210	122
E, IU	4.6	3.2
K,mcg	4.4	10
Tiamina, mg	0.15	0.2
Riboflavina, mg	0.21	0.5
B6,mg	0.11	0.2
B12, mcg	0.18	0.45
Niacina, mg	3	4
Ácido fólico, mcg	25	30
Ácido pantoténico, mg	0.73	1.54
Biotina, mcg	2.7	30
C, mg	11.6	30

Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® (Mead Johnson Nutritionals, Evansville, Ind.). Los valores corresponden a los etiquetados en 4 paquetes, que son adicionados a 100 ml de leche de la madre.

Similac Natural Care® (Ross Products Division of Abbott Laboratories, Chicago, Ill.). Los valores corresponden a los etiquetados para 100 ml.

Similac Natural Care® y el Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® son fortalecedores de leche humana que se encuentran disponibles comercialmente. Los fortalecedores se diferencian en cuanto a su forma, su fuente de

ingredientes y su energía, y en cuanto a la composición nutritiva. Existe la necesidad en la NICU, de fortalecedores de leche humana tanto líquidos como en polvo. Los productos en polvo son ventajosos para minimizar la dilución de la leche de la madre. Por ejemplo, la dilución de la leche de la madre no es deseable cuando una mamá es capaz de producir y bombear leche suficiente para satisfacer las necesidades de volumen de su infante. Sin embargo, si el suministro de leche de la mamá está limitado, se puede utilizar un fortalecedor líquido para ampliar su suministro de leche humana. El Similac Natural Care® está diseñado para ser adicionado a la leche prematura en una relación de uno a uno, o a ser suministrado alternadamente con la leche humana, satisfaciendo la necesidad de la NICU.

En general, los infantes prematuros permanecen en la NICU durante varias semanas después de que su madre ha sido dada de alta en el hospital. Estos pequeños infantes pueden ser fácilmente llevados en la palma de la mano de un adulto. Usualmente, son colocados en incubadoras especiales; se ponen en respiradores para ayudarlos a respirar; ellos tienen varios catéteres instalados para la administración y/o el retiro de muestras de fluido; y están entubados para la alimentación por tubo.

El método de alimentación enteral escogido para cada infante se basa en la edad gestacional, en el peso al nacer, en la condición clínica y en la experiencia del

personal de crianza del hospital. Decisiones específicas en cuanto a la alimentación, que son hechas por el clínico, toman en cuenta la edad para el inicio de la alimentación, la ruta para suministrar el alimento, la frecuencia, la fuerza del alimento, y la tasa de progreso. La ruta para la alimentación enteral se determina según la capacidad del infante para coordinar el succionado, la tragada y la respiración que aparecen aproximadamente a las 32 o 34 semanas de gestación. Infantes prematuros de edad gestacional, tal que estén alertas y vigorosos, pueden ser alimentados mediante chupo. Infantes que estén menos maduros, débiles o críticamente enfermos, requerirán alimentación por tubo para evitar el riesgo de aspiración o para conservar energía. La alimentación nasogástrica y orogástrica, que son las alimentaciones mediante tubo más comúnmente utilizadas en la unidad de cuidado intensivo neonatal, puede lograrse por medio de bolo o de infusiones continuas de leche humana fortalecida. Los infantes que reciben alimentación nasogástrica u orogástrica pueden ser alimentados en un bolo intermitente o en horario continuo. La alimentación intermitente cada 2 o 3 horas, estimula el patrón de alimentación que tendrá el infante cuando progrese a la alimentación por botella o por seno. La alimentación continua puede ser mejor tolerada por infantes muy pequeños, infantes que no han tolerado previamente la alimentación por bolo y por infantes que desarrollen mala absorción clínicamente significativa por alimentación por bolo. Sin embargo, el suministro reducido de nutriente es un problema asociado con la

alimentación continua. La grasa proveniente de la leche humana tiende a adherirse a las superficies del tubo de alimentación y reduce la densidad de la energía. Igualmente, la pérdida de nutrientes en fortalecedores utilizados para suplementar la leche humana se incrementa cuando se suministran en una alimentación continua.

Con el fin de continuar alimentando a los infantes con la leche de su propia madre, después de que ella haya sido dada de alta del hospital, la madre tiene que extraer su leche en su casa dentro de contenedores adecuados, almacenar la leche en la nevera o congelador y transportar la leche extraída hasta la NICU. Una vez que está en la NICU, la leche se almacena a temperaturas de nevera o refrigerador dependiendo del volumen de leche requerido para la alimentación de ese día. Típicamente, se refrigera aquella cantidad de leche que se suministrará al infante dentro de las 24 horas siguientes después de haber sido extraída. La leche extraída en exceso es objeto de congelación. Por lo tanto, la leche extraída puede ser objeto de diversas condiciones de almacenamiento antes de que se prepare como alimento del día.

El fortalecimiento de la leche humana se utiliza generalmente en todos aquellos infantes que requieran alimentación de leche humana por tubo y en aquellos pocos infantes que requieran restricción de fluido. Los protocolos típicos de alimentación para infantes prematuros (< 1500g) incluyen la adición de fortalecedor

una vez que el infante esté recibiendo leche humana no fortalecida a aproximadamente 100 ml/kg/día. El fortalecedor se adiciona inicialmente en medias dosis. Por ejemplo, se adicionan dos paquetes de 0.96 gm de Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® a 100 ml de leche de la madre. Si el infante tolera la leche fortalecida durante 24 horas, se incrementa el fortalecedor hasta completar la dosis. En el caso del ejemplo anterior, el fortalecedor se incrementa hasta completar cuatro paquetes de 0.96 gm en 100 ml de leche de la madre.

Típicamente, la cantidad de leche humana preparada se basa en la cantidad de leche necesaria para proporcionar al infante un suministro de 24 horas. Por ejemplo, un infante de 1500 gm se alimentaría con 150 ml de leche por día. Si se utiliza leche congelada, la leche congelada se coloca en un baño de agua tibia hasta que esté completamente descongelada. Se debe prestar atención especial al mezclado con el fortalecedor. Se requiere de un mezclado suave para evitar el rompimiento del glóbulo graso de la leche, lo cual puede aumentar la adherencia de la grasa de la leche a las paredes de los contenedores del alimento, lo cual resulta en pérdida significativa de grasa (energía). La cantidad prescrita de leche fortalecida se extrae en jeringas y se etiqueta con su respectiva identificación. Cuando la preparación de leche está completa, la alícuota de alimento, etiquetado, es llevado a los sitios de crianza y puesto en refrigeradores y debe ser de fácil acceso al personal de crianza. Típicamente, la leche fortalecida refrigerada

se entibia antes de suministrarse. Por ejemplo, la leche fortalecida se calienta en un equipo incubador de calor seco de laboratorio, a un rango de temperatura entre 35-45°C, durante un máximo de 15 minutos. Esto lleva la temperatura de la leche fortalecida a la temperatura ambiente. La leche fortalecida puede administrarse al infante en un bolo de alimentación o a través de una bomba de infusión de jeringa para alimentación continua. Si se utiliza una bomba de infusión, la punta de la jeringa se coloca hacia arriba para permitir una infusión continua de grasa y la jeringa se fija directamente al tubo de alimentación para disminuir el área potencial de superficie sobre la cual se pueda adherir la grasa y los componentes inmunológicos. La ventaja primordial del fortalecedor en polvo es la de que hay dilución mínima de la leche humana. Hay actualmente un solo fortalecedor en polvo de leche humana disponible en el mercado doméstico (Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®). Se adicionan cuatro paquetes de polvo de Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® (0.96 g de polvo/paquete) a 100 ml de leche prematura. Un estudio efectuado en infantes prematuros que recibieron este fortalecedor en polvo demostró pobre absorción de grasa (Schanier, "Conveniencia de la leche humana para el infante de bajo peso recién nacido", CLÍNICAS EN PERINATOLOGÍA, 22, pp. 207-222, 1995). La pobre absorción de grasa afecta negativamente el crecimiento de estos infantes prematuros. Adicionalmente, reportes provenientes de las NICUs describen un residuo que se pega a las paredes del contenedor del reconstituyente cuando el polvo

fortalecedor disponible en el mercado se adicionó a la leche humana y hubo preocupación en el sentido de que los infantes no estuvieran recibiendo efectivamente todos los nutrientes en la leche fortalecida.

Existe la necesidad de un fortalecedor en polvo de leche humana que sea bien tolerado por infantes prematuros y que demuestre buena absorción de grasa para proporcionar al infante prematuro la tan necesitada energía. Adicionalmente, existe la necesidad de un fortalecedor en polvo de leche humana que se reconstituya bien en la leche humana, de tal manera que todos los nutrientes sean efectivamente suministrados al infante prematuro. Además, existe la necesidad de un método para prevenir que la emulsión de leche humana se rompa y cause que la grasa se pegue a la jeringa y al tubo alimentador, mediante lo cual se pierde la energía calórica tan necesitada.

La presente invención es un fortalecedor en polvo de leche humana que promueve la estabilidad física de la mezcla de leche humana fortalecida. Además, el fortalecedor en polvo de leche humana de la presente invención, es bien tolerado y maximiza los beneficios saludables de la leche humana, al tiempo que propone la variabilidad de la leche humana como la única fuente de energía, proteína, calcio, fósforo, sodio y de otros micronutrientes.

RESUMEN DE LA INVENCION

Con relación a estimativos en cuanto a los requisitos de infantes de bajo peso al nacer (LBW), la leche humana prematura presenta faltantes en calcio, fósforo, energía y proteína. Cuando la leche humana prematura se fortalece con proteína y energía, el crecimiento de un infante LBW se acerca a aquel que ocurre *in utero*. Adicionalmente, cuando se fortalece con calcio y fósforo, se presenta un incremento en la absorción de dichos minerales y se mejora la densidad ósea. Por consiguiente, se ha recomendado que cuando los infantes prematuros sean alimentados con leche humana prematura, la leche humana esté fortalecida para una mejor satisfacción de las necesidades nutricionales del infante prematuro.

El polvo fortalecedor de la presente invención mejora el polvo fortalecedor según el estado de la técnica anterior por el hecho de proporcionar mayores cantidades de grasa y proteína en el polvo fortalecedor, por medio de lo cual se mejoran los patrones de crecimiento de los infantes prematuros, en comparación con aquellos infantes alimentados con polvo fortalecedor según la técnica anterior. Temas relativos a la precipitación de proteína con el fortalecedor en polvo según la técnica anterior, han sido también exitosamente tratados por medio de la adición de calcio insoluble que, sorpresivamente, no tuvo un impacto negativo en el desarrollo óseo de estos infantes prematuros. Además, la

adición a la leche humana de la pequeña cantidad de emulsor en el polvo fortalecedor de la presente invención, mejoró sorpresivamente la estabilidad de la emulsión de la leche humana fortalecida.

La presente invención se refiere en general a un fortalecedor en polvo de leche humana que típicamente incluye un componente de proteína presente en una cantidad de cerca del 24% por peso a cerca del 55% por peso del polvo fortalecedor, un componente graso presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 30% por peso del polvo fortalecedor, y un componente carbohidrato presente en una cantidad de cerca del 15% por peso a cerca del 75% por peso del polvo fortalecedor.

Se sabe que los glóbulos grasos de leche en la leche humana se separan de la leche y se adhieren a las paredes de los contenedores de alimentación, lo cual resulta en pérdida significativa de grasa que constituye una fuente principal de energía para el infante. Un emulsor no solo ayudó a que los componentes tanto solubles como insolubles del polvo fortalecedor se incorporaran a la leche humana, sino que sorpresivamente ayudó a prevenir la separación de fase de la leche humana extraída. Típicamente, un emulsor está presente en el polvo fortalecedor en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 10% por peso del componente graso, lo cual corresponde a cerca del 0.1% por peso y cerca del 1% por peso del polvo fortalecedor.

Se preparan pequeños volúmenes de leche humana fortalecida (25 ml a 100 ml) para la alimentación de un día de un infante prematuro. Por lo tanto, un contenedor grande de polvo fortalecedor sería repetidamente abierto; el polvo sería sacado, recuperado y almacenado, lo cual genera preocupación en cuanto a la esterilidad del polvo en un ambiente de hospital. Unidades de dosis individual permiten la adición de pequeñas cantidades del polvo a la leche humana sin la posibilidad de contaminar el polvo restante, puesto que la totalidad del polvo se utiliza en una sola preparación. Preferiblemente, el polvo fortalecedor se suministra en contenedores de unidades de dosis individual que guardan cerca de 0.5gm a cerca de 10gm de polvo fortalecedor.

La presente invención se refiere también a un método para proporcionar nutrición a infantes prematuros por medio de la adición del polvo fortalecedor a la leche humana y la administración de la leche humana fortalecida al infante prematuro. La invención proporciona además, un método para promover el crecimiento de un infante prematuro mediante la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro.

La invención se refiere también a un método para mejorar la estabilidad de la emulsión de la leche humana, mediante la adición de un emulsor a la leche humana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según se utiliza aquí:

Las expresiones "prematureo" e "infantes de bajo peso al nacer (LBW)" se utilizan de manera intercambiable y se refieren a infantes nacidos antes de 37 semanas de gestación y/o con peso al nacer inferior a 2500 gm.

"Una unidad de dosis" se refiere a empaques individuales de polvo fortalecedor que contienen una cantidad de polvo fortalecedor que se utilizará en una preparación. No quedará polvo fortalecedor sobrante que requiera de almacenamiento. La cantidad de leche humana fortalecida preparada para un infante prematuro estará comprendida en un rango entre 25 ml y 150 ml por día. Por consiguiente, una unidad de dosis sencilla es aquella cantidad apropiada de polvo para fortalecer una preparación de 25 ml. Se adicionan cuantos empaques sean necesarios para una preparación de mayor volumen.

La expresión "crecimiento" se refiere a ganancias de peso, altura y/o circunferencia de la cabeza.

La expresión "calcio insoluble" se refiere a fuentes de calcio consideradas como alimento y relacionadas en el MANUAL CRC DE QUÍMICA Y FÍSICA como escasamente solubles en agua.

La expresión "vitamina E" se refiere a un grupo de

tocoferoles que difieren solamente en cuanto al número y posición de los grupos metilo en el anillo. La forma más activa de vitamina E es también la más ampliamente distribuida en la naturaleza. Cuando se sintetizó por primera vez el tocoferol, se encontró que el material sintético tenía una actividad biológica ligeramente inferior a la del tocoferol de las plantas. Debido a este fenómeno, la forma de ocurrencia natural ha sido denominada tocoferol-"-RRR. Para efectos de dieta, la actividad de la vitamina E se expresa como equivalentes de tocoferol-"-RRR (TEs). Un TE es aquella actividad de 1 mg de tocoferol-"-RRR. Un mg de tocoferol-"-RRR es equivalente a 1.49 IU de vitamina E.

"Maltodextrinas" y "jarabes de maíz" se refieren a carbohidratos utilizados rutinariamente en formulaciones nutricionales debido a su excelente digestibilidad y propiedades funcionales. Específicamente, son buenos aglutinadores de agua y proporcionan productos con la textura y sabor deseados. Las maltodextrinas son polisacáridos obtenidos de la hidrólisis del ácido o de la enzima del almidón de maíz. Su clasificación se basa en el grado de hidrólisis y se reporta como "equivalencia de dextrosa (DE)". La Administración de Alimentos y Drogas (FDA), define las maltodextrinas como polisacáridos nutritivos, no dulces, cuya DE es inferior a 20. Los sólidos de jarabe de maíz tienen una DE mayor a 20. Los sólidos de jarabe de maíz consisten de cadenas de dextrosa de cerca de 3 a 4 unidades de largo, mientras que las maltodextrinas son menos hidrolizadas y contienen

cadenas de dextrosa más largas. La diferencia en la longitud del polímero se traduce en diferente funcionabilidad, viscosidad, osmolalidad y sensación oral.

Constituye un objetivo principal de la invención, proporcionar un fortalecedor en polvo mejorado de leche humana para infantes prematuros que requieren nutrientes adicionales para soportar su crecimiento. La invención es un polvo, el cual, cuando se adiciona a la leche humana, suplementa los niveles de proteína, grasa, vitaminas y minerales. Otro objetivo de esta invención es el de ofrecer un método para proporcionar nutrientes suplementarios a un infante prematuro que requiere para su crecimiento nutrientes adicionales.

Aun cuando no se pretende limitar de ninguna manera la invención, sino simplemente como para servir de guía, el polvo fortalecedor de esta invención proporcionará típicamente la siguiente distribución macronutriente. El componente de proteína estará presente típicamente en una cantidad de cerca del 24% por peso a cerca del 55% por peso del polvo fortalecedor, preferiblemente de cerca del 25% por peso a cerca del 42% por peso del polvo fortalecedor, con mayor preferencia de cerca del 28% por peso a cerca del 36% por peso del polvo fortalecedor. El componente graso estará presente típicamente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 30% por peso del polvo fortalecedor, preferiblemente de cerca del 5% por peso a cerca del 20% por peso del polvo

fortalecedor, con mayor preferencia de cerca del 8% por peso a cerca del 18% por peso del polvo fortalecedor. El componente de carbohidrato estará típicamente presente en una cantidad de cerca del 15% por peso a cerca del 75% por peso del polvo fortalecedor, preferiblemente de cerca del 38% por peso a cerca del 70% por peso del polvo fortalecedor, con mayor preferencia de cerca del 46% por peso a cerca del 64% por peso del polvo fortalecedor. Adicionalmente, la cantidad de polvo requerida para proporcionar una unidad de dosis del fortalecedor, estará típicamente comprendida en el rango entre cerca de 0.5 gm y cerca de 10 gm de polvo por unidad de dosis, preferiblemente entre cerca de 0.8 gm y cerca de 5.0 gm de polvo por unidad de dosis, con mayor preferencia entre cerca de 0.85 gm y cerca de 2.0 gm de polvo por unidad de dosis. La densidad calórica es típicamente de cerca de 1.0 kcal/gm de polvo a cerca de 8.5 kcal/gm de polvo.

El primer componente del polvo fortalecedor de esta invención es una fuente de proteína. La proteína es necesaria para el crecimiento, la síntesis de las enzimas y de las hormonas, y para el reemplazo de la pérdida de proteína por la piel y por la orina y los excrementos. Estos procesos metabólicos determinan la necesidad tanto de la cantidad total de proteína en la alimentación como de las cantidades relativas de amino ácidos específicos. Lo adecuado en cuanto a la cantidad y el tipo de proteína en una alimentación para infante, se determina a través de la medición del crecimiento, de la absorción y la retención de nitrógeno de los amino ácidos de plasma, de

ciertos análisis de sangre y de respuestas metabólicas.

Como se dijo antes, el componente protéico estará típicamente presente en una cantidad de cerca del 24% por peso a cerca del 55% por peso del polvo fortalecedor. Las proteínas que se pueden utilizar en los productos nutricionales de la invención incluyen cualquier fuente de proteínas o de nitrógeno adecuadas para el consumo humano. Tales proteínas son bien conocidas por quienes son expertos en el oficio y se pueden seleccionar rápidamente cuando se preparan dichos productos. Ejemplos de fuentes adecuadas de proteína para un infante prematuro incluyen típicamente caseína, suero, leche desnatada condensada, leche sin grasa, soya, guisantes, arroz, maíz, proteína hidrolizada, amino ácidos libres, fuentes de proteína que contienen calcio en una suspensión coloidal con la proteína, y mezclas de los mismos.

La fuente de proteína preferida estará típicamente comprendida por cerca del 51% por peso del componente de proteína en forma de concentrado de suero de proteína y por cerca del 49% por peso del componente de proteína en forma de leche seca no grasa, lo cual corresponde a cerca del 60% por peso del componente de proteína como suero y a cerca del 40% del componente de proteína como caseína.

Las fuentes de proteína están inmediatamente disponibles en el mercado y son conocidas por quienes practican el oficio. Por ejemplo, caseinatos, suero,

caseinatos hidrolizados, suero hidrolizado y proteínas de leche se encuentran disponibles a través de New Zealand Milk Products de Santa Rosa, California. La soya junto con proteínas de soya hidrolizada están disponibles a través de Protein Technologies International de San Luis, Missouri. La proteína de guisantes la suministra Feinkost Ingredients Company de Lodi, Ohio. La proteína de arroz la suministra California Natural Products de Lathrop, California. La proteína de maíz la suministra EnerGetics Inc. de Keokuk, Iowa. Adicionalmente, las proteínas minerales enriquecidas se encuentran disponibles a través de New Zealand Milk Products de Santa Rosa, California y a través de Protein Technologies International de San Luis, Missouri.

El segundo componente del polvo fortalecedor de esta invención es una fuente grasa. La grasa es una fuente ideal de energía para infantes LBW, no solamente por su alta densidad calórica sino también por su baja actividad osmótica en solución.

Como se dijo antes, el componente graso estará típicamente presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 30% por peso del polvo fortalecedor. Ejemplos de fuentes adecuadas de grasa incluyen el aceite de alazor altamente oléico, aceite de soya, aceite de coco fraccionado (triglicéridos de cadena media, aceite MCT), aceite de girasol altamente oléico, aceite de maíz, aceite de canola, aceites de coco, palma, de fruto de palma, aceite marino, aceite de semilla de algodón y

ácidos grasos específicos como el ácido docosahexaenóico y ácido araquidónico.

El ácido docosahexaenóico (DHA) es un ácido graso omega-3 y se considera esencial para el desarrollo adecuado de la visión y del cerebro de los infantes porque es el ácido graso polinosaturado de cadena larga (PUFA) más abundante en el cerebro y la retina. Aun cuando en los mamíferos existe una senda metabólica para la biosíntesis del DHA a partir del ácido linolénico de dieta, dicha senda no es favorable biogenéticamente y se considera que los mamíferos obtienen la mayoría de sus DHA a partir de fuentes de dieta. En el caso de los infantes, la fuente más probable sería la leche humana. Evidentemente, el DHA es el PUFA omega-3 de 20 carbonos más abundante en la leche humana. Sin embargo, el contenido de DHA en la leche humana variará mucho dependiendo de la dieta de la madre. Si la madre come a menudo pescado alto en DHA, su leche contendrá altos niveles de DHA, mientras que una mamá con menor acceso al pescado, tendrá niveles de DHA más bajos en su leche. Por consiguiente, la leche humana podría requerir suplementación de DHA para garantizar que el infante prematuro reciba las cantidades suficientes de DHA. Preferiblemente, la suplementación de DHA está acompañada por suplementación de ácido araquidónico. La Patente de los Estados Unidos 5,492,938 otorgada a Kyle y otros, describe un método para obtener DHA a partir de dinoflagelados y su uso en composiciones farmacéuticas y suplementos de dieta.

Típicamente, el aceite MCT es la fuente de grasa preferida que comprende el 100% del componente graso. Esta fuente grasa a este nivel, ofrece calorías grasas bien toleradas al infante prematuro, además de que ofrece un vehículo para vitaminas solubles grasas y emulsores.

Numerosas fuentes comerciales de las grasas arriba señaladas se encuentran disponibles inmediatamente y son conocidas por quienes practican el oficio. Por ejemplo, los aceites de soya y canola son suministrados por Archer Daniels Midland de Decatur, Illinois. Los aceites de maíz, coco, palma y fruto de palma son suministrados por Premier Edible Oils Corporation de Portland, Oregon. El aceite de coco fraccionado lo suministra Henkel Corporation de LaGrange, Illinois. El aceite de alazor altamente oléico y los aceites de girasol altamente oléicos los suministra SVO Specialty Products de Eastlake, Ohio. El aceite marino lo suministra Mochida International de Tokyo, Japón. Los aceites de girasol y de semilla de algodón son suministrados por Cargil de Minneapolis, Minnesota. El aceite de alazor lo suministra California Oils Corporation de Richmond, California. El DHA es suministrado por Martek Biosciences Corporation de Columbia, Maryland. El ácido arquidónico lo suministra Genzyme Corporation de Cambridge, Mass.

En el fortalecedor en polvo se incorpora típicamente un emulsor. Los emulsores ayudan a que los componentes solubles e insolubles en agua del polvo

fortalecedor se incorporen dentro de la leche humana. Ejemplos de emulsores adecuados incluyen típicamente la lecitina de frijol de soya, estearato de polioxitileno, mono-oleato sorbitano de polioxietileno, monopalmitato sorbitano de polioxietileno, monoestearato sorbitano de polioxietileno, fosfátidos de amonio, monolaurato sorbitano de polioxietileno, ésteres ácidos cítricos de ácidos grasos mono y diglicéridos, ésteres ácidos tartáricos de ácidos grasos mono y diglicéridos.

La fuente de emulsores preferida es la lecitina de soya natural. La cantidad de emulsor estará típicamente presente entre cerca del 1% por peso y cerca del 10% por peso del componente graso que corresponde a cerca del 0.1% por peso y cerca del 1% por peso del polvo fortalecedor. Preferiblemente, el emulsor está presente en una cantidad entre cerca del 1.5% por peso y cerca del 5% por peso del componente graso.

Están disponibles para uso inmediato de los emulsores numerosas fuentes comerciales y son conocidas por quienes practican el oficio. Por ejemplo, la lecitina de frijol de soya la suministra Archer Daniels Midland Company en Decatur, Illinois. El estearato de polioxitileno, mono-oleato sorbitano de polioxietileno, monopalmitato sorbitano de polioxietileno, monoestearato sorbitano de polioxietileno, monolaurato sorbitano de polioxietileno, ésteres ácidos cítricos de ácidos grasos mono y diglicéridos y ésteres ácidos tartáricos de ácidos grasos mono y diglicéridos son suministrados por Quest en

Owings Mills, Maryland.

El tercer componente del polvo fortalecedor de esta invención es una fuente de carbohidratos. El carbohidrato es una fuente principal de energía inmediatamente disponible, que el infante LBW necesita para el crecimiento y que protege al infante de catabolismo en los tejidos. En la leche humana y en la mayoría de las fórmulas para infante con base en leche, el carbohidrato es la lactosa. Los infantes LBW pueden no estar en capacidad de digerir la lactosa completamente porque la actividad lactasa en el intestino del infante no se desarrolla completamente sino tarde en la gestación (36 a 40 semanas). Por otra parte, la actividad sucrasa se maximiza a las 32 semanas de gestación y la actividad glucosamilasa, la cual digiere los sólidos del jarabe de maíz (polímeros de glucosa), se incrementan dos veces más rápido que la actividad lactasa en el tercer trimestre.

Como se anotó arriba, los carbohidratos estarán presentes típicamente en una cantidad de cerca del 15% por peso a cerca del 75% por peso del polvo fortalecedor. El nivel preferido de carbohidrato y la fuente se seleccionan para disminuir la osmolalidad y la viscosidad del producto reconstituido. La fuente preferida de carbohidrato es el 100% del componente carbohidrato como el jarabe de maíz.

Los carbohidratos que se pueden utilizar en el polvo fortalecedor varían ampliamente. Ejemplos de

carbohidratos adecuados para infantes prematuros incluyen típicamente almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, polímeros de glucosa, sucrosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, jarabe de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz alto en fructosa y oligosacáridos no digeribles, tal como los fructooligosacáridos (FOS). Cualquiera de los carbohidratos antes relacionados, o cualquier combinación de los mismos, puede utilizarse convenientemente.

Las fuentes comerciales de suministro de los carbohidratos antes relacionados están disponibles de inmediato y son conocidas por quienes practican el oficio. Por ejemplo, los sólidos de jarabe de maíz son suministrados por Cerestar USA, Inc. en Hammond, Indiana. La glucosa y los jarabes con base en arroz son suministrados por California Natural Products en Lathrop, California. Diferentes jarabes de maíz y jarabes de maíz altos en fructosa son suministrados por Cargil en Minneapolis, Minnesota. La fructosa la suministra A.E. Staley en Decatur, Illinois. La maltodextrina, los polímero de glucosa, el almidón de maíz hidrolizado son suministrados por American Maize Products en Hammond, Indiana. La sucrosa la suministra Domino Sugar Corp. en New York, New York. La lactosa la suministra Foremost en Baraboo, Wisconsin y los oligosacáridos no digeribles, tal como FOS, son suministrados por Golden Technologies Company de Golden, Colorado.

La osmolalidad de la leche humana fortalecida juega

un papel importante en cuanto a la tolerancia del infante frente a su alimentación, tal como distensión abdominal y vómito/escupido. La osmolalidad de la leche humana fortalecida está ligada al nivel y fuente del carbohidrato utilizado en el polvo fortalecedor. La osmolalidad del polvo fortalecedor de la presente invención, reconstituído en la leche humana, es típicamente inferior a cerca de 400 mOsm/kg de agua, preferiblemente entre cerca de 300 mOsm/kg de agua y cerca de 400 mOsm/kg de agua. La sustitución de grasa por parte del carbohidrato en el polvo fortalecedor de la presente invención, sirve para reducir la osmolalidad de la leche humana fortalecida mediante el reemplazo del carbohidrato que tiene una actividad osmótica alta, por grasa que tiene una actividad osmótica baja. El tipo de carbohidrato incorporado dentro del polvo fortalecedor tiene también impacto sobre la osmolalidad de la leche humana fortalecida. Entre más hidrolizada la fuente de carbohidrato (mayor DE), mayor será la actividad osmótica. Adicionalmente, las fuentes de carbohidrato parcialmente hidrolizado pueden aumentar aun más la osmolalidad cuando se reconstituyen con leche humana, debido a hidrólisis adicional por cuenta de la amilasa de la leche humana. Con base en los valores DE para los carbohidratos, quien es experto en el oficio puede seleccionar fácilmente la fuente de carbohidrato o la combinación de carbohidratos lo cual se traducirá en la osmolalidad preferida del polvo fortalecedor reconstituído/solución de leche humana.

Como se señaló antes, la viscosidad es una característica de los carbohidratos. La viscosidad del polvo fortalecedor reconstituído/solución de leche humana, juega un papel al suspender los minerales insolubles durante la alimentación. A pesar de que las viscosidades altas tienden a reducir la caída de minerales insolubles, la mayor viscosidad puede causar atascamiento en el tubo/chupo. Un tubo de alimentación atascado en un aparato de alimentación continua requiere de atención adicional por parte del personal de crianza quienes tendrán que desatascar el tubo, reprogramar el sistema de bombeo, lo cual puede requerir una nueva preparación de leche humana fortalecida. Más importante aún, un tubo atascado evita el suministro oportuno de aquellos nutrientes tan necesitados por el infante prematuro. La viscosidad del polvo fortalecedor reconstituído/solución de leche humana de la presente invención es típicamente inferior a cerca de 0.03 Pas (30 cps), preferiblemente entre cerca de 0.01 Pas (10 cps) a cerca de 0.02 Pas (20 cps). La viscosidad es inversamente proporcional a la osmolalidad. Entre más hidrolizado un almidón (DE más alto), será menor la viscosidad y mayor la osmolalidad. Con base en los valores DE para los carbohidratos, quien es experto en el oficio puede seleccionar fácilmente la fuente de carbohidrato o la combinación de carbohidratos que impulsará las características de viscosidad y osmolalidad del polvo fortalecedor reconstituído/solución de leche humana a los niveles preferidos.

El cuarto componente del polvo fortalecedor de la presente invención, incluye típicamente vitaminas y minerales suplementados.

El infante prematuro requiere los electrolitos de sodio, potasio y cloruro para el crecimiento y para el balance ácido-base. La toma suficiente de estos electrolitos es también necesaria para reemplazar la pérdida en la orina, en la deposición y a través de la piel. El calcio, fósforo y magnesio son necesarios para la adecuada mineralización ósea. Para que los huesos crezcan, tienen que estar presentes en la alimentación cantidades adecuadas de estos minerales. Los infantes LBW pueden desarrollar raquitismo u osteopenia si no reciben cantidades adecuadas de calcio y fósforo en su dieta. El fósforo y el magnesio también se encuentran presentes en el fluido intracelular. Estos minerales son necesarios para el crecimiento y función del tejido blando. La leche humana no proporciona el suficiente calcio ni fósforo, aun en el caso de que estos minerales fuesen totalmente absorbidos y retenidos, hecho éste que no acontece.

Los minerales rastro se asocian con la división celular, con la función inmune y con el crecimiento. Por lo tanto, la provisión de suficientes cantidades de minerales rastro es necesaria para un crecimiento rápido en infantes LBW. La leche humana no proporciona cantidades suficientes de minerales rastro; especialmente, zinc y cobre, que satisfagan las

necesidades de un infante LBW en crecimiento. Otro mineral rastro, el hierro, es importante para la síntesis de la hemoglobina, la mioglobina y las encimas que contienen hierro. Sin embargo, no es un hecho que los infantes LBW necesiten las cantidades recomendadas de hierro durante los primeros 2 meses de vida. La anemia del prematuro que ocurre poco después del nacimiento no puede evitarse mediante el suministro de hierro suplementario. También, si la pérdida de sangre es poca, se estima que el infante prematuro tiene suficientes reservas de hierro sin recibir suplemento de hierro hasta los 2 meses de edad. Por consiguiente, el fortalecedor en polvo de leche humana de la presente invención es bajo en hierro. El zinc es necesario para el crecimiento, para la actividad de numerosas enzimas, y para el DNA, el RNA y la síntesis de proteína. El cobre es necesario para la actividad de varias enzimas importantes. Se estima que cerca del 75% del cobre en un neonatal a tiempo, se acumula *in utero* durante las últimas 10 a 12 semanas. Por consiguiente, los infantes LBW, especialmente aquellos nacidos cuyo peso sea inferior a 1500 gm, tienen probablemente baja cantidad de cobre. El manganeso se necesita para el desarrollo de los huesos y cartílagos y es importante en la síntesis de los polisacáridos y las glicoproteínas.

Los infantes LBW tienden a necesitar más de la mayoría de las vitaminas proporcionadas por la sola leche humana porque un nivel bajo de vitaminas al nacer, una baja toma de alimento, la absorción pobre de las

vitaminas y las condiciones clínicas, hacen necesario un aumento en la toma de vitaminas.

La vitamina A es una vitamina graso-soluble esencial para el crecimiento, la diferenciación celular, la visión y el sistema inmunológico. La vitamina A almacenada en infantes LBW es la adecuada hasta poco después del nacimiento, pero disminuye prontamente. Por lo tanto, los infantes prematuros pueden requerir de más altas tomas de vitamina A en comparación con los infantes a tiempo. La vitamina D es importante para la absorción del calcio y en menor grado para la absorción del fósforo, y para el desarrollo óseo. Durante muchos años se creyó que el desarrollo pobre de los huesos observado en infantes LBW era debido a una toma insuficiente de vitamina D y al metabolismo, y los infantes LBW requerían una toma significativamente mayor de vitamina D en comparación con los infantes a tiempo. Ahora se reconoce que la toma de calcio y fósforo es más importante que la vitamina D para el crecimiento de los infantes prematuros. La vitamina E (tocoferol) impide la peroxidación de los ácidos grasos polinosaturados en la célula, evitando así daño en los tejidos. Los infantes LBW pueden desarrollar anemia hemolítica junto con deficiencia de vitamina E cuando se alimentan con alimentos bajos en vitamina E y que son altos en hierro y en ácidos grasos polinosaturados. Adicionalmente, la leche prematura contiene muy bajos niveles de vitamina K.

Como muchas otras vitaminas solubles, la vitamina C

es baja en la leche madura para prematuro. El ácido fólico es importante en amino ácidos y metabolismo nucleótido. Las concentraciones de suero de folato han demostrado caer por debajo de lo normal después de 2 semanas de edad en los infantes LBW con baja toma de ácido fólico. Adicionalmente, diferentes vitaminas B están presentes, en bajas concentraciones, en la leche para prematuro.

Como se describió antes, la variabilidad de vitamina y las concentraciones de mineral en la leche humana, junto con las mayores necesidades del infante prematuro requieren de un fortalecimiento mínimo para asegurar que un infante prematuro en desarrollo reciba las cantidades adecuadas de vitaminas y minerales sin excederse y posiblemente causar por ejemplo, hipercalcemia. Haciendo uso de las recomendaciones del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, quien es experto en el oficio puede fácilmente calcular la cantidad de una vitamina o de una fuente mineral que debiera adicionarse al producto nutricional con el fin de suministrar la cantidad deseada de una vitamina o mineral. (Necesidades nutricionales de infantes prematuros, MANUAL DE NUTRICIÓN PEDIÁTRICA, ed. 4. Elk Grove Village, Ill. Academia Americana de Pediatría, 1998, pp. 55-87). Los practicantes entienden también que las cantidades adicionales apropiadas de ingredientes vitamínicos y minerales necesitan ser provistas en las composiciones nutricionales para compensar alguna pérdida durante el procesamiento y

almacenamiento de tales composiciones.

Ejemplos de vitaminas y minerales suplementarios en el polvo fortalecedor de la presente invención incluyen típicamente vitamina A, vitamina B₁, Vitamina B₂, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, biotina, ácido fólico, ácido pantoténico, niacina, m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro y selenio. Los nutrientes adicionales cromo, molibdeno, yodo, taurina, carnitina y colina pueden también requerir suplementación. Es deseable que el polvo fortalecedor incluya la forma natural de la vitamina E (acetato RRR-d-alfa-tocoferol).

Los inventores descubrieron que las características de solubilidad de algunos de los minerales, particularmente del calcio, en el polvo fortalecedor, tienen un impacto negativo sobre la estabilidad de la proteína en la solución de leche humana fortalecida. Específicamente, la presencia de minerales divalentes solubles en el producto final desestabiliza tanto la proteína de leche humana como la proteína del fortalecedor, lo cual causa que la proteína se precipite por fuera de la solución y se pegue a las paredes del contenedor de mezclado. En el Experimento II se evalúa la desnaturalización de la proteína del polvo fortalecedor que contiene calcio soluble y el polvo fortalecedor de la presente invención que contiene calcio insoluble. Los inventores han probado el residuo dejado

sobre las paredes de los contenedores de mezclado por proteína y encontraron que el residuo consistía de suero activo inmunológicamente y de proteína de caseína, y otra proteína sin identificar. Además, los inventores estuvieron en capacidad de calcular el porcentaje total de proteína perdido como residuo pegado a las paredes de los contenedores de mezclado para cada polvo fortalecedor. La adición de polvo fortalecedor que contiene calcio soluble a la leche humana resultó en una pérdida del 6% del total de proteína en la leche humana fortalecida. Pérdidas de proteína tan altas pueden tener un impacto negativo en el crecimiento de los infantes prematuros.

La sabiduría convencional indica que una fuente soluble de calcio maximizará las características biodisponibles minerales para un infante en crecimiento. Lo anterior se apoya en la incorporación de fuentes de calcio solubles, gluconato de calcio y glicerofosfato de calcio en el polvo fortalecedor comercialmente disponible: Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®. Sin embargo, se sabe que los minerales divalentes solubles, particularmente el calcio, están en capacidad de interactuar con las proteínas. La desestabilización de las proteínas se traduce en proteína desnaturalizada que se precipita por fuera de la solución o se pega a las paredes del contenedor de reconstitución/suministro. Por consiguiente, la proteína no es en efecto suministrada al infante, lo cual contribuye a unas tasas menores de crecimiento (véase Experimento III).

La presente invención utiliza fuentes de calcio insolubles y tiene en cuenta los aspectos relativos a la precipitación mineral resultante así: primero, haciendo que el fortalecedor sea en polvo, segundo, mediante el uso de tamaños de partícula lo suficientemente pequeños (ultra micronizados) como para que permanezcan en solución durante la alimentación. Ejemplos de fuentes adecuadas de calcio insoluble incluyen típicamente fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico y carbonato de calcio y citrato de calcio. De manera alternativa, el calcio está en una suspensión coloidal con la proteína en forma de caseinato de calcio.

Preferiblemente, cerca del 95% del total del calcio es suministrado por el fosfato de calcio tribásico y cerca del 5% del total del calcio es suministrado por el citrato de calcio.

Numerosas fuentes comerciales de calcio insoluble están inmediatamente disponibles y son conocidas por quienes practican el oficio. Por ejemplo, el fosfato de calcio tribásico, el fosfato de calcio dibásico y el citrato de calcio son suministrados por Mallinckrodt Specialty Chemicals en Charlotte, Carolina del Norte. El carbonato de calcio es suministrado por Prillaman Chemical Corporation en Suffolk, Virginia. El caseinato de calcio es suministrado por New Zealand Milk Products en Hamilton, New Zealand.

La incorporación de calcio insoluble en el polvo

fortalecedor conduce a quienes son expertos en el oficio de la nutrición, a preocuparse respecto de la biodisponibilidad del calcio para esta población prematura en crecimiento. La leche humana para prematuros es ya deficiente en calcio, y si el polvo fortalecedor proporciona calcio en una forma que no sea biodisponible para el infante prematuro, el crecimiento será impactado negativamente. Los inventores realizaron estudios preliminares (Experimento IV) para evaluar la densidad del hueso del antebrazo de los infantes suplementados con el polvo fortalecedor de la presente invención que contiene calcio insoluble y compararon la densidad del hueso de su antebrazo con la de infantes suplementados con polvo fortalecedor que contiene calcio soluble. Sorprendentemente, los resultados no muestran diferencia en cuanto a la densidad del hueso. La adición de fuentes de calcio insoluble al polvo fortalecedor de la presente invención, evitó la desnaturalización de la proteína en la leche fortalecida y fue absorbida por el infante prematuro. Por consiguiente, la proteína y el calcio fueron suministrados de manera exitosa al infante prematuro y el infante estuvo en capacidad de prosperar y crecer.

El polvo nutricional de esta invención puede fabricarse por medio de técnicas bien conocidas por quienes son expertos en el oficio. A pesar de que variaciones en la fabricación son bien conocidas por quienes son expertos en el oficio de formulaciones nutricionales, en los Ejemplos se describen en detalle

algunas de las técnicas de fabricación. En general, se prepara una amalgama de aceite que contiene todos los aceites, cualquier emulsor, y las vitaminas solubles grasas. Se preparan separadamente dos suspensiones adicionales (carbohidrato y proteína) mediante la mezcla del carbohidrato con los minerales y la proteína en agua. A continuación, las dos suspensiones se mezclan conjuntamente con la amalgama de aceite. La mezcla resultante se homogeniza, se procesa por calentamiento, se estandariza con vitaminas solubles en agua, y se seca. El polvo resultante puede molerse hasta lograr un tamaño de partícula específico y/o se puede aglomerar para modificar el tamaño de partícula y las características de mezclabilidad. Quienes son expertos en el oficio de formulación nutricional estarían también en condiciones de amalgamar en seco los materiales individuales iniciales y añadir los ingredientes líquidos a través de aglomeración o durante el paso de amalgamamiento en seco.

Se prefieren los empaques de tamaño de unidad de dosis individual en lugar de un empaque global. Debido a que a los infantes prematuros se les administra a lo largo de un día de alimentación, pequeños volúmenes de leche, se preparan pequeños volúmenes de leche humana. La esterilidad del polvo en un contenedor global, que ha sido repetidamente abierto, de donde se ha sacado el polvo varias veces, recuperado y vuelto a almacenar, constituye siempre una preocupación en un ambiente de hospital. Las unidades de dosis individuales permiten la

adición de pequeñas cantidades de polvo a la leche humana sin la posibilidad de contaminación del polvo restante, puesto que todo el polvo se utiliza en una sola preparación. Como se señaló antes, la unidad de dosis de la invención es típicamente una cantidad entre cerca de 0.5 gm y cerca de 10 gm de polvo fortalecedor por unidad de dosis, preferiblemente entre cerca de 0.8 gm y cerca de 5.0 gm de polvo por unidad de dosis, con mayor preferencia entre cerca de 0.85 gm y cerca de 2.0 gm de polvo por unidad de dosis. Dependiendo del volumen de alimentación en un día, entre cerca de 1 y cerca de 4 unidades de dosis serán adicionadas a cerca de 25 ml y cerca de 100 ml respectivamente.

Se encuentran disponibles de inmediato numerosos tipos de contenedores y son conocidos por quienes practican el oficio. Ejemplos de tipos de contenedor incluyen típicamente paquetes o bolsitas que pueden fabricarse de papel, de película plástica y lámina, y de papel recubierto de película plástica y lámina, y ampollitas que pueden fabricarse de plástico, de vidrio y de papel reforzado.

Como se dijo antes, la presente invención se refiere también a un método para proporcionar nutrición a infantes prematuros por medio de la adición del polvo fortalecedor de la presente invención a la leche humana y la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. La invención proporciona además, un método para promover el crecimiento de un infante

prematureo por medio de la administración de la leche humana fortalecida a un infante prematuro. Los Experimentos III y IV describen el protocolo del estudio y el crecimiento mejorado de infantes prematuros con el polvo fortalecedor de la presente invención en comparación con un polvo fortalecedor comercialmente disponible.

La invención se refiere también, a un método para mejorar la estabilidad de la emulsión de la leche humana por medio de la adición de un emulsor a la leche humana. De manera sorprendente, el emulsor ayuda a evitar la separación de glóbulos grasos en la leche humana. Los inventores descubrieron que la adición de una pequeña cantidad de emulsor en el polvo fortalecedor a la leche humana, mejoró los resultados de separación de fase. El estudio y los resultados que comparan la estabilidad física de la leche humana con el polvo fortalecido/leche humana se describen en el Experimento I. La cantidad de emulsor en la solución de leche humana fortalecida estará típicamente presente entre cerca del 0.36% por volumen y cerca del 3.6% por volumen de la solución de leche humana, preferiblemente entre cerca del 0.54% por volumen y cerca del 1.8% por volumen de la solución de leche humana.

FABRICACIÓN EJEMPLO A

Se fabrica una tanda de polvo fortalecedor por medio de la combinación de los ingredientes apropiados para generar una suspensión carbohidrato/mineral (CHO/MIN), una amalgama de aceite, y una suspensión de proteína en agua (PIW). Las suspensiones CHO/MIN, amalgama de aceite y PIW se mezclan entre sí para formar la amalgama final. A continuación, se procesa la amalgama final con un tratamiento HTST. Después de la estandarización, la amalgama final es secada por rociado.

La Tabla 2 presenta una lista de materiales para la fabricación de 8,172 kg de fortalecedor en polvo de leche humana. A continuación, hay una descripción detallada de su fabricación.

Tabla 2 Listado de materiales

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente de agua	16,205 L
sólidos de jarabe de maíz	1603 kg
Cloruro de magnesio	96.2 kg
Citrato de potasio	223.8 kg
Citrato de sodio	6.6 kg
Cloruro de sodio	15.4 kg
Aceite MCT	801 kg
Lecitina	16.6 kg
Vitamina A	2.36 kg
Vitamina D	359.3 g
Vitamina K	27.5 g
Vitamina E natural	7.6 kg
Carbonato de calcio	33.1 kg

(Tabla 2, cont.)

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de tricalcio	646 kg
Concentrado de suero de proteína	1506 kg
Leche seca no grasa	3307 kg
Citrato de potasio	257.2 g
Sulfato ferroso	3.7 kg
Sulfato de zinc	11.1 kg
Sulfato de cobre	1.84 kg
Sulfato de manganeso	0.320 kg
Selenato de sodio	0.001 kg
Niacinamida	0.98 kg
Riboflavina	1.14 kg
Pantotenato de calcio	4.08 kg
Hidrocloruro de piridoxina	0.655 kg
m-inositol	9.55 kg
Biotina	0.0727 kg
Ácido fólico	0.0775 kg
Cianocobalamina	0.0016 kg
Ácido ascórbico	153.5 kg

Se prepara una suspensión de carbohidrato/mineral mediante el calentamiento de 2,763 litros de ingrediente de agua a 54°C-62°C. Con agitación, se adicionan al agua caliente las cantidades especificadas de sólidos de jarabe de maíz (Maltrin M200 distribuido por Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa), cloruro de magnesio, cloruro de sodio, citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato de tricalcio ultra micronizado y carbonato de calcio. La suspensión se somete a agitación a 54°C-62°C durante no más de seis horas hasta cuando esté amalgamada con las otras suspensiones.

Se prepara una amalgama de aceite mediante el

calentamiento de la cantidad especificada de aceite MCT (distribuido por Stepan, Maywood, New Jersey) a 32°C-37°C con agitación. A continuación, se adiciona, bajo condiciones de agitación, un emulsor (lecitina fluida estandar distribuida por Central Soya, Ft. Wayne, Indiana) y se permite que se disuelva. A continuación, se adicionan a la suspensión, bajo condiciones de agitación, las vitaminas A, D, K y la vitamina E Natural (distribuida por Vitamins, Inc., Chicago, Illinois). La suspensión de aceite completa se mantiene bajo condiciones moderadas de agitación a una temperatura entre 26°C y 48°C durante un período de no más de seis horas, hasta cuando se amalgame con las otras suspensiones.

La proteína en agua, las suspensiones de amalgama de aceite y carbohidrato/mineral se amalgaman entre sí con agitación, y la amalgama resultante se conserva a una temperatura entre 51°C y 60°C. Después de esperar durante al menos cinco minutos, con agitación, se ajusta el pH de la amalgama final con 1N de KOH hasta lograr un pH entre 6.45 y 6.80. El total de sólidos de la amalgama final es del 30%. La amalgama final se mantiene por no más de dos horas después de chequear el pH.

Después de esperar durante un período no inferior a cinco minutos y no superior a dos horas, la amalgama se somete de la siguiente manera a desaeración, a tratamiento de calor-temperatura alta-poco tiempo, y a homogenización:

- A. desaeración de la amalgama a 25.4-38.1 cm (10-15 pulgadas) de Hg;
- B. emulsificación de la amalgama a 6.205-7.584 MPa (900-1100 lb/pulg²) en un homogenizador de una sola etapa;
- C. paso de la amalgama a través de un calentador de plato/bobina y calentamiento de la mezcla entre 71°C-82°C;
- D. homogenización de la amalgama a 26.890 a 28.269 / 2.758 a 4.137 MPa (3900 a 4100 / 400 a 600 lb/pulg.²) en un homogenizador de etapa doble;
- E. paso de la amalgama a través de un tubo de sostén de 16 segundos, a una temperatura entre 73°C y 85°C;
- F. enfriamiento de la amalgama a una temperatura entre 1°C y 7°C; y
- G. almacenamiento de la amalgama a una temperatura entre 1°C y 7°C.

Después de haber completado los pasos anteriores, se condujeron las pruebas analíticas apropiadas para control de calidad. Con base en los resultados analíticos de las pruebas de control de calidad, se hacen a la tanda las correcciones que se consideren necesarias. El total de

sólidos en la amalgama final es del 29% al 31%.

Se preparan separadamente una solución de vitamina soluble en agua, una solución de ácido ascórbico y una solución de mineral de rastro, y se adicionan a la amalgama procesada.

La solución de ácido ascórbico se prepara por medio de la adición con agitación de la cantidad requerida de ácido ascórbico a 2,453 litros de agua, a una temperatura entre 10°C y 37°C.

La solución mineral ase prepara calentando 321 litros de ingrediente de agua a una temperatura entre 37°C y 65°C. Bajo condiciones de agitación, se añade la cantidad requerida de citrato de potasio y de sulfato ferroso. Se permite la agitación hasta cuando la solución tenga un color verde claro. Adicione las cantidades requeridas de sulfato de zinc, sulfato de cobre, sulfato de manganeso y selenato de sodio a la solución mineral verde. Agítese durante cinco minutos como mínimo.

La solución de vitamina soluble en agua se prepara mediante el calentamiento de 530 litros de ingrediente de agua a una temperatura entre 37°C y 65°C. Las cantidades requeridas de niacinamida, riboflavina, pantotenato de calcio, hidrocloreuro de piridoxina, hidrocloreuro de tiamina, m-insitol, biotina, ácido fólico y cianocobalamina se adicionan al agua caliente.

El total de las solución de ácido ascórbico, de la solución mineral, y de la solución de vitamina soluble en agua, se adiciona a continuación a la suspensión amalgamada bajo condiciones de agitación.

La mezcla final se precalienta a través de un calentador de plato a una temperatura entre 71°C y 82°C antes de ir a un tanque de oleaje. La mezcla sale del tanque de oleaje y pasa a través del inyector de vapor en donde se calienta a una temperatura entre 88°C y 93°C. La mezcla entra a la cámara de vapor-ráfaga en donde se enfría a una temperatura entre 71°C y 82°C; a continuación, se bombea a través de un microfiltro 200 en línea, antes de la bomba de alta presión y dentro del secador. Las condiciones del secador son las siguientes:

Presión boquilla	20.684-34.474 MPa (3000-5000 lb/pulg. ²)
Tasa de flujo líquido	11 gpm max.
Temp. de aire entrada	160°C-207°C
Temp. aire salida	82°C-108°C

Para controlar la densidad global, la dispersabilidad, el tamaño de partícula, la humedad y la estabilidad física, la boquilla de rociado específica, la presión de la boquilla, las temperaturas de secado y los parámetros de reinyección delgada, pueden variar dependiendo de las condiciones del día para el secado. El polvo pasa del secador hacia adentro del enfriador del polvo, en donde éste se enfría a una temperatura por debajo de 43°C. El polvo enfriado se almacena en

contenedores apropiados hasta cuando se llenen los empaques individuales.

EXPERIMENTO I

El propósito del estudio fue el de evaluar la estabilidad de la leche humana después de adicionarle el polvo fortalecedor de la presente invención. La estabilidad emulsiva de los líquidos que incorporan polvos se prueba de manera rutinaria por medio de una prueba de separación de fase. La prueba evalúa la separación de la leche humana en capas solubles en grasa y solubles en agua. Una cantidad de 7.2 gm de polvo fortalecedor producido según se describió arriba en Fabricación Ejemplo A, se pesó dentro de pequeñas tazas plásticas y se cubrió para mantenerlo seco. Con el uso de un cilindro graduado de 250 ml, se vertieron 200 ml de leche humana en un recipiente de prueba de 500 ml. El polvo fortalecedor fue lentamente adicionado al recipiente de prueba, al tiempo que se agitaba vigorosamente. La agitación continuó durante cerca de 30 segundos para asegurar que el polvo estuviera completamente hidratado. Inmediatamente, la solución se transfirió a un cilindro graduado de 250 ml para una prueba de separación de fase. La muestra permaneció en quietud durante 30, 60 y 120 minutos antes del análisis. La muestra se evaluó respecto de cualquier evidencia de una capa grasa en la parte alta. Una linterna de luz fuerte se enfocó hacia el cilindro graduado para ayudar a distinguir entre espuma y una capa grasa. Además, se

colocó una pequeña espátula dentro del cilindro para empujar en el borde de la capa superior y ayudar a determinar si la capa superior era espuma o capa grasa. Se obtuvo la lectura de la capa grasa directamente del cilindro graduado en ml. La Tabla 3 muestra los resultados de separación de fase en la solución de leche humana/solución de polvo fortalecedor y en leche humana de control, después de 30, 60 y 120 minutos.

Tabla 3: Resultados de Separación de Fase

Muestra	30-60 min	120 min
leche humana fortalecida	1 ml	1 ml
leche humana de control	2 ml	2 ml

La grasa en la muestra de leche humana de control se separó y se elevó a la parte superior de la solución tal como se demuestra por una capa grasa de 2 ml. La leche humana fortalecida mostró una separación grasa equivalente a la mitad, que se elevó a la parte superior de la solución, tal como se demuestra por una capa grasa de 1 ml. Se sabe que la grasa de la leche humana se separa y se adhiere a las paredes de los contenedores de alimentación lo cual se traduce en pérdida significativa de grasa (energía). La pequeña cantidad de emulsor adicionado al polvo fortalecedor para ayudar a que éste se incorpore dentro de la leche humana fue, de manera sorpresiva, también capaz de disminuir la separación de fase observada en la leche humana, mediante lo cual se

suministra al infante prematuro una mayor cantidad de grasa calóricamente densa.

Como se planteó antes, la grasa es crucial para el crecimiento de los infantes prematuros. La pérdida de grasa ayuda a explicar la diferencia observada en el crecimiento de infantes prematuros suplementados con el fortalecedor en polvo de leche humana comercialmente disponible que no contiene un emulsor, frente al fortificador en polvo de leche humana de la presente invención que contiene un emulsor. (Véase Experimentos III y IV).

EXPERIMENTO II

Informes provenientes de las NICUs describen un residuo que se pega a las paredes del contenedor del reconstituyente cuando el polvo fortalecedor comercialmente disponible se adicionó a la leche humana y entonces hubo preocupación en el sentido de que los infantes no estuvieran recibiendo efectivamente el total de nutrientes en la leche fortalecida. El residuo se examinó con microscopio electrónico y se encontró que correspondía a proteína.

El propósito del estudio fue el de cuantificar e identificar el residuo de proteína dejado en la pared de los contenedores reconstituyentes de fortalecedor en polvo de leche humana que contiene calcio soluble (SC) y el fortalecedor en polvo de leche humana de la presente

invención que contiene calcio insoluble (IC). El fortalecedor en polvo de leche humana de la muestra que contiene calcio soluble fue el Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® cuya composición se describió en la Tabla 1. El fortalecedor en polvo de leche humana de la muestra que contiene calcio insoluble fue el polvo fortalecedor de la presente invención producido tal como se describió en Fabricación Ejemplo A.

Las muestras de cada fortalecedor en polvo de leche humana se reconstituyeron mediante la adición de 0.9 g del polvo apropiado a 25 ml de leche al 2% en un cilindro de vidrio graduado. La leche de control al 2% contenía solamente 25 ml de leche, pero de lo contrario estaba tratada de manera idéntica. A continuación, cada cilindro graduado fue tapado y se le dieron a cada uno, 6 vigorosas agitaciones para facilitar la reconstitución del polvo. A continuación, cada una de las soluciones se vertió dentro de un vaso de prueba etiquetado para análisis de proteína. Cada uno de los cilindros graduados fue entonces invertido sobre una toalla de papel y se permitió que escurriera durante 1 minuto, después de lo cual se colocó derecho. Se adicionaron 10.0 ml de Buffer Assay Universal (PBS que contiene 0.1% de Tween 20 y 0.05% de ovalbumina), y se tapó el cilindro. Las paredes interiores del cilindro fueron enjuagadas, mediante agitación, para retirar las partículas de las paredes interiores del cilindro y llevarlas dentro de la solución amortiguadora. Para facilitar la solubilización del residuo, cada cilindro

fue a continuación incubado durante 15 minutos en un baño de agua a 37°C, y luego se permitió que se enfriaran a la temperatura ambiente, antes de dilución adicional en amortiguador.

Para evaluar el tipo de proteína en el residuo, se utilizó análisis ELISA con el fin de cuantificar la caseína activa inmunológicamente y la proteína de suero. En el análisis ELISA de caseína y suero, las muestras se probaron sin diluir, y hasta en 4 diluciones posteriores, incluyendo una dilución de 1 a 262,144. El método utilizado de verificación de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) está descrito en el artículo de Cordie y otros, (Evaluación de las fórmulas de hidrolisato de proteína de inmunogenicidad, mediante el uso de hiperinmunización de animal de laboratorio. ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA (5) p. 14-19, 1994). La verificación ELISA está diseñada para la detección y cuantificación de suero o caseína inmunológicamente activa mediante el uso de anticuerpos anti-suero de conejo y anticuerpos anti-caseína de conejo.

Esta verificación mide solamente la caseína activa inmunológicamente y los componentes de proteína de suero en el residuo. Los resultados de los análisis ELISA para dos reconstituciones independientes (A y B) de cada uno de los fortalecedores en polvo de leche humana se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Análisis ELISA de residuo para caseína y proteína de suero inmunológicamente activos

Muestra	Total caseína mg	Total suero mg
leche de control al 2%	1.31	0.31
IC - A	2.55 (1.24)	1.89 (1.58)
IC - B	3.49 (2.18)	2.32 (2.01)
SC - A	4.98 (3.67)	3.51 (3.20)
SC - B	5.77 (4.46)	4.94 (4.63)

IC - polvo fortalecedor de la presente invención
que contiene calcio insoluble

SC - Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® que
contiene calcio soluble

(valor) corregido por contribución del control

Todas las muestras dejaron caseína activa inmunológicamente y proteína de suero en las paredes del contenedor del reconstituyente. Sin embargo, el polvo fortalecedor SC dejó atrás el 137% más de caseína y el 118% más de proteína de suero en promedio, en comparación con el polvo fortalecedor IC de la presente invención cuando se corrigió por contribución del control.

Para evaluar la cantidad de proteína perdida en el residuo, tiene que determinarse la cantidad de proteína total en cada muestra. Primero, se determina la cantidad de proteína en solución. La solución que se vertió del cilindro graduado en el paso de preparación arriba

señalado, fue analizada mediante el sistema TECATOR KJELTEC AUTO 1030 para nitrógeno, para determinar la cantidad de proteína que no se adhirió al contenedor reconstituyente (la proteína en solución).

El sistema TECATOR KJELTEC AUTO 1030 (Perstorp Analytical, Inc.) es un analizador semi-automático, integrado, de nitrógeno que utiliza una adaptación del procedimiento clásico de digestión ácida/destilación de amonio, descrito primero por Johann Kjeldahl en 1883. Se siguieron los manuales de operación para el Sistema Kjelttec Auto 1030, para determinar la cantidad de nitrógeno en las muestras.

Se calcula la cantidad de proteína en la muestra, con base en la concentración de nitrógeno. Las concentraciones de nitrógeno en varias proteínas son conocidas, y se utilizan factores de conversión determinados empíricamente para convertir % de nitrógeno a % de proteína. Por ejemplo, las proteínas de leche contienen en promedio 15.67% de nitrógeno; de tal manera que para las proteínas de leche,

$$\% \text{ de proteína} = \% \text{ de Nitrógeno} \times (100\% \text{ de Proteína} / 15.67\% \text{ de Nitrógeno})$$

o

$$\% \text{ de Proteína} = \% \text{ de Nitrógeno} \times 6.38.$$

Haciendo uso de los datos del porcentaje de proteína y del volumen conocido de reconstitución, (25

mL), se puede calcular el total de proteína que no se adhirió a las paredes del contenedor. La cantidad de proteína que no se adhirió a las paredes del contenedor de reconstitución para cada muestra, se presenta en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Cantidad total de proteína que no se adhirió a las paredes del contenedor de reconstitución

Muestra	Proteína/ml mg	Total proteína mg
leche de control al 2%	34.2	855
IC - A	43.4 (9.2)	1,085 (230)
IC - B	43.4 (9.2)	1,085 (230)
SC - A	39.7 (5.5)	992.5 (137.5)
SC - B	39.6 (5.4)	990 (135)

IC - polvo fortalecedor de la presente invención
que contiene calcio insoluble

SC - Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® que
contiene calcio soluble

(valor) corregido por contribución del control

El total de mg de proteína en la solución para la muestra SC es en promedio de 136.25 mg y el total de mg de proteína en la solución para la muestra IC es en promedio de 230 mg. Estas diferencias son esperadas, teniendo en cuenta que cada polvo fortalecedor contribuye con diferentes niveles de proteína a la solución de leche. Estos valores se utilizan a continuación para calcular el porcentaje total de proteína perdida como

residuo en la pared del contenedor de reconstitución.

Arriba se probó el residuo de proteína respecto de la caseína y del suero inmunológicamente activos. Sin embargo, podría haber proteína adicional presente en el residuo que pudiera detectarse. Con tal fin, se midió la concentración total de proteína en el residuo por medio del método de isoabsorbencia, descrito en una publicación por Ehresmann y otros. (Determinación espectrofotométrica de la concentración de proteína en extractos celulares que contienen tRNAs y rRNAs, BIOQUÍMICA ANALÍTICA (54) p. 454-463, 1973). Se preparó un solo reconstituyente para cada una de las fórmulas y para la leche de control, tal como se describió arriba, con excepción de que el residuo se disolvió en 10.0 mL de PBS. La isoabsorbencia mide la totalidad de proteína presente y no puede diferenciar entre los componentes de proteína. Los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Cantidad total de proteína en el residuo del contenedor de reconstitución

Muestra	Proteína/ml mg	Total proteína mg
leche de control		
al 2%	0.45	4.5
IC	0.9 (0.45)	9 (4.5)
SC	1.37 (0.92)	13.7 (9.2)

IC - polvo fortalecedor de la presente invención que contiene calcio insoluble

SC - Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® que

(cont. Tabla 6)

contiene calcio soluble

(valor) corregido por contribución del control

Por medio de esta técnica, se encontró en el residuo proteína adicional que no fue detectada por el método ELISA. La muestra de polvo fortalecedor SC dejó atrás el 104% más de proteína que el polvo fortalecedor IC de la presente invención cuando se corrigió por la contribución del control.

Con el uso del estimativo de proteína que no se adhirió a las paredes del contenedor de reconstitución arriba, y del valor total de proteína medido en el residuo, se puede generar para cada muestra un porcentaje de proteína perdida. La Tabla 7 relaciona el total de proteína perdida en el residuo pegada al contenedor de reconstitución.

Tabla 7: Cantidad total de proteína perdida en el contenedor de reconstitución

Muestra	Residuo/total proteína X 100	Proteína perdida en el residuo
leche de control		
al 2%	$(4.5/855 + 4.5) \ 100$	0.52%
IC - A	$(4.5/230 + 4.5) \ 100$	1.9%
IC - B	$(4.5/230 + 4.5) \ 100$	1.9%
SC - A	$(9.2/137.5 + 9.2) \ 100$	6.3%
SC - B	$(9.2/135 + 9.2) \ 100$	6.4%

(cont. Tabla 7)

IC - polvo fortalecedor de la presente invención
que contiene calcio insoluble

SC - Fortalecedor de Leche Humana Enfamil® que
contiene calcio soluble

(valor) corregido por contribución del control

El polvo fortalecedor SC perdió en promedio el 6% o el 234% más de proteína en el residuo pegado a las paredes del contenedor que el polvo fortalecedor IC de la presente invención cuando se corrigió por contribución del control. Claramente, la presencia de calcio soluble desnaturaliza la proteína con lo cual se causa que ésta se pegue a las paredes de los contenedores de mezclado e impacta negativamente la cantidad de proteína suministrada al infante prematuro.

Como se planteó antes, la proteína es crucial para el crecimiento de los infantes prematuros. La pérdida de proteína ayuda a explicar la diferencia en crecimiento observada en infantes prematuros suplementados con el fortalecedor en polvo de leche humana disponible comercialmente que contiene calcio soluble, frente al fortalecedor en polvo de leche humana de la presente invención que contiene calcio insoluble. (Véanse Experimentos III y IV).

EXPERIMENTO III

El objetivo primordial del estudio fue demostrar

que el polvo fortalecedor de la presente invención adicionado a la leche humana (HM), ofrecería crecimiento aceptable en los infantes prematuros. Un segundo objetivo fue el de evaluar las bioquímicas del suero (es decir, el estado de la proteína, calcio, fosfatasa alcalina), la tolerancia, los problemas clínicos y la morbilidad de los infantes prematuros que consumen el módulo nutricional. Otro objetivo secundario fue el de comparar el polvo nutricional de la presente invención frente a un polvo fortalecedor que ha estado en uso durante varios años.

Para evaluar a los infantes prematuros que reciben leche prematura suplementada, bien sea con un fortalecedor en polvo de leche humana disponible comercialmente (Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®, de control) o con el fortalecedor en polvo de la presente invención (experimental), se llevó a cabo, para todas las alimentaciones, un estudio pluricentral, doblemente ciego, aleatorio, prospectivo y como un intento de tratamiento. Los sujetos se matricularon, y aleatoriamente se distribuyeron, antes de 21 días de vida, para recibir el respectivo polvo fortalecedor. El Día de Estudio 1 correspondió al día cuando ya había empezado el fortalecimiento con el polvo fortalecedor del estudio y el sujeto alcanzó una toma de al menos 100 mL/kg/día. Se verificaron los índices antropométricos, las bioquímicas del suero, la toma, la intolerancia y los datos de morbilidad. Cada infante se estudió hasta cuando fue dado de alta del hospital; sólomente las

variables antropométricas (peso, estatura y circunferencia de la cabeza) fueron recolectados después del Día de Estudio 29.

Los infantes prematuros fueron reclutados de unidades neonatales de cuidados intensivos que habían aceptado colaborar con los investigadores a cargo del estudio ubicados en Salt Lake City, Ut., Houston, Tx., Indianapolis, Ind., Kansas City, Mo., Louisville, Ky., y Omaha, Ne.

Infantes únicos, mellizos, o trillizos nacidos con ≤ 33 semanas de gestación, con un peso apropiado para la edad gestacional, y con un peso ≤ 1600 g fueron elegibles para participar. Se escogieron aleatoriamente ciento cuarenta y cuatro infantes, bien sea para control o como experimentales; 70 infantes prematuros fueron escogidos aleatoriamente para el grupo de control y 74 infantes prematuros fueron escogidos aleatoriamente para el grupo experimental. La escogencia aleatoria se hizo proporcional respecto del peso al nacer (< 1100 g y ≤ 1100 g) y del género.

El contenido nutricional de los dos fortalecedores en polvo adicionados a la leche humana se relaciona en la Tabla 8.

3

63

Tabla 8: Contenido Nutriente de la Leche Humana, de los fortalecedores de control y experimental

Nutrientes	Leche Prematura Madura* (por 100 mL)	control† (por 3.8 g)	experimental‡	
			Tanda 1 (por 3.6 g)	Tanda 2
Energía, kcal/ml	67	14	13.8	14
Proteína, g fuente	1.4 leche humana madura	0.7 concentrado de proteína de suero/ caseinato de sodio	1.0 concentrado de proteína de suero/ leche seca no grasa	1.0 concentrado de proteína de suero/ leche seca no grasa
Grasa, g fuente	3.9 leche humana madura	< 0.1 ninguna adicionada	0.41 aceite MCT	0.37 aceite MCT
Carbohidrato, g fuente	6.6 lactosa	2.7 sólidos de jarabe de maíz	1.6 sólidos de jarabe de maíz	1.7 sólidos de jarabe de maíz
Vitamina				
A, IU	389	950	640	763
D, IU	2.0	210	134	145
E, IU	1.0	4.6	3.4	3.5
K, mcg	0.21 ^s	4.40	8.50	8.60
Tiamina (B-1), mg	0.021 ^s	0.151	0.270	0.300

8

64

(cont. tabla 8)

59

Nutrientes	Leche Prematura Madura* (por 100 mL)	control† (por 3.8 g)	experimental‡	
			Tanda 1 (por 3.6 g)	Tanda 2
Riboflavina (B-2), mg	0.048	0.210	0.460	0.500
B-6, mg	0.015	0.114	0.230	0.240
B-12, mcg	0.05 ^s	0.18	0.85	0.83
Niacina, mg	0.15 ^s	3.0	0.40	0.42
Ácido fólico, mcg	3.3	25	30	27
Ácido pantoténico, mg	0.18 ^s	0.73	1.60	1.40
Biotina, mcg	0.4	2.7	30.0	33.0
C, mg	11	11.6	23.3	60.0
Minerales				
Calcio, mg	25	90	131	118
Fósforo, mg	13	45	68	67
Magnesio, mg	3.2	1.0	7.7	7.7
Zinc, mg	0.34	0.71	1.30	1.2
Manganeso, mcg	0.6	4.7	9.2	12.0

\$

65

(cont. Tabla 8)

Nutrientes	Leche Prematura	control†	experimental‡	
	Madura* (por 100 mL)	(por 3.8 g)	(por 3.6 g)	
			Tanda 1	Tanda 2
Cobre, mg	0.064	0.062	0.200	0.200
Sodio, mg	25.0	7.0	17.5	17.5
Potasio, mg	57	15.6	72.0	72.0
Cloruro, mg	55.0	17.7	40.0	40.0
Hierro, mg	0.12	----	0.35	0.45
Selenio, µg	2.3	----	1.4	0.99

† Cantidades adicionadas a cada 100 mL de leche humana (4 paquetes de polvo fortalecedor). Los valores son aquellos según la etiqueta.

‡ Cantidades adicionadas a cada 100 mL de leche (4 paquetes de polvo fortalecedor). Los valores son valores analizados. Se fabricaron dos tandas para ser utilizadas en el estudio.

§ Se utilizaron valores para leche humana madura.

Las variables independientes (tratamientos) fueron el polvo fortalecedor de control y el polvo fortalecedor experimental que se añadieron a la HM. Ambos fortalecedores fueron suministrados en empaques pequeños en forma de polvo y se añadieron a 25 mL de HM.

La variable primaria del resultado fue el aumento de peso (g/kg/día) a partir del día de estudio 1 hasta el día 29 de estudio, o hasta el día de salida, aquél que fuese primero. Variables secundarias del resultado fueron el aumento de estatura (mm/día) y bioquímicas del suero para evaluar el estado de proteína, la homeóstasis mineral, y los estados de vitamina A y E. Las bioquímicas del suero también incluyeron resultados de laboratorio registrados en el diagrama médico. Variables terciarias incluyeron el aumento de la circunferencia de la cabeza (mm/día), la historia clínica, la toma, la tolerancia, problemas clínicos/morbilidad, estado respiratorio, uso de antibióticos, y el número de transfusiones.

No hubo diferencia en la media total de las tomas de energía durante el período de estudio entre los dos grupos. Los infantes alimentados con el fortalecedor de leche humana de control recibieron 118.0 ± 2.2 kcal/kg/día, mientras que los infantes alimentados con el fortalecedor en polvo experimental recibieron 118.0 ± 1.6 kcal/kg/día. Hubo diferencia en la media de la toma de proteína entre los dos grupos. Los infantes alimentados con el fortalecedor de leche humana de control recibieron

GA

3.1 $\pm$ 0.1 g de proteína/kg/día, mientras que los infantes alimentados con leche humana fortalecida experimental recibieron 3.5 $\pm$ 0.1 g de proteína/kg/día, lo cual es consistente con el contenido de proteína ligeramente más alto del polvo fortalecedor experimental.

Hubo diferencias consistentes entre los infantes en los dos grupos de polvo fortalecedor con respecto al crecimiento (peso, estatura, circunferencia de la cabeza); siempre, con el grupo de control creciendo más lentamente. La diferencia significativa en el aumento de peso para el análisis primario entre los dos grupos fue de 2.6 g/kg/día (experimental > control; $p < 0.0005$). La diferencia significativa en aumento de estatura para el análisis primario entre los grupos fue de 0.2 mm/día (experimental > control; $p < 0.05$). Aun cuando según el análisis primario no hubo diferencia entre los grupos para el aumento en la circunferencia de la cabeza, sí hubo una ganancia significativa en el aumento de la circunferencia de la cabeza de 0.15 mm/día, cuando se analiza desde el día de estudio 1, hasta la última alimentación con polvo fortalecedor (experimental control; $p < 0.05$). Además, las diferencias en peso, estatura y ganancia en la circunferencia de la cabeza entre los grupos, fueron aun mayores en el grupo evaluable de infantes que en aquel grupo de infantes con intención de tratamiento. Las diferencias significativas en peso, estatura y ganancias en la circunferencia de la cabeza ($p < 0.0005$; $p < 0.05$; y $p < 0.001$, respectivamente) para el análisis primario fueron de 4.07

g/kg/día, 0.23 mm/día, y 0.30 mm/día, respectivamente, con el grupo de control creciendo más lentamente.

Las diferencias en bioquímicas del suero entre los grupos fueron también muy consistentes entre los grupos con intención de tratamiento y el evaluado. De la mayor significación clínica fueron los valores de la media de la fosfatasa alcalina y del calcio. En el grupo con intención de tratamiento, los valores de la media de fosfatasa alcalina entre aquellos infantes seleccionados aleatoriamente en el grupo experimental fueron más altos en comparación con aquellos infantes seleccionados aleatoriamente en el grupo de control (327 U/L vs 272 U/L, respectivamente); sin embargo, los valores de la media para ambos grupos, decrecieron para el día de estudio 29. Adicionalmente, la media de la fosfatasa alcalina se encontró para ambos grupos en el rango normal. En contraste, en el grupo con intención de tratamiento, los valores de la media de calcio del suero entre los infantes alimentados con el polvo fortalecedor de control tendió en conjunto a ser más alto que entre los infantes alimentados con el polvo fortalecedor experimental ($p = 0.069$). Tal como se esperaba, en el grupo evaluable las diferencias globales fueron mayores, con valores para la media del calcio de 11.2 mg/dL en el grupo de control y de 10.3 mg/dL en el grupo experimental ($p = 0.016$). Un valor por encima de 11 mg/dL se considera como que pertenece al rango superior y sugiere la presencia de hipercalcemia.

No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de problemas clínicos o datos de morbilidad. La tolerancia en conjunto frente a ambos productos fue excelente. La única diferencia se presentó en los episodios de vómito, en donde el grupo de control tuvo un mayor número (porcentaje) de días con episodios de vómito que el grupo experimental (18% vs 11%; $p < 0.01$). El grupo de control tuvo también estadísticamente un mayor número de infantes que salieron temprano del estudio por razones de residuos gástricos y/o distensión abdominal, en comparación con el grupo experimental (6 vs 0; $p = 0.012$).

Los resultados primarios de este estudio sugieren que aumentos en la proteína, la adición de grasa y de emulsor y el uso de calcio insoluble en el polvo fortalecedor de la presente invención se traduce en mejoras dramáticas en cuanto al comportamiento del crecimiento de infantes con bajo peso al nacer, a pesar de que no haberse modificado la densidad calórica.

EXPERIMENTO IV

Los experimentos anteriores describen cada uno, los beneficios inherentes a utilizar calcio insoluble en la fuente de calcio escogida para el fortalecedor de la presente invención. Menos proteína es dejada atrás en los contenedores de mezclado, lo cual muestra beneficios positivos en el crecimiento del infante prematuro. Sin embargo, la mineralización ósea supone una preocupación

con el uso de calcio insoluble.

Los propósitos de este estudio fueron similares a aquellos del Experimento III. Una evaluación preliminar de la biodisponibilidad mineral, específicamente del calcio, en el polvo fortalecedor de la presente invención, se adicionó al protocolo a través de información respecto de la densidad del hueso del antebrazo en los infantes prematuros suplementados con el polvo fortalecedor de la presente invención que contiene calcio insoluble. Estos valores de la densidad del hueso del antebrazo se compararon con aquellos en infantes prematuros suplementados con un polvo fortalecedor comercialmente disponible que contiene calcio soluble.

El protocolo es igual al descrito en el Experimento III. Para evaluar a los infantes prematuros que reciben leche de su propia madre suplementada con un fortalecedor en polvo de leche humana comercialmente disponible que contiene calcio soluble (Fortalecedor de Leche Humana Enfamil®, control) o que reciben el fortalecedor en polvo de la presente invención que contiene calcio insoluble (experimental), se llevó a cabo en cada alimentación un estudio prospectivo, aleatorio y doblemente ciego. En los días 1, 15 y 29 se estudiaron los índices antropométricos, las bioquímicas del suero y la densidad del hueso del antebrazo, así como la masa grasa y magra. El antebrazo del infante fue inspeccionado mediante el método de absorción doble de rayos X.

Infantes únicos, mellizos, o trillizos nacidos ≤ 33 semanas de gestación, con el peso apropiado según la edad de gestación, y con un peso ≤ 1500 g, se consideraron como elegibles para participar. Cuarenta y tres infantes se seleccionaron aleatoriamente tanto de control como experimental.

En el día uno, no hubo diferencias entre los grupos de control y experimental en cuanto a peso, estatura, circunferencia de la cabeza o densidad del hueso del antebrazo, ni en cuanto a masa grasa y magra.

Las tomas medias de energía total durante el período de estudio fue similar (110 ± 15 vs 114 ± 9 kcal/dg/d). Sin embargo, hubo una diferencia significativa respecto de la ganancia de peso entre los grupos, 18 ± 2 vs 15 ± 3 g/kg/día (experimental $>$ control; $p = 0.0003$). No hubo diferencias en cuanto a ganancia respecto de la estatura o circunferencia de la cabeza entre los dos grupos y las bioquímicas del suero fueron similares entre los grupos. Para el día 15, el grupo experimental tuvo una masa magra mayor que el grupo de control 16 ± 3 gm vs 14 ± 3 gm ($p < 0.05$).

El contenido mineral óseo (0.608 ± 0.172 vs 0.631 ± 0.175 g/cm) y la masa de grasa (6.9 ± 3.3 vs 7.5 ± 3.7 gm) fueron similares durante el estudio.

Estos resultados sugieren que el calcio insoluble del polvo fortalecedor de la presente invención estaba

tan disponible como el calcio soluble del polvo fortalecedor de control. Adicionalmente, los resultados en cuanto a crecimiento de este estudio son consistentes con los resultados del estudio previo. Estos resultados sugieren que el polvo fortalecedor de la presente invención proporciona una mayor ganancia de peso en los infantes prematuros, en comparación con el polvo fortalecedor comercialmente disponible, y sugieren que la ganancia en peso proviene de ganancias en masa magra.

Las configuraciones de la presente invención pueden, claro está, lograrse de otras maneras distintas de aquellas aquí descritas, sin salirse del espíritu y alcance de la invención. Las presentes configuraciones deberán entonces considerarse, en todos los aspectos, como ilustrativas y no restrictivas, y todos los cambios y equivalentes quedan también comprendidos dentro de la descripción de la presente invención.

Reivindicamos:

1. Un fortalecedor en polvo de leche humana que comprende:
 - a. un componente de proteína presente en una cantidad de cerca del 24% por peso a cerca del 55% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana,
 - b. un componente graso presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 30% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana, y
 - c. un componente carbohidrato presente en una cantidad de cerca del 15% por peso a cerca del 75% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana.
2. El fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 1, en el cual dicho componente graso comprende además un emulsor presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 10% por peso de dicho componente graso.
3. El fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 1, además comprende al menos un nutriente adicional seleccionado del grupo que consiste de Vitamina A, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D,

Vitamina E, Vitamina K, Biotina, Ácido Fólico, Ácido Pantoténico, Niacina, m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro, selenio, cromo, molibdeno, camitina y taurina.

4. El fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 3, en el cual dicha fuente de calcio es insoluble.
5. El uso del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 1, en la fabricación de una leche humana fortalecida para proporcionar nutrientes suplementarios a infantes prematuros.
6. El uso según la reivindicación 5, en el cual dicho componente graso comprende además un emulsor presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 10% por peso de dicho componente graso.
7. El uso según la reivindicación 5, en el cual el fortalecedor en polvo de leche humana además comprende al menos un nutriente adicional seleccionado del grupo que consiste de Vitamina A, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Biotina, Ácido Fólico, Ácido Pantoténico, Niacina, m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro, selenio, cromo, molibdeno, camitina y taurina.

8. El uso según la reivindicación 7, en el cual dicha fuente de calcio es insoluble
9. El uso según la reivindicación 5, en el cual entre cerca de 0.5 gm y cerca de 10 gm del fortalecedor en polvo de leche humana se administran diáariamente.
10. Una unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana comprende:
 - a. un contenedor, y
 - b. el fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 1.
11. La unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 10, en el cual dicho componente graso comprende además un emulsor presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 10% por peso de dicho componente graso.
12. La unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 10, en el cual el fortalecedor en polvo de leche humana además comprende al menos un nutriente adicional seleccionado del grupo que consiste de Vitamina A, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Biotina, Ácido Fólico, Ácido Pantoténico, Niacina,

m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro, selenio, cromo, molibdeno, camitina y taurina.

13. La unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 12, en el cual dicha fuente de calcio es insoluble.
14. La unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 10, en el cual el fortalecedor en polvo de leche humana está presente en una cantidad entre cerca de 0.5 gm y cerca de 10 gm por unidad de dosis.
15. El uso del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 1, en la fabricación de una leche humana fortalecida.
16. El uso según la reivindicación 15, en el cual dicho fortalecedor en polvo de leche humana comprende además un emulsor presente en una cantidad de cerca del 1% por peso a cerca del 10% por peso de dicho componente graso.
17. El uso según la reivindicación 15, en el cual dicho fortalecedor en polvo de leche humana además comprende al menos un nutriente adicional seleccionado del grupo que consiste de Vitamina A, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K,

Biotina, Ácido Fólico, Ácido Pantoténico, Niacina, m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro, selenio, cromo, molibdeno, camitina y taurina.

18. El uso según la reivindicación 17, en el cual dicha fuente de calcio es insoluble.

19. Un fortalecedor en polvo de leche humana que comprende:

a. un componente de proteína presente en una cantidad de cerca del 25% por peso a cerca del 42% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana,

b. un componente graso presente en una cantidad de cerca del 5% por peso a cerca del 20% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana, en el cual dicho componente graso comprende además un emulsor presente en una cantidad entre cerca del 1.5% por peso a cerca del 5.0% por peso de dicho componente graso,

c. un componente carbohidrato presente en una cantidad de cerca del 38% por peso a cerca del 70% por peso del fortalecedor en polvo de leche humana.

d. al menos un nutriente adicional seleccionado

del grupo que consiste de Vitamina A, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Biotina, Ácido Fólico, Ácido Pantoténico, Niacina, m-inositol, calcio, fósforo, magnesio, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, cloruro, hierro, selenio, cromo, molibdeno, camitina y taurina, y en el cual dicha fuente de calcio es insoluble.

20. El uso del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 19, en la fabricación de una leche humana fortalecida para suministrar nutrientes suplementarios a infantes prematuros.
21. El uso del fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 19, en la fabricación de una leche humana fortalecida.
22. Una unidad de dosis del fortalecedor en polvo de leche humana que comprende:
 - a. un contenedor, y
 - b. el fortalecedor en polvo de leche humana según la reivindicación 19, presente en una cantidad entre cerca de 0.8 gm y cerca de 5.0 gm por unidad de dosis.
23. El uso de un emulsor en el cual dicho emulsor está

presente en una cantidad entre cerca del 0.36% por volumen y cerca del 3,6% por volumen de la leche humana.

24. El uso de una fuente de calcio insoluble en la fabricación de leche humana fortalecida para evitar la desnaturalización de la proteína dentro de la leche humana fortalecida.



35
30

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00025252 00000000

Folios: 82

Fecha (AMD): 2000-04-06 17:29:31

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIM

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha:_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-25252

Fecha: 7 de abril del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 19 de octubre de 1987,
del folio 54058 al folio 54062 del
libro de Protocolo N° 180, obra el poder
N° 11.700 conferido por ABBOTT
LABORATORIES

domiciliado(a) en Abbott Park - Illinois.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si.

Revisado ETA.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-07
430

EXPEDIENTE 00-25252

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

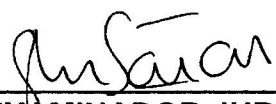
OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 7 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-06-27
430

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

977
00 025.252
A 23 C 9/158

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐* Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Junio 27, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 977
EXPEDIENTE 00 025.252
IPC A 23 C 9/158

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Puesto que las reivindicaciones deben mencionar expresamente los elementos nuevos de la composición inventada, es decir, aquellos que no contienen las composiciones conocidas en la técnica, entonces debe aclararse cuáles son: el componente de proteína, el componente graso, el componente carbohidrato y el emulsor.
2. La unidad de dosis de la reivindicación 22 que menciona un contenedor no mantiene el principio de la unidad de invención porque el estudio de las características que definen a tal contenedor pertenece a otro campo técnico diferente. Hacer las precisiones del caso.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 27, 2000
--	------------------------------------	--

2000-07-13
430

EXPEDIENTE 00-25252

AUTO 1019

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor José Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

11 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. **13 JUL 2000** notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA