

CP



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-79123

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMPOSICIÓN NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A23L 1/29

71. SOLICITANTE NESTEC S.A.

DOMICILIO VEVEY, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

30 JUL. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079123- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 15:57:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

31 Ago. 2008

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **NESTEC S.A.**

Dirección: Avenue Nestlé 55, CH-1800
Vevey, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Vevey, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **HASCHKE, Ferdinand y MAGLIOLA, Corinne Renée.**

Dirección: 240 Route St. Maurice, CH-1814 La Tour De Peilz y Chemin De
Fantaisie 8, CH-1009 Pully.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/050881

Fecha: 30/01/07

Publicación Internacional No. WO 2007/088160 A1

Fecha: 09/08/07

⑥

Título (54) **"COMPOSICIÓN NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A23L 1/29

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

31/01/06

06101078.1

⑨

Comprobante de Pago No. 08-57,495

Fecha: Julio 18 de 2008

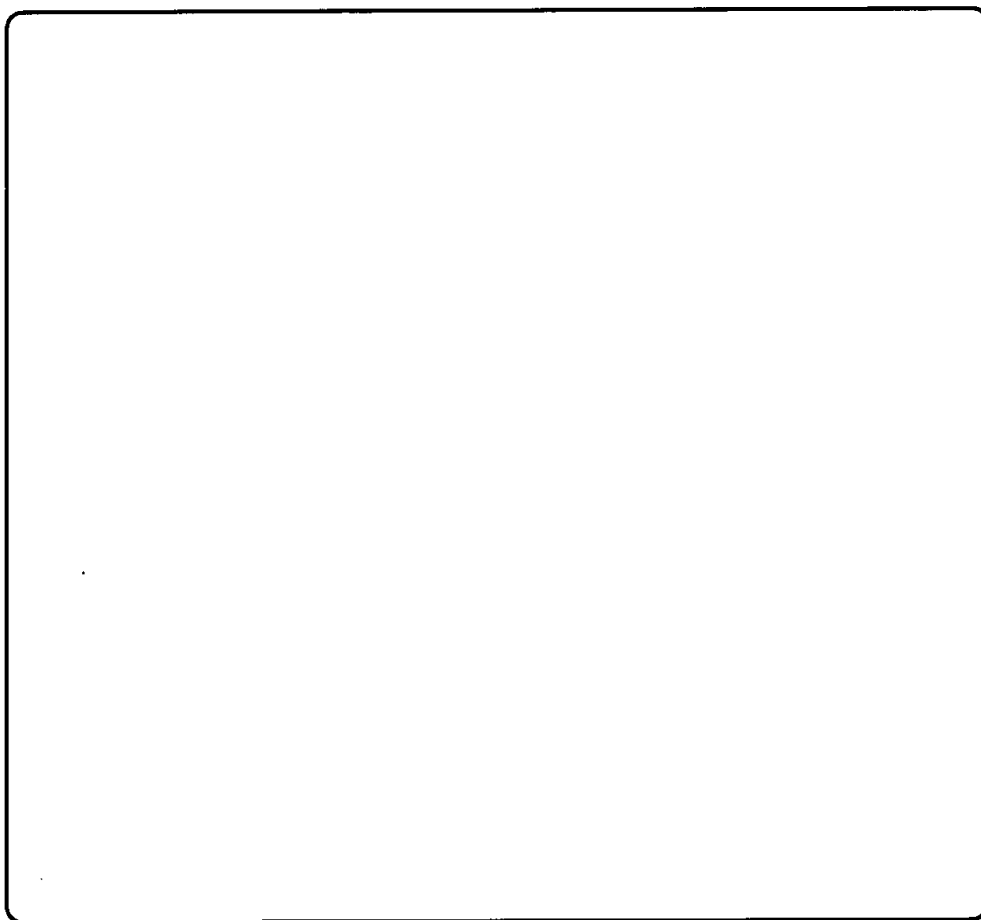
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas PCT 4.17(ii) y 51 bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante).
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Documentos Anexos al Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57.495
FECHA : JULIO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079123- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 15:57:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859832	18/07/2008	6,734,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

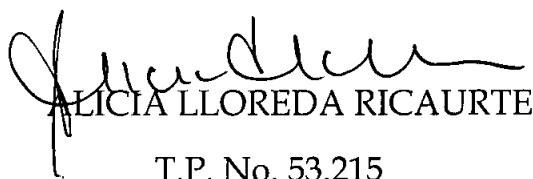
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta presentando con esta solicitud. 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No.283/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 01 DE SEPTIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder conferido en inglés y español por **NESTEC S.A.**, una sociedad organizada y existe de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza, y otorgado a los Doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARÍA y/o ENRIQUE ÁLVAREZ, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Calle 72 No. 5 – 83 (Piso 6°).

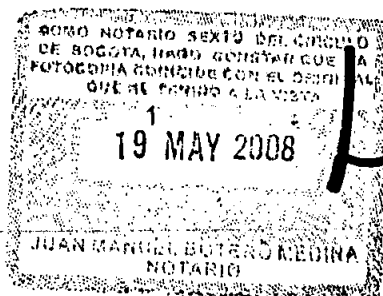
Dado el 5 de agosto de 2004. Firma ilegible de la Señora Paula Nelson, Vice-Presidente de Nestec S.A.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora **Paula NELSON** quien desempeña el cargo de **Vice-Presidente** de la compañía **NESTEC S.A.**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de **Suiza**, domiciliada en **Vevey (Suiza)**. Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de **Suiza**, tiene facultad para otorgar el presente documento. Los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos el 24 de marzo de 1997, y de todo ello da fe.

Firma de Jean-Daniel RUMPF.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.



Traducción Oficial No. 283/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Legalización No. 7.135. El Notario Jean-Daniel RUMPF, en Vevey, Distrito de Vevey, Cantón de Vaud, Suiza, certifica la firma puesta en la página anterior por la Señora Paula Nelson, Directora adjunta de Nestec S.A., en Vevey, la cual compromete en forma válida con su firma individual.

Dado en Vevey, el once de agosto de dos mil cuatro. Firma ilegible del Notario.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Suiza

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Jean-Daniel RUMPF
3. - obrando en calidad de Notario en Vevey
4. - con sello de Jean-Daniel RUMPF, Notario

CERTIFICADO

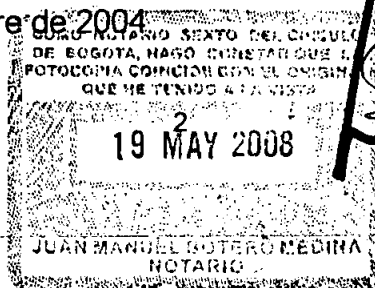
5. - En Lausana
6. - El 12 de agosto de 2004
7. - Por la Cancillería de Estado del Cantón de Vaud
8. - Bajo el número 6705
9. - Sello: Cancillería del Consejo de Estado – Libertad y Patria - Emolumento de 25 Fr.
10. - Por el Canciller de Estado, firma de P. Equey.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 283/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 1 de septiembre de 2004



Traducción Oficial No. 283/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

[Handwritten signature]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2009 SEP -2 A 11: 09

DEPT DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

En Tmp

61229

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAY 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados, **NESTEC S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

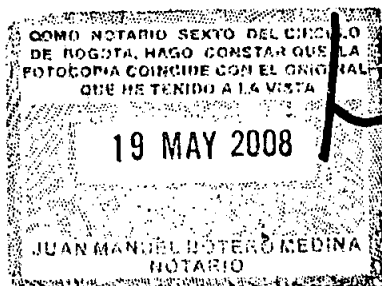
con domicilio en **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **NESTEC S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 5th August 2004

Paula NELSON – Vice President

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Vevey

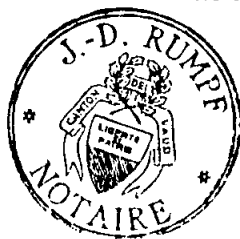
{ss

Hoy 11 de Agosto de 2004, compareció
PAULA NELSON, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vicepresidente

de NESTEC S.A., la
compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Vevey, Suiza legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social; conforme a
las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado
por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre
y en representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Vevey, Suiza, con fecha
24 Marzo, 1997, y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Vevey

{ss

On this 11th day of August, 2004,
personally came

Paula NELSON

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he/she is the

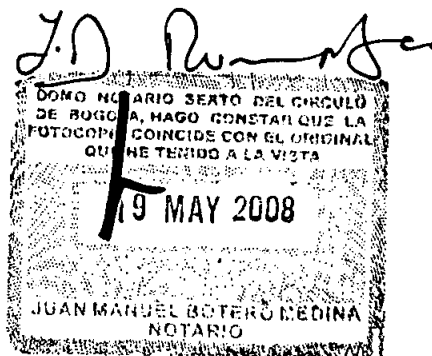
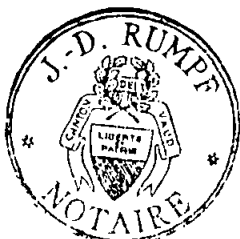
Vice President of NESTEC S.A., the
company named within, a Corporation organized and
existing under the laws of the Switzerland, domiciled
at the City of Vevey, Switzerland legally constituted
for a period of tenure not yet expired, which exercises
its corporate purposes according to the laws of
Switzerland, that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the
seal affixed hereunto by the deponent in the name
and on behalf of said Corporation is the corporate
seal thereof; and that the purpose for which this
instrument is granted is included within the corporate
purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Vevey, Switzerland, under date of March 24 1997
and hereby certifies that under the laws of said
County the foregoing acknowledgment is sufficient
proof that the facts therein contained are true, which
he attests.

J.D. Rumpf

Légalisation No 7'135.-

Le notaire JEAN-DANIEL RUMPF, à Vevey, District de Vevey, Canton de
Vaud, Suisse, certifie authentique la signature apposée d'autre ---
part par M^{me} Paula NELSON, directrice-adjointe de la société ----
NESTEC S.A., à Vevey, qu'elle engage valablement par sa signature -
individuelle. -----
VEVEY, LE ONZE AOÛT DEUX MILLE QUATRE. -----



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: SUISSE

Le présent acte public

2. a été signé par Jean-Daniel Rumpf

3. agissant en qualité de notaire à Vevey

4. est revêtu du sceau/timbre de J.-D. Rumpf notaire

Attesté

5. à Lausanne

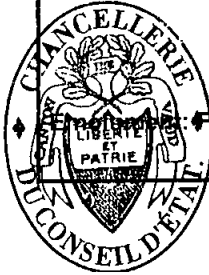
6. le 12 août 2004

7. par la Chancellerie d'Etat du Canton de Vaud

8. sous No 6705

9. Sceau/timbre:

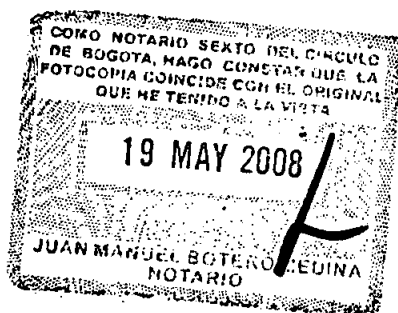
10. Signature
pr le Chancelier d'Etat:



Fr. 25.-

P. Equey

P.Equey



(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A23L 1/29
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	NESTEC S.A.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais		(72) Inventor(es)	HASCHKE, Ferdinand y MAGLIOLA, Corinne Renée.
	06101078.1	31-01-06	EP		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	09/08/07
Fecha de presentación de la solicitud:					N° publicación:	WO 2007/088160 A1
No. de solicitud PCT/EP2007/050881						
(54) Titulo: "COMPOSICIÓN NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER"						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una composición nutritiva para lactantes con un peso muy bajo al nacer (VLBW) que comprende 26 a 38 g/l de una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 30, 37 a 46 g/l de una fuente de grasa de la cual 20 a 50% son triglicéridos de cadena media y la cual tiene una relación n6:n3 entre 6 y 12 y 50 a 100 g/l de una fuente de carbohidratos, composición la cual contiene entre 3.2 y 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

UPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-07-08

(51) Clasificación Internacional : A23L 1/29

(71) Solicitante(s) **NESTEC S.A.**

(72) Inventor(es) **HASCHKE, Ferdinand y MAGLIOLA, Corinne Renée.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

06101078.1

31-01-06

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 31-08-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **09-08-07**

Fecha de presentación de la solicitud: **30-01-07**

N° publicación: **WO 2007/088160 A1**

No. De solicitud **PCT/EP2007/050881**

(54) Título: **"COMPOSICIÓN NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER"**



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-07-08

(51) Clasificación Internacional: A23L 1/29

(71) Solicitante(s) **NESTEC S.A.**

(72) Inventor(es) **HASCHKE, Ferdinand y MAGLIOLA, Corinne Renée.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
06101078.1

(32) **Fecha**
31-01-06

(33) **País**
EP

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 31-08-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 30-01-07

No. de solicitud **PCT/EP2007/050881**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-08-07

No. Publicación: **WO 2007/088160 A1**

(54) Título: **"COMPOSICIÓN NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Una composición nutritiva para lactantes con un peso muy bajo al nacer (VLBW) que comprende 26 a 38 g/l de una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 30, 37 a 46 g/l de una fuente de grasa de la cual 20 a 50% son triglicéridos de cadena media y la cual tiene una relación n6:n3 entre 6 y 12 y 50 a 100 g/l de una fuente de carbohidratos, composición la cual contiene entre 3.2 y 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

CONTINUA AL RESPALDO ...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/050881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L1/29

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 411 751 A (CRISSINGER ET AL) 2 May 1995 (1995-05-02) column 1, line 13 - line 20 column 1, line 35 - line 40 column 2, line 56 - line 65 column 6; claim 1	8,9,12
A	US 5 635 199 A (TRIMBO ET AL) 3 June 1997 (1997-06-03) column 1, line 1 - column 2, line 49	1-12
A	US 4 216 236 A (MUELLER, HANS R ET AL) 5 August 1980 (1980-08-05) column 1, paragraph 1 column 6; claim 1	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2007

Date of mailing of the international search report

09/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Inceisa, Levent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/050881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 756 827 A (B. BRAUN MELSUNGEN AG) 5 February 1997 (1997-02-05) page 11; claims 1,2,6,7,13 -----	1-12
A	EP 0 764 405 A (CLINTEC NUTRITION COMPANY, AN ILLINOIS PARTNERSHIP; SOCIETE DES PRODUIT) 26 March 1997 (1997-03-26) page 5 - page 6; examples 1-3 -----	1-12

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/050881

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5411751	A	02-05-1995	WO 9320717 A2	28-10-1993
US 5635199	A	03-06-1997	AT 269005 T	15-07-2004
			AU 727637 B2	14-12-2000
			AU 7294796 A	22-05-1997
			CA 2231525 A1	09-05-1997
			CN 1200654 A	02-12-1998
			DE 69632745 D1	22-07-2004
			DE 69632745 T2	07-07-2005
			DK 961552 T3	27-09-2004
			WO 9716079 A1	09-05-1997
			EP 0961552 A1	08-12-1999
			ES 2221676 T3	01-01-2005
			HK 1025017 A1	24-03-2005
			PT 961552 T	30-09-2004
			US 5766621 A	16-06-1998
US 4216236	A	05-08-1980	AR 218299 A1	30-05-1980
			AU 517213 B2	16-07-1981
			AU 3513878 A	25-10-1979
			BE 865080 A1	20-09-1978
			CA 1106221 A1	04-08-1981
			CH 621048 A5	15-01-1981
			DE 2818645 A1	02-11-1978
			ES 469151 A1	16-01-1979
			FR 2388503 A1	24-11-1978
			GB 1581900 A	31-12-1980
			GR 64462 A1	26-03-1980
			IT 1156703 B	04-02-1987
			NL 7804492 A	31-10-1978
			NO 781386 A	30-10-1978
			PH 15588 A	28-02-1983
			SE 437459 B	04-03-1985
			SE 7804725 A	28-10-1978
			ZA 7801980 A	28-03-1979
EP 0756827	A	05-02-1997	DE 19528461 A1	06-02-1997
			ES 2187595 T3	16-06-2003
			JP 9121809 A	13-05-1997
EP 0764405	A	26-03-1997	AT 227520 T	15-11-2002
			DE 69624768 D1	19-12-2002
			DE 69624768 T2	02-10-2003
			DK 764405 T3	10-02-2003
			ES 2185744 T3	01-05-2003
			PT 764405 T	31-03-2003

DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1. US 5 411 751 A
2. US 5 635 199 A
3. US 4 216 236 A
4. EP 0 756 827 A2
5. EP 0 756 827 A3



US005411751A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** **5,411,751****Crissinger et al.**[45] **Date of Patent:** **May 2, 1995**[54] **REDUCING GASTROINTESTINAL
IRRITATION IN INFANT NUTRITION**[75] **Inventors:** **Karen D. Crissinger; Patrick Tso,**
both of Shreveport, La.[73] **Assignee:** **Research Corporation Technologies,**
Inc., Tucson, Ariz.[21] **Appl. No.:** **187,772**[22] **Filed:** **Jan. 26, 1994****Related U.S. Application Data**

[63] Continuation of Ser. No. 867,947, Apr. 13, 1992, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁶** **A23L 1/30**
[52] **U.S. Cl.** **426/2; 426/72;**
 426/74; 426/658; 426/801
[58] **Field of Search** **426/2, 72, 74, 623,**
 426/658, 801; 514/77, 78[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**4,298,601 11/1981 Howard 426/72 X
4,614,663 9/1986 Rule 426/601
4,670,285 6/1987 Clandinin et al. 426/602
4,753,926 6/1988 Lucas et al. 514/2
4,938,984 7/1990 Tomarelli 426/602
4,950,656 8/1990 Lichtenberger 514/78**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**0115419 8/1984 European Pat. Off. .
0195570 8/1986 European Pat. Off. .
0311091 4/1989 European Pat. Off. .
0391218 10/1990 European Pat. Off. .
0440309 8/1991 European Pat. Off. .
2574089 6/1986 France .
1446431 4/1975 United Kingdom .
1604554 5/1980 United Kingdom .
2033745 5/1980 United Kingdom .**OTHER PUBLICATIONS**Hawley The Condensed Chemical Dictionary Van
Nostrand Reinhold Co 10th edition (1982) pp. 441, 611
& 970.*Primary Examiner*—Joseph Golian
Attorney, Agent, or Firm—Scully, Scott, Murphy &
Presser[57] **ABSTRACT**

Food products for nutrition of infants which contain no more than subirritant amounts of free long-chain (C₁₆–C₂₂) fatty acids and triglycerides thereof are disclosed. Providing esters, such as ethyl esters, of such fatty acids in infant food products essentially eliminates the tendency of the fatty acid to damage the infant intestinal epithelium, but permits absorption and processing of the fatty acid moiety.

14 Claims, No Drawings

REDUCING GASTROINTESTINAL IRRITATION IN INFANT NUTRITION

This invention was made with Government support under Grant No. DK-43785 awarded by the National Institutes of Health. The Government has certain rights in the invention.

This is a continuation of application Ser. No. 867,947 filed on Apr. 13, 1992 and now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to infant nutrition, and more particularly to the nutrition of premature infants and infants of low birthweight. Such infants are at risk of irritation and damage to the intestinal lining (epithelium), which can lead to serious disorders such as necrotizing enterocolitis. Such disorders can lead to chronic gastrointestinal distress, and can even be fatal to the infant.

It would obviously be desirable to be able to reduce or even to prevent occurrence of intestinal damage in the infant. It is all the more desirable to be able to achieve this objective by enteral administration of an appropriate agent in the infant's food. However, while the etiology of intestinal damage leading to necrotizing enterocolitis is not known, it appears that infants fed exclusively with infant formulas are at higher risk for incurring such damage than are infants fed with breast milk. Confronting this condition through any modification directed at the fatty acid content of formula has not been considered because heretofore it has been presumed that lipids are benign to the infant.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now been discovered that digestion products of triglycerides, in particular free long-chain fatty acids and monoglycerides, can damage the intestinal epithelium of infants and thus could mediate the onset of disorders such as necrotizing enterocolitis. One aspect of the present invention is thus food products for infant nutrition which contain no free fatty acids and no triglycerides which can be broken down into such free fatty acids, or contain such substances only in amounts thereof which are insufficient to cause such damage. Another aspect of the present invention is the discovery that on enteral administration to infants of monoesters of long-chain fatty acids, including especially esters of linolenic acid and of linoleic acid, the esters can be absorbed and transported through the intestinal epithelium, thus enabling the infant to process the fatty acid moiety, without causing damage to the intestinal epithelium. The esters can be provided to the infant as a supplement to the infant's formula, or can be provided in an infant formula which also provides sub-irritant amounts of long-chain free fatty acids.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As indicated, one significant aspect of the present invention is food products, for providing sources of nutrition to the infant, that contain no free long-chain fatty acids or triglycerides which upon digestion are converted into free long-chain fatty acids. Another aspect is food products that provide long-chain fatty acids (per se and/or as triglycerides thereof which upon digestion yield long-chain fatty acids), but only in amounts insufficient to damage the intestinal epithelium

of the infant. Preferably, the food products are essentially free of free fatty acids and of triglycerides thereof.

The tendency of a given fatty acid to damage the intestinal epithelium, and the amount thereof that can be administered without causing damage to the intestinal epithelium, can be assessed with reference to the model described below in Example 1 which detects such damage. Preferably, the maximum amount of a given free long-chain fatty acid or triglyceride should be "subirritant", by which is meant zero up to an amount less than the amount of free fatty acid causing detectable damage. In general, the maximum tolerable content of aggregate free long-chain fatty acids provided in the food product will be less than about 5 mM, preferably less than about 1 mM.

By "long-chain fatty acids" is meant physiologically acceptable compounds of the formula $R-COOH$ wherein R is a straight or branched alkyl group, or an unsaturated or polyunsaturated alkylene chain containing up to 6 carbon-carbon double bonds, and wherein R contains 15 to 21 carbon atoms (so that the fatty acids contain 16 to 22 carbon atoms including the carboxyl group). Examples of such long-chain fatty acids include palmitic, palmitoleic, stearic, oleic, linoleic, linolenic, eleostearic, gadoleic, arachidonic, behenic, cetoleic, 6,9,12,15-octadecatetraenoic, 8,11,14,17-eicosatetraenoic, 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic, 7,10,13,16,19-docosapentaenoic, and 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acids. Other long-chain fatty acids known to be toxic, notably ricinoleic and erucic acids, would of course not be utilized.

Triglycerides of long-chain fatty acids, as that term is used herein, are defined by the formula $R_1-OCH_2-CH(OR_2)-CH_2OR_3$ wherein R_1 , R_2 , and R_3 are the same or different and are each the acyl moiety R of $C_{16}-C_{22}$ fatty acids as defined in the preceding paragraph.

The present invention encompasses any food product adapted for providing, in whole or in part, nutritive value to an infant human or animal. Such food products thus include a protein source; or a carbohydrate source; or a vitamin source; or a source of medium-chain fatty acids, by which is meant fatty acids of the formula R^1-COOH wherein R^1 is a straight or branched alkyl group, or an unsaturated or polyunsaturated alkylene group, containing 8 to 12 carbon atoms, e.g. capric acid; or a mineral source; or a combination of any two or more of such sources. The food product may also include one or more of the esters described more fully hereinbelow, alone or in combination with one, two or more of the protein, carbohydrate, vitamin, medium-chain fatty acid, and/or mineral sources. Preferably, the food product is a formula containing a protein source, a carbohydrate source, a vitamin source, a mineral source, a source of medium-chain fatty acids, and one or more of the esters described hereinbelow.

The product may be a ready-to-feed liquid water-based preparation, or in the form of a powder or concentrated liquid adapted to provide a ready-to-feed form by the addition of water and stirring. The product preferably contains (when such is present) about 1.2 to 3.0 g, advantageously about 1.5 g, of protein; about 0.25 to about 2.0 g of medium-chain triglycerides; and about 6 to 9 g carbohydrate per 100 ml of the ready-to-feed liquid formula supplying preferably 60-75 kcal per 100 ml.

Suitable protein sources include casein, salts of casein (e.g., potassium caseinate), whey protein concentrate, soybean protein isolate, cow's milk protein, or hydro-

lyzed whey or casein protein. Cow's milk protein differs from that of human milk in the proportions present as casein and whey protein. Cow's milk has about 80% casein and 20% whey proteins, whereas human milk has about 40% casein and about 60% whey proteins. Accordingly, the protein used may be adapted to simulate that of human milk by supplementing cow's milk protein with an appropriate amount of whey protein. Because whey contains a very high proportion of the minerals of milk, the whey is subjected to demineralization, in particular by electro dialysis or ultrafiltration, to prepare whey protein. Where a milk-free diet for infants who are intolerant of cow's milk protein is desired, the protein source may be isolate soy protein or hydrolyzed casein or whey proteins. The proteins may be used in combination.

As a carbohydrate source lactose is generally preferred in formulas of normal healthy infants. However, lactose would be contraindicated for infants suffering from galactosemia, lactose intolerance, or cow's milk protein intolerance. (In the latter case, the lactose may contain cow's milk protein.) Where a milk-free diet is desired, the carbohydrate source may be sucrose, corn syrup solids (glucose polymers), or a combination of corn syrup solids with sucrose. The carbohydrates may also be used in combination.

As a source of medium-chain fatty acid, one may employ such fatty acids per se or triglycerides of three such fatty acids.

Additionally, the food product or infant formula can be, or can contain, a nutritionally acceptable quantity of any one or more of the following minerals and vitamins: calcium, phosphorus, potassium, sodium, chloride, magnesium, iron, copper, zinc, manganese, iodine, and selenium; and vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K₁, vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin B₆, vitamin B₁₂, vitamin C, pantothenic acid, niacin, folic acid, biotin, choline and inositol. The food product could contain other nutritional factors, such as taurine, carnitine, or nucleotides.

Suitable vitamins and minerals, any or all of which may be included in the infant food products of the present invention, and preferred amounts thereof to include (per 100 ml of infant food product), include the following

Substance	Amount
Vitamin A	80-160 micrograms
Vitamin C	20-60 milligrams
Vitamin D	6-12 micrograms
Vitamin E	8-16 milligrams
Vitamin K	5-10 micrograms
Vitamin B ₁	80-200 micrograms
Vitamin B ₂	160-300 micrograms
Vitamin B ₆	85-160 micrograms
Vitamin B ₁₂	0.1-0.7 micrograms
Niacinamide	0.8-2.0 milligrams
Folic Acid	40-150 micrograms
Pantothenic Acid	400-800 micrograms
Biotin	1-4 micrograms
Sodium	20-60 milligrams
Chloride	40-85 milligrams
Calcium	50-80 milligrams
Phosphorus	25-40 milligrams
Zinc	820-1200 micrograms
Iron	100-800 micrograms
Copper	85-160 micrograms
Taurine	2.5-10 milligrams
Carnitine	1-5 milligrams

An infant food product meeting the foregoing description can readily be prepared by standard measuring and mixing techniques well within the abilities of those familiar with the preparation of source products. It will be recognized that the amount of the food product that is administered to the infant at any one time will depend on the size, health, appetite and needs of the infant, and will generally comprise up to about 3 fluid ounces per feeding.

Another significant aspect of the present invention is the discovery of a means by which fatty acids (as defined herein) can be provided in physiologically useful form to the infant, even though free long-chain fatty acids and triglycerides thereof are minimized or excluded from the infant's food as described herein. This discovery is significant since certain long-chain fatty acids, such as linoleic acid and linolenic acid, are believed to be dietary components essential to the proper development of the infant.

More specifically, the fatty acid is provided enterally to the infant as an ester component which comprises a physiologically acceptable ester of the general formula $RC(O)OE$, wherein the ester component does not damage the intestinal epithelium of the infant. By "physiologically acceptable" is meant that the ester and the esterifying moiety E which cleaves from the ester do not adversely affect the health and development of the infant. Preferred "physiologically acceptable" esters will be those in which the esterifying moiety E is inert to the infant. It has been determined that fatty acid esters meeting this description can be absorbed by and do not damage the intestinal epithelium of the infant, yet provide the fatty acid in free form following absorption of the ester. The tendency, or lack of tendency, of any given ester to damage epithelium can be assessed by carrying out the procedure described in Example 1.

The fatty acids whose esters are administered in accordance with this aspect of the invention are those wherein R is as defined hereinabove, and more preferably are those of the foregoing definition which are saturated, or are unsaturated or polyunsaturated omega-3, omega-6 or omega-9 fatty acids. (The terminology such as "omega-3" refers to the position of a carbon-carbon double bond with respect to the end of the molecule farthest from the $-COOH$ group. For instance, linolenic acid is an omega-3 acid which contains 18 carbon atoms and is unsaturated at the 9, 12, and 15 sites; the 15-site is by convention 3 atoms from the omega end of the molecule, hence, "omega-3"). Most preferred are linoleic, linolenic, and arachidonic acids. Other commonly found dietary fatty acids include oleic, palmitic and stearic acids.

The esterifying moieties E include lower alkyl, by which is meant straight or branched alkyl containing 2 to 6 carbon atoms, the most preferred embodiment of which is ethyl. Indeed, ethyl esters of any fatty acid desired to be administered are most preferred. Also contemplated are glycerol phospholipid esters of inositol, ethanolamine, or choline, by which is meant compounds of the formula $R_4OCH_2-CH(OR_5)-CH_2Op(O)(X^1)$ wherein X¹ is inositol, ethanolamine or choline, and R₄ and R₅ are the same or different and each is the acyl moiety of a fatty acid as defined above for the moiety R.

The ester or a mixture of such esters can be administered to the infant in a preparation containing no other nutritive component, or can be combined with a protein source; or with a carbohydrate source; or with a vita-

min source; or with a source of medium-chain fatty acids; or with a mineral source; or with two or more of such sources. Suitable sources and amounts for the protein, carbohydrate, vitamins, and minerals include those described above with respect to this invention. Also, as described above, products containing the ester and any additional nutritive sources that are present can be prepared as powder, liquid concentrate, or as ready-to-feed liquid. Any such product should contain enough of the one or more esters that are present to provide the esterified fatty acid(s) in amounts up to an amount sufficient to satisfy the dietary needs of the infant, without providing an excessive amount which might for any reason be harmful. Generally, amounts aggregating a total of up to about 4.0 g, preferably about 1.5 to about 3.5 g, of all such esters per 100 ml of the product in its ready-to-feed form will be satisfactory.

It will thus be appreciated that products in accordance with the present invention are particularly useful when administered to infants afflicted with damage to the intestinal epithelium, or to infants susceptible to such damage (such as premature and low-birthweight infants). However, products in accordance with this invention are for that very reason useful when administered to any infant.

EXAMPLE 1

This example describes the model employed for observation of intestinal epithelium damage, and demonstrates the lessening of damage upon perfusion of fatty acid ester. Mucosal changes in newborn piglet intestine before and after ischemia and reperfusion ("I/R") during luminal perfusion with infant formulas and human milk were evaluated.

Methods: Plasma-to-lumen clearance of ^{51}Cr EDTA (ml/min/100g), was measured in the jejuno-ileum of 1-day-old piglets for 1 hour each of control, ischemia, and reperfusion during luminal perfusion with formulas/milk which were predigested and bile acid solubilized. The perfusates consisted of term formula (Similac, Ross Laboratories, Columbus, Ohio) (3.6% lipid with primarily long-chain fats (LCT)), preterm formula (Special Care, Ross Laboratories, Columbus, Ohio) (3.6% lipid with 50% medium-chain triglycerides (MCT) and 50% LCT), human milk (1% lipid with 70% LCT), and delipidated preterm formula. Gross and histological changes were evaluated after reperfusion.

Results: EDTA clearance was markedly higher for preterm formula than for all other perfusates during control. Following I/R, clearances for preterm formula were not significantly different from term formula, but were higher than delipidated formula ($p < 0.05$). Grossly, all segments perfused with preterm formula appeared gangrenous, while those perfused with term formula were variably hemorrhagic. Intestinal segments perfused with human milk or delipidated formula appeared normal. Histologically, the intestine perfused with preterm formula showed severe villous necrosis and hemorrhage, while that perfused with delipidated formula showed significantly less damage.

Conclusions: The combination of luminal perfusion with infant formulas and I/R results in an animal model of acute phase necrotizing enterocolitis. It appears that removing the lipid from formula significantly attenuates mucosal injury.

EXAMPLE 2

To investigate whether esterification of oleic acid alters its effect on mucosal permeability, ^{51}Cr -EDTA clearance (ml/min/100 g) during luminal perfusion with oleic acid was compared to that of its ethyl ester. Clearance was measured in the jejunum of 1-day-($n=7$), 3-day-($n=5$), 2-week-($n=6$) and 1-mo-($n=6$) old piglets after sequential perfusion with saline (20 min) followed by 5 mM solutions of either oleic acid or its ethyl ester (20 min). Mucosal permeability was significantly higher than control in all age groups when oleic acid was perfused ($p < 0.05$). In contrast, ethyl oleate did not cause an increase in clearance compared to control values. There was thus a marked difference in permeability observed between oleic acid and its alkyl ester for all age groups ($p < 0.05$).

To determine whether the ester was absorbed and transported by the intestine, ^{14}C -oleic acid and ^{14}C -ethyl oleate (^{14}C incorporated into the acyl chain) were placed for 1 hr into loops of jejunum of 2-wk-old piglets ($n=8$ loops in each gp). Uptake was 69% and 57% for oleic acid and its ester, respectively, and ^{14}C -radioactivity was detected in mucosa, lymph, blood, and liver. These studies indicate that the oleic acid-induced increases in intestinal permeability can be abolished when the carboxylic head of the fatty acid is esterified. This difference is not due to lack of absorption of the ethyl ester, as both long-chain fats are absorbed to a similar extent by the mucosa and transported to the systemic circulation.

What is claimed is:

1. A method of feeding an infant without damaging the intestinal epithelium of said infant, comprising enterally administering to said infant a food product
 - (i) comprising one or more components selected from the group consisting of a protein source, a carbohydrate source, a vitamin source, a source of medium-chain fatty acids, and a mineral source,
 - (ii) which is free of free fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms or comprises such acids in amounts insufficient to damage the intestinal epithelium of said infant,
 - (iii) which is free of triglycerides of fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms or comprises such triglycerides in amounts insufficient to damage the intestinal epithelium of an infant, and
 - (iv) which further comprises an ester component selected from the group consisting of lower alkyl esters of fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms and mixtures of said esters.
2. A method according to claim 1 of feeding an infant without damaging the intestinal epithelium of said infant, wherein said ester component is selected from the group consisting of lower alkyl esters of saturated fatty acids, of omega-3 fatty acids, of omega-6 fatty acids, and of omega-9 fatty acids, which acids contain 16 to 22 carbon atoms, and mixtures thereof.
3. A method according to claim 2 of feeding an infant without damaging the intestinal epithelium of said infant, wherein said ester component is selected from the group consisting of lower alkyl esters of saturated fatty acids, linoleic, linolenic, and arachidonic acids and mixtures thereof.
4. A method according to claim 1 of feeding an infant without damaging the intestinal epithelium of said infant, wherein said ester component is selected from the

7

group consisting of ethyl esters of fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms and mixtures thereof.

5. A method according to claim 1 of feeding an infant without damaging the intestinal epithelium of said infant, wherein said ester component is selected from the group consisting of ethyl linoleate, ethyl linolenate, ethyl arachidonate, ethyl stearate, ethyl palmitate, ethyl oleate, and mixtures thereof.

6. A method of feeding an infant susceptible to necrotizing enterocolitis comprising enterally administering a food product to said infant in accordance with claim 1.

7. A method of feeding an infant susceptible to necrotizing enterocolitis comprising enterally administering a food product to said infant in accordance with claim 2.

8. A method of feeding an infant susceptible to necrotizing enterocolitis comprising enterally administering a food product to said infant in accordance with claim 3.

8

9. A method of feeding an infant susceptible to necrotizing enterocolitis comprising enterally administering a food product to said infant in accordance with claim 4.

10. A method of feeding an infant susceptible to necrotizing enterocolitis comprising enterally administering a food product to said infant in accordance with claim 5.

11. A method according to claim 1 wherein the amount of free fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms is less than about 5 mM.

12. A method according to claim 4 wherein the amount of free fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms is less than about 5 mM.

13. A method according to claim 6 wherein the amount of free fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms is less than about 5 mM.

14. A method according to claim 9 wherein the amount of free fatty acids containing 16 to 22 carbon atoms is less than about 5 mM.

* * * * *

25

30

35

40

45

50

55

60

65



US005635199A

United States Patent [19]
Trimbo et al.

[11] **Patent Number:** **5,635,199**
[45] **Date of Patent:** **Jun. 3, 1997**

[54] **SUPPORT OF PEDIATRIC PATIENTS**

[75] **Inventors:** **Susan Trimbo**, Evanston; **Chris Kruzel**, Chicago; **David A. Mark**, Oak Park, all of Ill.; **Jan Kruseman**, Tatroz, Switzerland; **Sekhar Reddy**, New Medford, Conn.

[73] **Assignee:** **Nestec Ltd.**, Vevey, Switzerland

[21] **Appl. No.:** **549,559**

[22] **Filed:** **Oct. 27, 1995**

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 38/01**

[52] **U.S. Cl.** **424/439; 514/2; 514/21**

[58] **Field of Search** **424/439; 514/2, 514/21**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,221,668 6/1993 Henningfield et al. 424/439
5,480,865 1/1996 Kingham 424/439
5,504,072 4/1996 Schmidt et al. 424/439

Primary Examiner—James H. Reamer
Attorney, Agent, or Firm—Hill, Steadman & Simpson

[57] **ABSTRACT**

The present invention provides a method and nutritional composition for providing nutrition to pediatric patients. The methods of the present invention are especially directed to pediatric patients recovering from moderate trauma, burns or surgery. Pursuant to the present invention, the enteral composition includes a rapidly emptying, low gastric reflux protein source comprising approximately 10% to 14% of the total calories, a carbohydrate source and a lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 20% of the lipid source are medium chain triglycerides.

24 Claims, No Drawings

SUPPORT OF PEDIATRIC PATIENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates generally to the treatment and nutritional support of patients. More specifically, the present invention relates to providing nutrition to pediatric patients.

The measurement of diet adequacy in patients, especially pediatric patients, is difficult. Increases in a child's weight and length only grossly reflect nutritional progress. The daily requirements for adequate nutrition are especially significant for the growing child compared with the adult. The relative need for protein, vitamins and minerals remains constant and is greater than that of adults. Moreover, requirements for various vitamins depend on the intake of calories, protein, fat, carbohydrate and specific amino acids.

While the nutritional needs of the pediatric patient differ from adult patients, in health care settings, adult nutritional formulas are the primary form of elemental nutrition currently being used for children. Naturally, adult formulas do no take into effect the known nutritional needs of the pediatric patient. These adult enteral nutritional products must be diluted to decrease concentrations of, for example, protein, sodium, chloride and the renal solute load levels recommended for children. This dilution reduces the concentrations of other needed nutrients that are often already in concentrations too low for children (i.e. calcium and phosphorous). Thus, providing a nutritional formula designed specifically for children would be advantageous.

A whole protein enteral formula sold under the trademark PEDIASURE® is currently available from Ross Laboratories for nutritional therapy of pediatric patients. PEDIASURE® contains 12% protein, 44% carbohydrates, and 44% fat. The whole protein formula has a protein composition of 82% casein and 18% whey.

Although PEDIASURE® is formulated for children, it is designed to provide nutrition for a limited population, namely 1 to 6 years old. As a result thereof, while PEDIASURE® may meet the National Academy of Sciences-National Research Council (NAS-NRC) Recommended Daily Allowances (RDAs) for children 1 to 6 years old in 1000 calories, it requires 1300 calories to meet the RDA of children ages 7 to 10 years.

Therefore, a need exists for a nutritional formula designed to meet the nutritional needs of a larger base of pediatric patients as well as pediatric patients recovering from trauma, post-surgical as well as from moderate traumatic injuries and burns.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a nutritional composition designed for pediatric patients. Additionally, the present invention provides a method for providing nutrition to a pediatric patient. The present invention also provides a method for providing nutrition to a pediatric patient requiring nutritional support as a result of trauma, burns, post-surgery, cerebral and the like.

In an embodiment, the present invention provides an enteral composition designed for pediatric patients. The enteral composition includes: a protein source comprising approximately 10% to 14% of the total calories; a carbohydrate source; and a lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 25% of the lipid source are medium chain triglycerides.

In an embodiment, the protein source comprises casein, and whey, and in a most preferred embodiment comprises

about 50% casein and 50% whey to improve the rate of gastric emptying and reduce the incidence of gastric reflux as compared to diets containing only casein or predominantly casein. The protein should also provide a rich source of cysteine and preferably contains about 0.15% of calories as cysteine (about 350 mg/1000 calories).

In an embodiment, the carbohydrate source is either maltodextrin, e.g., corn starch and sucrose. The carbohydrate source comprises approximately 40% to 60% of the total calories of the composition.

In an embodiment, the lipid source comprises approximately 30% to 40% of the total calories of the composition.

In an embodiment, long chain triglycerides of the lipid source are selected from the group consisting of soy oil, canola oil, residual milk fat, and soy lecithin.

In an embodiment, the composition further comprises an omega-3 to omega-6 fatty acid ratio of approximately 4:1 to 6:1.

Still further, in an embodiment, the composition includes at least 100% of the NAS-NRC RDA for children of all vitamins and minerals in 100 kcals.

The present invention also provides a method for providing nutrition to a pediatric patient. The method comprises the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising: a protein source comprising approximately 10% to 14% of the total calories; a carbohydrate source; and a lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides. The lipid source includes an omega-3 to omega-6 fatty acid ratio of approximately 4:1 to 6:1 and medium chain triglycerides comprise at least 25% of the lipid source.

Still further, the present invention provides a method for providing nutrition to a pediatric patient with moderate needs for tissue repair recovering from trauma, burns or surgery or suffering from cerebral palsy. The method comprises the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of an enteral composition comprising: a cysteine-rich protein source; a carbohydrate source; and a lipid source. The protein source comprises approximately 10% to 14% of the total calories of the composition. The lipid source comprises a mixture of medium and long chain triglycerides. The medium chain triglycerides make up at least 25% of the lipid source.

An advantage of the present invention is that it provides a nutritional composition that is ready-to-use, nutritionally complete, and contains proteins, lipids, carbohydrates and vitamins and minerals in proportions appropriate for children ages 1-10 years.

Moreover, an advantage of the present invention is that it provides a nutritional diet for tube and oral use designed for optimal tolerance and absorption in children ages 1-10 years.

Another advantage of the present invention is that it provides a composition including a protein source in a percentage that is adequate to support growth and moderate needs for tissue repair without imposing an undue nitrogen burden on renal function.

Furthermore, an advantage of the present invention is that it provides a composition utilizing hydrolyzed whey protein, medium chain triglycerides and maltodextrin to enhance absorption and reduce intolerance.

Yet another advantage of the present invention is that it includes beta-carotene, thereby allowing for the maintenance of plasma beta-carotene concentration in the pediatric patient.

Still another advantage of the present invention is that it possesses appropriate amounts of electrolytes including sodium, potassium and chloride without imposing an undesirable renal solute burden on kidney function.

Additional features and advantages of the present invention are described in, and will be apparent from, the detailed description of the presently preferred embodiments.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENTLY PREFERRED EMBODIMENTS

Nutritional support of hospitalized children requires prevention, recognition, and treatment of the nutritional depletion that may occur with illness. The goals of nutritional support include stabilizing metabolic state, maintaining body mass, and/or facilitating growth and promoting tissue repair in the presence of disease and/or trauma.

While nutritional deficiency diseases are unusual in our culture today, other disease states exist that alter intake, absorption or metabolism. As set forth above, certain health conditions can impair the nutrient absorption and/or reduce gastrointestinal tolerance for diets which are based on whole proteins, long-chain fatty acids and/or complex carbohydrates.

The inventors believe that the enteral diet of the present invention when administered to pediatric patients actively undergoing tissue repair and healing will provide adequate nutritional support to such patients. Specifically, the inventors believe that the use of the composition of the present invention containing specific protein, carbohydrate and fat sources as well as a source of vitamins and minerals provides an effective nutritional support for pediatric patients.

The protein source of the present invention provides approximately 10% to 14% of the total calories of the composition. In an embodiment, the protein source comprises approximately 12% of the total calories of the composition. This protein concentration chosen is adequate to support growth and moderate needs for tissue repair without imposing an undue nitrogen burden on renal function for children ages 1-10 years.

The protein source comprises a mixture of casein and whey proteins. The whey protein may be present in whole or in hydrolyzed forms. In an embodiment, the protein source comprises about 50% casein and about 50% whey protein. In an embodiment, the hydrolyzed protein source is hydrolyzed whey. The protein source of the present composition reduces the incidence of gastric reflux because gastric emptying is faster than with diets containing casein or predominantly casein. Also, whey protein serves as a rich source of the amino acid cysteine. Cysteine is a limiting amino acid for the formation of glutathione, and glutathione needs may be higher in children with infectious or inflammatory conditions. In an embodiment, the composition of the present invention contains approximately 0.15% of calories as cysteine (approximately 350 mg per 1000 calories).

Carbohydrates provide approximately 40% to 60% of the caloric content of the composition. In an embodiment, the carbohydrate source is approximately 51% of the caloric content of the composition. A number of carbohydrates can be used including maltodextrin, hydrolyzed corn starch and/or sucrose.

The lipid source includes a mixture of medium chain triglycerides (MCT) and long chain triglycerides (LCT). The lipid source of the present invention is approximately 30% to about 40% of the caloric content of the composition. In an embodiment, the lipid source of is approximately 37% of the caloric content of the composition. The lipid profile is

designed to meet essential fatty acid needs (omega-3 and omega-6), and in an embodiment comprises about 12.6% of essential fatty acids based on total calories.

The lipid source includes at least 20-30% of medium chain triglycerides. In an embodiment, MCTs make up at least 25% of the lipid source.

Suitable sources of long chain triglycerides are canola oil, soy oil, residual milk fat, and soy lecithin.

The lipid profile containing such long chain triglycerides is designed to have a polyunsaturated fatty acid omega-6 (n-6) to omega-3 (n-3) ratio of approximately 4:1 to 6:1. In an embodiment, the n-6 to n-3 fatty acid ratio is approximately 5:1. Both the omega-6 and omega-3 fatty acids are provided in sufficient quantity to meet tissue growth maintenance needs. To this end, in an embodiment, the source of omega-6 fatty acids is present in a range of approximately 4-12% of the total calories. The omega-3 fatty acid source is preferably present in the range of approximately 0.8-3.0% of the total calories. In addition to the absorption/tolerance benefits of a moderate LCT content, the composition of the present invention is less likely to be immunosuppressive due to the low percentage of omega-6 fatty acids.

By way of example, and not limitation, an example of a fatty acid lipid profile that may be used in the composition of the present invention is as follows:

TABLE 1

Lipid Component For Pediatric Nutritional Composition (42.0 grams/liter)		
COMPONENT	% of Lipids	Grams/Liter
C6:0	0.6	0.3
C8:0	14.0	5.9
C10:0	6.7	2.8
C12:0	0.3	0.1
C14:0	0.4	0.2
C16:0	6.4	2.7
C18:0	2.2	0.9
C20:0	0.5	0.2
TOTAL SAT	31.1	13.1
C16:1	0.4	0.2
C18:1	24.1	10.1
C20:1	0.3	0.1
TOTAL MONO	24.8	10.4
C18:2 n6	27.8	11.7
C18:3 n3	5.7	2.35
TOTAL POLY	33.5	14.05
TOTAL, FA'S	89.4	37.55
NON-FA'S	10.6	4.45
TOTAL, ALL	100.0	42.0

P/S Ratio = 1.1; (Saturated includes MCT)
 N6 = 27.8% of fat (22.7 g/L) 10.5% of total calories
 N3 = 5.7% of fat (2.35 g/L) 2.1% of total calories
 N3 to N6 Ratio = 5.0:1

FAT SOURCE	% BY WT	% TOTAL KCAL
MCT	25%	8.7%
CANOLA	24%	9.1%
SOY	43%	16.2%
MILK*	3%	1.1%
SOY LECITHIN	5%	1.9%
TOTAL =	100%	37.0

*Residual milk fat (with the casein and whey protein) contributes to the total lipid content

Still further, the present invention, in an embodiment, includes a specialized vitamin and mineral profile. The composition includes a source of vitamins and minerals

providing at least 100% of the NAS-NRC Recommended Daily Allowance for children. The vitamin and mineral requirements are met in 1000 kcal per day because this intake is practical, achievable and easily tolerated by children ages 1-10 years, even though it is somewhat less than healthy children normally eat. Unlike prior compositions, the composition of the present invention meets NAS-NRC RDAs for children ages 1-10 years in 1000 calories. The high vitamin and mineral concentration of the present invention is of practical benefit because typical feeding regimens (e.g. 50 mL/hour for 20 hours/day) will meet all needs. However, none of the vitamin or mineral concentrations are so high that there is any risk of approaching toxic levels, even at 2000-2500 kcal per day.

In an embodiment, the composition of the present invention includes a source of beta-carotene. The inventors view beta-carotene, formerly considered only as a precursor to vitamin A, as an important nutrient with anti-oxidant properties. In an embodiment, the composition includes approximately 0.5-2.0 mg of beta-carotene per 1000 calories. This amount of beta-carotene is sufficient to maintain plasma beta-carotene concentration in the pediatric patient.

The composition of the present invention, in an embodiment, includes certain electrolyte concentrations. The electrolyte concentrations are set to meet needs without providing an undue renal solute burden on kidney function. To this end, sodium is preferably present in a range of approximately 420-500 mg/L. In an embodiment, potassium and chloride are present at ranges of approximately 1260-1380 mg/L and 1040-1120 mg/L, respectively. The renal solute load is, in an embodiment, present in a range of approximately 200-210 Mosm. In a preferred embodiment, the electrolyte concentrations of the present invention are as follows: sodium is present at 460 mg/L; potassium is present at 1320 mg/L; chloride is present at 1080 mg/L; and the renal solute load is at 205 Mosm.

The composition of the present invention is a ready-to-use enteral formulation. The composition can be used as a supplement or for total enteral nutritional support. The composition can be tube-fed to a patient, or fed by having the patient drink same. Preferably, the caloric density of the composition is 1.0 kcal/ml. Various flavorants, fibers and other additives may also be present in the compositions of this invention.

The composition of the present invention can be used for providing nutrition to a pediatric patient ages 1 to 10 years. Likewise, the composition can be used for providing nutrition to a pediatric patient recovering from surgery, burns or trauma. The diet utilizes a significant amount of whey protein, medium chain triglycerides and maltodextrin to enhance absorption and reduce intolerance.

By way of example, and not limitation, suitable compositions in accordance with this invention and that may be used pursuant to the present invention are as follows:

EXAMPLES 1-2

In accordance with this invention, new and improved pediatric enteral nutritional compositions comprise the following ingredients: protein: casein and whey; carbohydrate: maltodextrin and sucrose; lipid: canola oil, soy oil, coconut oil (MCT), residual milk fat, soy lecithin; water; vitamin A (retinol); beta-carotene; vitamin D, vitamin E; vitamin K; vitamin C; thiamine B₁; riboflavin B₂; niacin; vitamin B₆; folic acid; pantothenic acid; vitamin B₁₂; biotin; choline; taurine; L-carnitine; inositol; calcium; phosphorus; magnesium; zinc; iron; copper; manganese; iodine; sodium; potassium; chloride; chromium; molybdenum; and selenium. Example 1 shows the composition which does not contain added dietary fiber. Example 2 shows the composition and contains fiber.

The composition of the present invention has the following nutrient composition (per 1000 calories):

TABLE 2

Pediatric Enteral Nutritional Compositions			
COMPOSITION (Per Liter)	UNITS	EXAMPLE 1	EXAMPLE 2
Cal. Density	Kcal/ml	1.0	1.0
Cals./Can	Calories	250	250
PROTEIN	G/L (% Kcal)	30.0 (12%)	30.0 (12%)
Casein		50%	50%
Whey		50%	50%
CARBOHYDRATE	G/L (% Kcal)	127.5 (51%)	127.5 (51%)
Maltodextrin		66%	66%
Sucrose		34%	34%
FIBER	G/L	0.0	6.0
LACTOSE CONTENT	G/L	1.5	1.5
"Lactose Free" ¹		Yes	Yes
FAT	G/L (% Kcal)	42.0 (37%)	42.0 (37%)
% by weight			
Soy oil		43%	25%
MCT		25%	25%
Canola oil		24%	24%
Soy Lecithin		5%	5%
Residual milk fat		3%	3%
G/L & (% of Total Kcal)			
MCT		10.5 (8.7%)	10.5 (8.7%)
Linolenic (N6)		11.7 (10.5%)	11.7 (10.5%)
Linoleic (N3)		2.35 (2.1%)	2.35 (2.1%)
N6:N3 ratio		5.0:1	5.0:1
OSMOLALITY	MOSM	350	350
RENAL SOLUTE LOAD	MOSM/L	205	205
MCT:LCT RATIO		25:75	25:75
VOLUME TO MEET OR EXCEED NAS-NRC RDA		1.0 L	1.0 L

TABLE 2-continued

Pediatric Enteral Nutritional Compositions			
COMPOSITION (Per Liter)	UNITS	EXAMPLE 1	EXAMPLE 2
DENSITY	G/ML	1.057	1.060
WATER	ML/L	850 (85%)	840 (84%)
VISCOSITY	CP		
CAL/gN	Ratio	210:1	210:1
NPC/gN	Ratio	185:1	185:1

¹"Lactose Free" defined as <0.5 grams per serving.

EXAMPLES 3-4

15

The new and improved pediatric nutritional compositions may be provided in storage stable, ready to use, liquid form in cans or in retort processes screw-off topped containers. Examples 3-4 show the formulations for 250 mL cans and one liter containers with respect to NAS-NRC recommended dietary allowances for children 7-10 years of age as follows:

20

TABLE 3

Pediatric Nutritional Formulations in 250 mL and 1 L Containers						
NUTRITION COMPOSITION	UNITS	NAS-RC*	AMOUNT [†] per 250 mL can	% NAS-NRC	AMOUNT per Liter	% NAS- NRC
Calories	KCAL	—	250	**	1000	**
Protein	G	28.0	7.5	27	30.0	107
Carbohydrate	G	—	31.9	**	127.5	**
Fat***	G	—	10.5	**	42.0	**
Water	ML	—	212	**	850	**
Vitamin A***	I.U.	2330	600	26	2400	103
Beta-Carotene	MG	**	0.25	**	1.0	**
Vitamin D	I.U.	400	140	35	560	140
Vitamin E	I.U.	7	7	100	28	400
Vitamin K	MCG	**	7.5	**	30	**
Vitamin C	MG	45	25	55	100	220
Thiamine B ₁	MG	1.0	0.6	60	2.4	240
Riboflavin B ₂	MG	1.2	0.5	42	2.0	167
Niacin	MG	13	5	38	20	154
Vitamin B ₆	MG	1.4	0.6	43	2.4	171
Folic Acid	MCG	100	100	100	400	400
Pantoic Acid	MG	**	2.5	**	10	**
Vitamin B ₁₂	MCG	1.4	1.5	107	6	428
Biotin	MCG	**	75	**	300	**
Choline	MG	**	75	**	300	**
Taurine	MG	**	20	**	80	**
L-Carnitine	MG	**	10	**	40	**
Inositol	MG	**	20	**	80	**
Calcium	MG	800	250	31	1000	125
Phosphorus	MG	800	200	25	800	100
Magnesium	MG	170	50	29	200	118
Zinc	MG	10	3.8	38	15	150
Iron	MG	10	3.5	35	14	140
Copper	MG	**	0.25	**	1.0	**
Manganese	MG	**	0.4	**	1.5	**
Iodine	MCG	120	30	25	120	100
Sodium	MG	**	115	**	460	**
Potassium	MG	**	330	**	1320	**
Chloride	MG	**	270	**	1080	**
Chromium	MCG	**	7.5	**	30	**
Molybdenum	MCG	**	7.5	**	30	**
Selenium	MCG	30	7.5	25	30	100

*NAS-NRC recommended dietary allowances for children 7-10 years of age

**NAS-NRC RDA not established

***MCT provides 2.6 grams/250 mL

****26% from Vit. A plus a max. of 416 I.U. from conversion of beta-carotene (Total = 44% NAS-NRC RDA)

EXAMPLE 5

Another pediatric nutritional composition of the present invention is shown in the following Example 5. Table 4 shows a comparison of the composition of Example 5 with the NAS-NRC RDAs and with a prior pediatric formulation, PEDIASURE® available from Ross Laboratories, as follows:

TABLE 4

Comparison of Compositions of This Invention (Example 5) with PEDIASURE ® and NAS-NRC RDAs (Per 1000 Calories)						
NUTRIENT COMPOSITION	UNITS	PEDIASURE ®	NAS-NRC RDAs			Example 5
			1-3 Yrs	4-6 Yrs	7-10 Yrs	
CAL-DENSITY	Kcal/mL	1.0	**	**	**	1.0
PROTEIN	G	30.0 (12%)	16	24	28	30.0 (12%)
Casein		82%				50%
Whey		18%				50%
CARBOHYDRATE	G (%)	109.7 (44%)	**	**	**	127.5 (51%)
FAT	G (%)	49.7 (44%)	**	**	**	42.0 (37%)
Safflower Oil		50%				—
Canola Oil		—				24%
Soy Oil		30%				43%
MCT		20%				25%
Residual Milk Fat		—				3%
Soy Lecithin		5%				5%
N6:N3 Ratio		9:1				5:1
FIBER	G	5.0	**	**	**	6.0 or 0.0
WATER	ML	844	**	**	**	840 or 850
VITAMIN A (RETINOL)	IU	2570	1325	1665	2330	2400
BETA-CAROTENE	MG	0	**	**	**	1.0
VITAMIN D	IU	510	400	400	400	560
VITAMIN E	IU	23	6	7	7	28
VITAMIN K	MCG	38	**	**	**	30
VITAMIN C	MG	100	40	45	45	100
THIAMINE B ₁	MG	2.7	0.7	0.9	1.0	2.4
RIBOFLAVIN B ₂	MG	2.1	0.8	1.1	1.2	2.0
NIACIN	MG	17	9	12	13	20
VITAMIN B ₆	MG	2.6	1.0	1.1	1.4	2.4
FOLIC ACID	MCG	370	50	75	100	400
PANTOTH. ACID	MG	10	**	**	**	10
VITAMIN B ₁₂	MCG	6	0.7	1.0	1.4	6
BIOTIN	MCG	320	**	**	**	300
CHOLINE	MG	300	**	**	**	300
TAURINE	MG	72	**	**	**	80
L-CARNITINE	MG	17	**	**	**	40
INOSITOL	MG	80	**	**	**	80
CALCIUM	MG	970	800	800	800	1000
PHOSPHORUS	MG	800	800	800	800	800
Ca:P	Weight	1.21:1	1.00:1	1.00:1	1.00:1	1.25:1
MAGNESIUM	MG	200	80	120	170	200
ZINC	MG	12	10	10	10	15
IRON	MG	14	10	10	10	14
COPPER	MG	1.0	**	**	**	1.0
MANGANESE	MG	2.5	**	**	**	1.5
IODINE	MCG	97	70	90	120	120
SODIUM	MG	380	**	**	**	460
POTASSIUM	MG	1310	**	**	**	1320
CHLORIDE	MG	1010	**	**	**	1080
Na:K	Molar	0.49:1	**	**	**	0.59:1
(Na + KYCl)	Molar	1.75	**	**	**	1.71
chromium	mcg	30	**	**	**	30
MOLYBDENUM	MCG	36	**	**	**	30
SELENIUM	MCG	23	20	20	30	30

It will be understood that various modifications to the presently preferred embodiments described herein will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the present invention and without diminishing its attendant advantages. It is therefore intended that such changes and modifications be covered by the appended claims.

We claim:

1. An enteral composition designed for pediatric patients comprising:

a protein component comprising casein and whey that comprises approximately 10% to 14% of the total calories providing relatively rapid gastric emptying and reduced gastric reflux;

- a carbohydrate component; and
- a lipid component comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 20% of the lipid source are medium chain triglycerides.
2. The composition of claim 1 wherein the protein component comprises about 50% casein and about 50% intact or hydrolyzed whey.
3. The composition of claim 1 further comprising a source of beta-carotene.
4. The composition of claim 1 wherein the carbohydrate component is sucrose and maltodextrin or corn starch.
5. The composition of claim 1 wherein the long chain triglycerides are selected from the group consisting of soy oil, canola oil, residual milk fat, and soy lecithin.
6. The composition of claim 1 further comprising an omega-6 to omega-3 fatty acid ratio of approximately 4:1 to 6:1.
7. The composition of claim 1 further comprising at least 100% of the NAS-NRC RDA of all vitamins and minerals in 1000 calories.
8. The composition of claim 1 further comprising omega-6 fatty acids present in an amount of approximately 10.5% of total calories and omega-3 fatty acids present in an amount of about 2.1% of total calories.
9. A method for providing nutrition to a pediatric patient comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising:
- a protein component comprising approximately 10% to 14% of the total calories;
 - a carbohydrate component; and
 - a lipid component comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 20% of the lipid source are medium chain triglycerides and the lipid source includes an omega-6 to omega-3 fatty acid ratio of approximately 4:1 to 6:1.
10. The method of claim 9 wherein the protein source comprises casein and intact or hydrolyzed whey.
11. The method of claim 9 wherein the lipid component comprises approximately 37% of the total calories.
12. The method of claim 9 further comprising a source of beta-carotene.
13. The method of claim 9 further comprising at least 100% of the NAS-NRC RDA of all vitamins and minerals in 1000 calories.
14. The method of claim 9 further comprising omega-6 fatty acids present in an amount of approximately 10.5% of the total calories and omega-3 fatty acids present in an amount of approximately 2.1% of the total calories.
15. A method for providing nutrition to a pediatric patient recovering from moderate trauma, burns or surgery comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising:
- a protein source comprising casein and whey and comprises approximately 10% to 14% of the total calories;
 - a carbohydrate source; and
 - a lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 20% of the lipid source are medium chain triglycerides.
16. The method of claim 15 wherein the protein source comprises about 50% casein and about 50% intact or hydrolyzed whey.

17. The method of claim 15 further comprising an omega-6 to omega-3 fatty acid ratio of approximately 4:1 to 6:1.
18. The method of claim 15 further comprising a source of beta-carotene.
19. The method of claim 15 further comprising at least 100% of the NAS-NRC RDA of all vitamins and minerals in calories.
20. The method of claim 15 further comprising omega-6 fatty acids present in an amount of approximately 10.5% of the total calories and omega-3 fatty acids present in an amount of approximately 2.1% of the total calories.
21. A ready-to-use pediatric enteral nutritional composition comprising:
- from about 10 to 14% of total calories of a protein source consisting essentially of hydrolyzed whey protein;
 - a carbohydrate source; and
 - a lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 55% of the lipid source are medium chain triglycerides, the composition having a caloric density of about 1 kcal/mL.
22. A ready-to-use pediatric enteral nutritional composition comprising:
- from about 10 to 14% of total calories of a protein source consisting essentially of hydrolyzed whey protein;
 - from about 40 to 60% of total calories of a carbohydrate source;
 - from about 30 to 40% total calories of a lipid source, the lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 55% of the lipid source are medium chain triglycerides, and wherein the omega-3 to omega-6 fatty acid ratio in the overall composition is from about 4:1 to about 6:1;
 - a beta-carotene source; and
 - 100% of the NAS-NRC RDA for children of all vitamins and minerals per 1000 calories of the composition, the composition having a caloric density of about 1.0 kcal/mL.
23. A method for providing nutrition to a pediatric patient comprising the step of: administering to the patient at least about 1 liter per day of a ready-to-use pediatric enteral nutritional composition comprising:
- from about 10 to 14% of total calories of a protein source consisting essentially of hydrolyzed whey protein;
 - from about 40 to 60% of total calories of a carbohydrate source;
 - from about 30 to 40% of total calories of a lipid source, the lipid source comprising a mixture of medium and long chain triglycerides, wherein at least 55% of the lipid source are medium chain triglycerides;
 - a beta-carotene source; and
 - 100% of the NAS-NRC RDA for children of all vitamins and minerals per 1000 calories of the composition, the composition having a caloric density of about 1.0 kcal/mL.
24. A method as defined in claim 23, wherein the pediatric enteral nutritional composition is administered to the patient in a feeding regimen of about 50 mL/hour per 20 hours/day.

* * * * *

[54] INFANT MILK FORMULA AND PROCESS
FOR ITS MANUFACTURE

[75] Inventors: Hans R. Müller, St. Léger;
Marie-Christine Secretin, Blonay,
both of Switzerland

[73] Assignee: Societe d'Assistance Technique pour
Produits Nestle S.A., Lausanne,
Switzerland

[21] Appl. No.: 895,497

[22] Filed: Apr. 11, 1978

[30] Foreign Application Priority Data

Apr. 27, 1977 [CH] Switzerland 5216/77

[51] Int. Cl.² A23C 11/00

[52] U.S. Cl. 426/72; 426/73;
426/74; 426/585; 426/590; 426/658; 426/801

[58] Field of Search 426/72, 73, 74, 585,
426/588, 590, 801, 658

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,659,676 11/1953 Howard et al. 426/74 X
3,201,245 8/1965 Clark et al. 426/801 X

3,320,072 5/1967 Clark et al. 426/801 X
3,542,560 11/1970 Tomarelli et al. 426/801
3,649,295 3/1972 Bernhart 426/801 X
3,896,240 7/1975 Cruette et al. 426/801 X
3,901,979 8/1975 Hagasawa et al. 426/801 X

Primary Examiner—Robert A. Yoncoskie

Attorney, Agent, or Firm—Watson, Leavenworth,
Kelton & Taggart

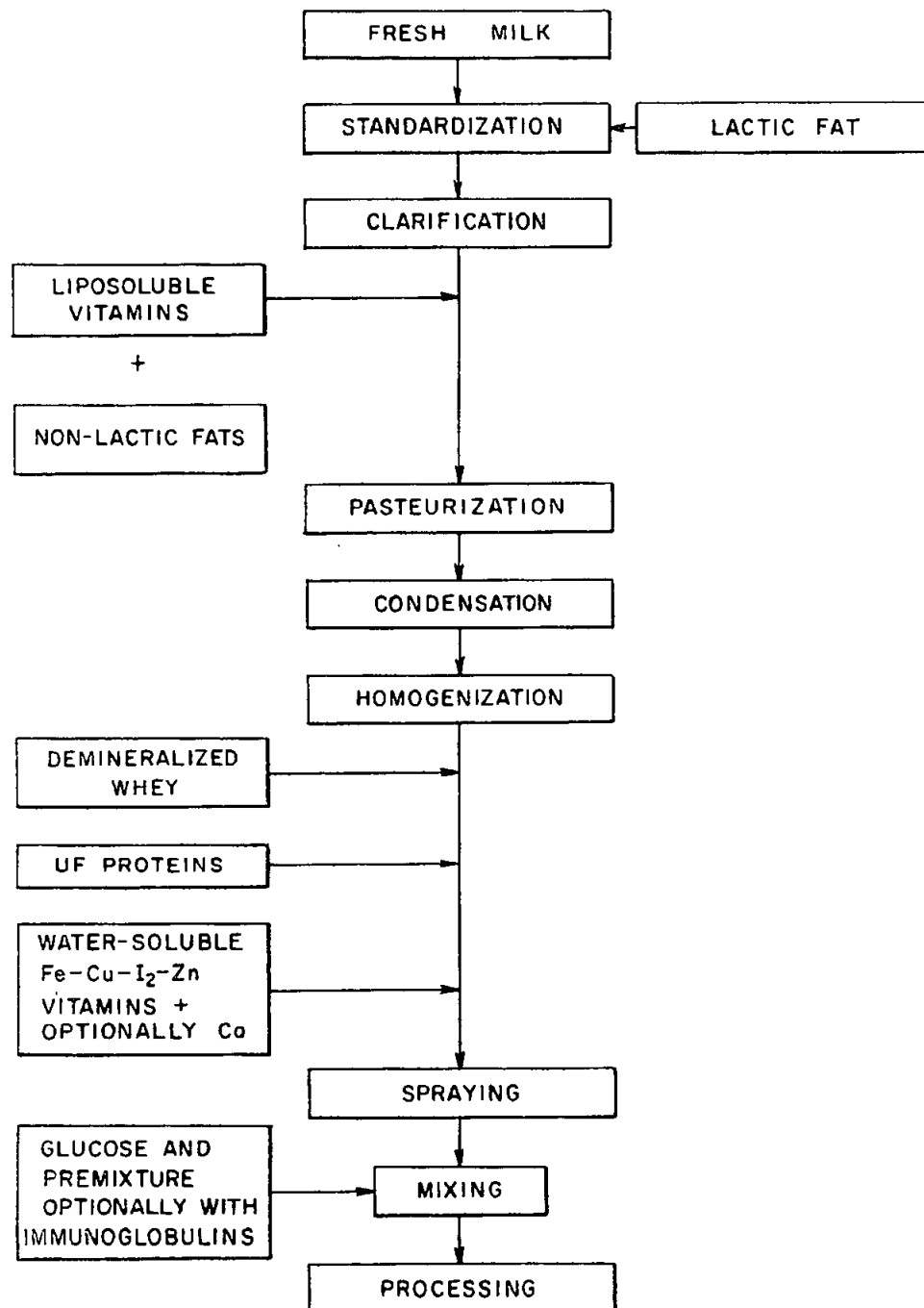
[57]

ABSTRACT

A food product for babies of low birth weight, particularly for premature babies and a process for its manufacture are disclosed. The product is characterized in that it contains the following substances per 100 parts by weight of dry material:

21–27 parts of lipids containing lactic fat, vegetable fat and medium chain triglycerides, the latter representing 30 to 50% by weight of the mixture of fats,
13–16 parts of proteins, at least 50% by weight of which are soluble proteins,
50–63 parts of carbohydrates,
1.5–2 parts of mineral salts and
1–3 parts of water.

9 Claims, 1 Drawing Figure



INFANT MILK FORMULA AND PROCESS FOR ITS MANUFACTURE

The present invention relates to a milk food for babies of low birth weight, that is to say new born babies who are delicate, dysmature or premature.

Numerous attempts have been made to manufacture dietetic products from animal milk which are capable of replacing the mother's milk. The milk of milk-giving females, in particular cow's milk, is frequently distinguished from mother's milk by a much higher protein and ash content as well as a much lower lactose content. As a result, animal milk is not adapted to the capabilities and needs of babies. In particular, the osmolar load is much too high owing to the high ash and protein content. In addition, the energy contribution is not guaranteed owing to the difficulty in absorbing lactic fats.

Thus, various processes have been developed, for manufacturing, from cow's milk, adapted or "humanised" products, the composition of which is as close as possible to that of mother's milk.

In one method, a "humanised" milk is prepared by partial demineralisation of whey over ion-exchange resins and addition to it of milk enriched in fats, mineral salts and vitamins.

In another method, electrodialysis of the milk serum and of the skimmed milk are carried out separately, the two products obtained are combined in a predetermined ratio and, by adding lactose, fat and mineral salts, a milk of almost identical composition to that of human's milk is obtained.

Other developments have attempted to solve more specific problems. For example, a liquid food has been proposed for babies, in particular premature babies or children of a diabetic mother, which is capable of satisfying their energy needs without causing hyperglycaemia, based on a maltosaccharide solution.

This research relates to nutritional physiology, in particular the adaptation of the food to mother's milk. Another aspect is the adaptation to mother's milk from the immunobiological point of view. Thus, a general method has been described for creating a dietetic product for new born and older babies involving the incorporation into the milk of immunising factors in order to allow these factors to be transferred into the baby's blood by oral ingestion without, however, showing the methods and results of passive immunisation of this type.

However, none of these attempts have led to a complete food capable of covering all the needs of babies of low birth weight. In fact, mother's milk is not the ideal food for the premature baby, mainly owing to its high lactose content, and "humanised" milks are not exactly suitable for this special physiological situation either. Furthermore, although mother's milk contains an abundance of factors providing immunisation against enteropathogenic bacteria and viruses, for example Gram-negative bacteria of the *Escherichia coli* species which are responsible for gastro-enteritis accompanied by severe diarrhoea with dehydration in the case of the new born baby, in particular the secretory IgA, the known "humanised" cow's milks do not contain immunoglobulins the activity of which has been preserved during the technological process, and do not therefore protect the new born baby who is particularly delicate in the first months.

The food according to the invention proposes to satisfy in the best way the needs of the baby from the nutritional point of view without overloading its renal function. In an embodiment, it provides the new born baby with passive immunisation against pathogenic enterobacteria of the intestinal tract.

It is characterised in that it contains the following substances per 100 parts by weight of dry material:

21-27 parts of lipids containing lactic fat, vegetable fat and medium chain triglycerides, the latter representing 30 to 50% by weight of the mixture of fats, 13-16 parts of proteins, at least 50% by weight of which are soluble proteins, 50 to 63 parts of carbohydrates, 1.5 to 2 parts of mineral salts and 1-3 parts of water.

The food preferably contains per 100 g of dry material at least 320 mg of calcium, at most 600 mg of potassium, at most 150 mg of sodium, a sufficient quantity of phosphorus for the calcium phosphorus ratio by weight to be at least 1.4, as well as minimum quantities of the vitamins and oligo-elements listed below

iron	6.0 mg
copper	0.3 mg
zinc	1.8 mg
iodine	25 µg
folic acid	80 µg
vitamin C	200 mg
vitamin A	1300 I.U.
vitamin E	10 mg
vitamin B ₁	0.35 mg
vitamin B ₂	0.5 mg
vitamin B ₆	0.9 mg
vitamin B ₁₂	1.7 µg
nicotinamide	5.2 mg
calcium pantothenate	2.6 mg

The mixture of fats preferably contains, by weight, 45 to 55% of lactic fat, 9 to 15% of a vegetable oil, for example corn oil, and 35 to 45% of medium chain triglycerides, linoleic acid representing 8 to 13% of total fatty acids. This mixture allows excellent assimilation which is at least equivalent to that of mother's milk.

The amount and the nature of the proteins are preferably selected so as to afford a high nutritive value while at the same time taking into consideration the immaturity of the new born baby's, in particular the premature baby's, renal function, because the proteins make a significant contribution to the renal osmolar load. The proportion of proteins is thus advantageously less than 15 parts by weight and the mixture of proteins contains, by weight, 27 to 33 parts of casein per 67 to 73 parts of soluble proteins. The contribution of about 3 g of proteins per 100 cal is the optimum for gain in weight (on average 7.5 to 12 g/kg/day) and in length and for normalising the proportion of serum proteins in premature babies. Unlike "humanised" milks which give values similar to those observed in pre-kwashiorkor conditions, the Whitehead index and the alanine/valine ratio are normalised rapidly. The soluble proteins which are essentially in a non-denatured state have a high nutritional value (Protein Efficiency Ratio of between 3.4 and 3.8) owing to their amino acid composition and in particular to the contribution of cystine which allows optimum utilisation of them, as testified by the high proportion of plasma albumin (higher than that of a milk

which is richer in proteins but whose proteins are those of unmodified cow's milk and the coefficient of nitrogenous retention.

The amount of proteins is perfectly compatible with the new born baby's renal and metabolic functions as testified by the absence of hypertyrosinaemia even without enriching the diet in vitamin C, by the urinary osmolarity of about 200 mOsmoles per liter as well as the basic equilibrium, for example, the pH of the blood remaining, between 7.3 and 7.5.

In a particular embodiment, a proportion of the soluble proteins is formed by a concentrate of active (IgG) non-denatured immunoglobulins. These globulins are preferably derived from the milk of a milk-giving female which has been hyperimmunised by any suitable method. As the cow is used as productive animal, these are mainly IgG (particularly IgG₁) while the Ig of mother's milk are composed essentially of IgA.

All types of antibodies may thus be produced and incorporated in the food, for example in the form of a protein concentrate rich in Ig obtained according to Swiss patent application No. 4679/77. Antibodies which are active against pathogenic enterobacteria, in particular against *E. coli*, are preferably used. The food is advantageously enriched Ig which are active against *E. coli* at a level corresponding to 0.8 to 6 g, preferably 1 to 3 g of Ig concentrate per 100 g of dry material.

Clearly the antibodies may be added to the powder prior to processing or, as a variation, to the reconstituted milk prior to use.

The carbohydrates are composed of lactose and of a glucose donor, i.e. a material capable of being metabolised rapidly into glucose, glucose being preferred, the lactose content of the mixture preferably being lower than 75%. This mixture advantageously contains, by weight, 25 to 29% of glucose and 71 to 75% of lactose. It takes into consideration, the premature baby's temporary inability to tolerate lactose, glucose providing an immediate source.

The amount of mineral salts responsible for a large proportion of the renal load is kept as low as possible, urinary osmolarity being very low, for example 18 to 22 mOsmoles/kg/day, calcium, however, representing a high proportion of the mineral salts present.

Among the vitamins, the vitamin C contribution is regulated to avoid any risk of hypertyrosinaemia while the addition of folic acid allows the content of it to be increased in the blood. The food may also contain, in addition to the vitamins already mentioned, vitamin D in a proportion of 1500 to 2500 I.U. per 100 g of powder.

Other trace elements, for example zinc, may be incorporated in it.

The invention also relates to a process for the preparation of the milk food defined above from fresh milk, lactic fat, non-lactic fat, demineralised whey, ultra-filtered whey proteins, mineral salts, vitamins and trace elements, characterised by the following stages:

Fresh milk is clarified and lactic fat is then added to the clarified fresh milk,

a mixture of non-lactic fats is added to it the mixture obtained is pasteurised, concentrated, homogenized, cooled, practically demineralised whey and essentially non-denatured soluble proteins obtained by ultrafiltration of whey are added to it, the mixture is preheated and dried under conditions avoiding denaturation of the proteins, the powder obtained is mixed dry

with an anhydrous glucose donor and the product is processed out of contact with oxygen.

The different stages of the process are represented by the diagram in the attached drawing.

Although it is preferable to add water soluble vitamins and calcium after addition of the demineralised whey and ultrafiltered proteins, they may be added prior to pasteurisation as a variation.

If the fresh milk does not contain enough calcium, it is advantageously added in the form of citrate or carbonate, the citrate being preferred.

The liposoluble vitamins are advantageously added to the mixture of non-lactic fats.

The practically demineralised whey is such that it contains soluble proteins in an essentially non-denatured state and the majority of the electrolytes are removed.

It is advantageously used in the form of a powder obtained from sweet whey which has been demineralised to a substantial degree, for example by ion-exchange resins, reverse osmosis or electrodialysis (ion exchange and electrodialysis being preferred), concentration and drying under conditions which avoid damage to the proteins and result on a powder which is bacteriologically acceptable and non-hygroscopic.

The soluble proteins are obtained by ultra-filtration of whey under a pressure generally below 7 bars over a membrane having a cutting zone, i.e., the ability to retain compounds of a molecular weight between 10^3 and 5.10^5 and selected for having a high transfer flow and for being permeable to lactic acid, lactose, ash and short polypeptide chains and impermeable to soluble proteins. The temperature selected avoids oxidation and thermal degradation of the product and reduces the risks of structural changes. On the other hand, the ionic strength and pH remain constant in the concentrate. The soluble proteins may therefore be concentrated without concentrating the lactose and the ash. If necessary, the concentrates may be washed with water, i.e. diafiltration may be carried out and followed by evaporation. The product is then subjected to a thermal treatment and drying under conditions avoiding damage to the proteins and eliminating the yeasts, moulds and coliform bacteria.

The powder obtained preferably has the following characteristics:

proteins (total nitrogen $\times 6.38$)	minimum 80%
moisture	maximum 5%
fat	maximum 7%
lactose	maximum 4%
ash	maximum 2%
degree of denaturation of proteins	maximum 30%

It is certain that the methods of obtaining, the order of introduction or the proportions of the different ingredients entering the composition of the milk food may be modified when carrying out the process without departing from the scope of the invention.

The following examples, in which the quantities and proportions are by weight unless otherwise stated, illustrate the manner in which the invention may be carried out.

EXAMPLE 1

Fresh milk is clarified by centrifugation and is adjusted so as to obtain a quantity of cow's milk having a content of lactic fat of 113 kg per 145 kg of fat-free dry

matter. This adjustment is carried out by mixing measured quantities of skimmed milk or whole milk and cream, the composition of which has been determined beforehand. 24 kg of corn oil containing liposoluble vitamins and 96 kg of medium chain triglycerides obtained from coconut oil are then added directly into the line, preferably by means of a piston pump. As a variation, oil and triglycerides may be added to the tank containing standardised milk providing that the mixer is strong enough to prevent the fat from rising and to homogenize the mass well. The mixture is then subjected to pasteurisation for a short period, at most 60 seconds at 110° C. with the aid of a tubular apparatus, and is then concentrated in batches or continuously, for example in a falling film evaporator to dry matter content of 30 to 34%. The concentrate is then transferred into a buffer tank, homogenised at a temperature of 50° C. under a pressure of 100 to 150 kg/cm² and cooled in a buffer tank at a temperature of 8° C. 381 kg of demineralised whey powder, 50 kg of ultrafiltered whey proteins and water soluble vitamins are then added.

Dissolution is effected in a vat provided with a turbomixer (1500 r.p.m.), the demineralised whey powder and the ultra-filtered proteins being introduced by means of a vibrating or screw feeder so as to obtain a final mixture having a dry matter content of 40 to 45%.

The demineralised whey is obtained by electrodialysis or by passage over ion-exchange resin, or else by combining these two techniques, that is to say electrodialysis followed by ion exchange then drying. The powder has the following average composition per 100 parts:

water	3.30
fat	0.80
proteins (total nitrogen × 6.38)	12.00
lactose	83.10
ash	0.75
calcium citrate	0.05

The ultra-filtered whey proteins are obtained by ultra-filtration of whey and drying. They have a low degree of denaturation and the following average composition per 100 parts:

water	4.6
fat	6.5
proteins (total nitrogen × 6.38)	81.0
lactose	3.9
ash	1.6
miscellaneous	2.4

5 kg of calcium (in the form of colloidal calcium citrate, optionally in the form of calcium carbonate) and small quantities of iron (in the form of ferric ammonium citrate), copper (in the form of copper lysine complex) and iodine (in the form of potassium iodide) are also added to the mixing vat with a stirring time of 10 to 15 minutes.

The mixture obtained is then pasteurised in a tubular or plate-type apparatus at a temperature of 70° to 80° C. without a dwell period so as to denature as little as possible the serum proteins of the demineralised whey which are very sensitive to heat. The product is then spray-dried at low or high pressure in a tower, the liquid to be dried being dispersed in the form of fine droplets in a stream of hot air at a temperature of below 380° C., and having a dry matter content of 35 to 45%.

156 kg of anhydrous glucose is added to the cooled powder obtained by dry blending in a mixer. The product is then filled into air-tight containers which are gassed with nitrogen or a mixture of nitrogen and carbon dioxide.

A powder having the following composition per 100 g is thus obtained:

Proteins	14.4 g of which 4.4 g are casein and 10.0 g are soluble proteins
lipids	24.0 g
carbohydrates	56.9 g
ash	1.7 g
water	3.0 g
calcium	350 mg
phosphorus	200 mg
potassium	370 mg
sodium	103 mg

as well as minimum quantities of the vitamins and trace elements listed below:

iron	6.0 mg
copper	0.3 mg
zinc	1.8 mg
iodine	25 µg
folic acid	80 µg
vitamin C	200 mg
vitamin E	10 mg
vitamin B ₁	0.35 mg
vitamin B ₂	0.5 mg
vitamin B ₆	0.9 mg
vitamin B ₁₂	1.7 µg
nicotinamide	5.2 mg
calcium pantothenate	2.6 mg

The product is reconstituted by dissolving 15 g of powder in 90 ml of water.

EXAMPLE 2

1 kg of Ig concentrate prepared according to Example 2 or 4 or 2 kg of powder prepared according to Example 3 of Swiss patent application No. 4679/77 (corresponding to U.S. patent application Ser. No. 889,220, filed Mar. 23, 1978) is thoroughly mixed with 15 kg of glucose. This product is then mixed in a homogeneous manner with 84 kg of powder obtained according to Example 1 and is processed under sterile conditions. an isocaloric food (140 cal/kg/day) provides 250 mg of Ig/kg/day concentrate prepared according to Example 2 or 4, or 500 mg of Ig/kg/day concentrate prepared according to Example 3 of Swiss patent application No. 4679/77 (corresponding to U.S. patent application Ser. No. 889,220, filed Mar. 23, 1978).

We claim:

1. A food product for babies of low birth weight, particularly for premature babies, comprising the following substances per 100 parts by weight of dry material:

- 21-27 parts of lipids containing, by weight 45 to 50% of lactic fat, 9 to 15% of vegetable oil, and 35 to 45% of medium chain triglycerides, linoleic acid representing 8 to 13% of the total fatty acids,
- 13-16 parts of milk proteins, at least 50% by weight of which are soluble proteins,
- 50-63 parts of carbohydrate sugars consisting of a mixture of lactose and of a glucose donor other than lactose,
- 1.5-2 parts of mineral salts and
- 1-3 parts of water.

2. A food product according to claim 1, wherein the mineral salts comprise, per 100 g of dry material: at least 320 mg of calcium, at most 600 mg of potassium, at most 150 mg of sodium and a sufficient quantity of phosphorus for the ratio by weight of calcium to phosphorus to be at least 1.4, as well as minimum quantities of the vitamins and trace-elements listed below:

iron	6.0 mg
copper	0.3 mg
zinc	1.8 mg
iodine	25 µg
folic acid	80 µg
vitamin C	200 mg
vitamin A	1300 I.U.
vitamin E	10 mg
vitamin B ₁	0.35 mg
vitamin B ₂	0.5 mg
vitamin B ₆	0.9 mg
vitamin B ₁₂	1.7 µg
nicotinamide	5.2 mg
calcium pantothenate	2.6 mg

3. A food according to claim 1, wherein the proportion of proteins is less than 15 parts by weight and that the protein mixture contains, by weight, 27 to 33% of casein per 67 to 73% of soluble proteins.

4. A food according to claim 1, wherein it additionally contains active anti-coliform immunoglobulins in the form of a protein concentrate containing 25 to 40% by weight of immunoglobulins in an amount of 0.8 to 6 parts of concentrate per 100 parts of dry material.

5. A food according to claim 1, wherein the carbohydrates contain, by weight, 25 to 29% of glucose per 71 to 75% of lactose.

6. A food according to claim 1, wherein it additionally contains 1500 to 2000 I.U. of vitamin D per 100 g of dry material.

7. A process for the production of a food product for babies of low birth weight, comprising the steps of:

- (a) clarifying fresh milk;
- (b) adding lactic fat to the clarified fresh milk;
- (c) further adding non-lactic fats to the mixture of clarified fresh milk and lactic fat;
- (d) pasteurizing, concentrating, homogenizing and cooling the resulting milk mixture;
- (e) adding substantially demineralized whey and essentially non-denatured ultrafiltered soluble whey proteins to the milk mixture;
- (f) preheating and drying the milk mixture under conditions which do not denature the proteins to obtain a powder;
- (g) mixing the powder with an anhydrous glucose donor to form the food product; and then
- (h) storing the resultant food product in the absence of oxygen wherein the said resultant food product comprises the following substances per 100 parts by weight of dry material:

21-27 parts of lipids containing, by weight, 45 to 50% of lactic fat, 9 to 15% of vegetable fat and 35 to 45% of medium chain triglycerides, linoleic acid representing 8 to 13% of the total fatty acids,

13-16 parts of milk proteins, at least 50% by weight of which are soluble proteins,

50-63 parts of carbohydrate sugars consisting of a mixture of lactose and of a glucose donor other than lactose,

1.5-2 parts of mineral salt and
1-3 parts of water.

8. A process according to claim 7, wherein liposoluble vitamins are added by dissolution in the mixture of non-lactic fats.

9. A process according to claim 7, wherein watersoluble vitamins, trace-elements and mineral salts are added after addition of the demineralised whey and the ultrafiltered proteins.

• • • • •

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 756 827 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
05.02.1997 Patentblatt 1997/06

(51) Int. Cl.⁶: **A23L 1/30**, A23L 1/305,
A61K 31/23, A61K 31/195,
A61K 31/015

(21) Anmeldenummer: 96112251.2

(22) Anmeldetag: 30.07.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE DE ES FR GB IT NL

(30) Priorität: 03.08.1995 DE 19528461

(71) Anmelder: **B. BRAUN MELSUNGEN AG**
D-34212 Melsungen (DE)

(72) Erfinder:
• **Windenband, Albrecht, Dipl.Oec.troph.**
34212 Melsungen (DE)

• **Pausch, Gudrun, Dipl.Hum.Biol.**
34212 Melsungen (DE)
• **Karsten, Simone, Dr.Oec.troph.**
34286 Spangenberg (DE)

(74) Vertreter: **Jönsson, Hans-Peter, Dr.Dipl.-Chem. et al**
Patentanwälte
von Kreisler Selting Werner
Postfach 10 22 41
50462 Köln (DE)

(54) Präparat zur Ernährung

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Präparat, insbesondere Flüssignahrung, zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysate, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäurenmuster

- (a) einen MCT-Anteil von 30 - 70 %
- (b) ein Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
- (c) ein Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
- (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist, wobei die Eiweißkomponente 0,5 - 3,0g. Glutamin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung umfaßt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung des obengenannten Präparats zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischen Entzündungsgeschehen und/oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

EP 0 756 827 A2

Printed by Rank Xerox (UK) Business Services
2.13 1334

BNSDOCID: <EP

0756827A2_1 >

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Präparate, insbesondere gebrauchsfertige Flüssignahrungen, zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser.

Bei Patienten mit verminderter Immunkompetenz, wie beispielsweise bei HIV- oder Tumorkranken tritt im Verlauf der Erkrankung häufig ein progredienter Gewichtsverlust mit nachfolgender Kachexie oder Anorexie auf. Zu den wesentlichen Folgen der Malnutrition gehören die Verminderung der Lebensqualität, eine erhöhte Morbidität (wie Pneumonie, Harnwegsinfekte, Abszesse, Wundheilungsstörungen) sowie eine Zunahme der Komplikationsrate nach Strahlen- und Chemo-Therapie und nach chirurgischen Eingriffen. Außerdem führt die Katabolie körpereigener Proteine zu deutlichen Funktionsstörungen verschiedener Organe, wie dem Immunsystem und dem Gastrointestinaltrakt. (P. Schauder (1991); Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed.), pp 1-18, Karger Verlag Basel).

Das Auftreten der Kachexie kann unter anderem auf Imbalancen der Immunfunktionen zurückgeführt werden. Relevant sind in diesem Zusammenhang vor allem einige Cytokine, die von verschiedenen immunkompetenten Zellen synthetisiert werden. Diese Mediatoren können als Modulatoren des Substrat- und Energiestoffwechsels sowie durch Hemmung des Appetits zu einer negativen Energiebilanz beitragen (U. Keller (1991); Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed), pp 213-222, Karger Verlag Basel; O. Selberg, A. Weimann, M.J. Müller (1991); Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed), pp 198-213, Karger Verlag Basel). Die dadurch bedingte Malnutrition kann wiederum eine Verminderung der Immunfunktionen und eine Erhöhung der Infektanfälligkeit hervorrufen. Aus diesen synergistischen Wechselbeziehungen resultiert ein *circulus vitiosus*.

Eine hohe Fettzufuhr über einen längeren Zeitraum beeinträchtigt die Funktionen des Immunsystems. Umgekehrt kann bei Gesunden und bei Tumorkranken durch eine Reduzierung des Fettanteils in der Diät auf ca. 25 Energieprozent eine Stimulation verschiedener immunologischer Parameter erzielt werden (J. Barone, J.R. Hebert, M.M. Reddy (1989); Am J. Clin. Nutr. 50:861-867; D.S. Kelly, R.M. Dougherty, L.B. Branch et al. (1992); Clin Immunol Immunopathol 62:240-244; S.N. Meydani, A.H. Lichtenstein; S. Cornwall et al. (1993); J. Clin. Invest. 92:105-113; B.K. Garritson, A. Nikaein, M.A. Gorman et al. (1994); Symposium Adjuvant Nutrition in cancer treatment, March 1994, San Diego, California (Abstract)). Das Handelsprodukt Supportan[®], welches für kachektische Tumorkranken empfohlen wird, hat einen hohen Fettanteil von 50 Energieprozent. Dieses Produkt bietet daher keine optimalen Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung der Immunkompetenz der Patienten.

Handelsübliche Sondennahrungen werden weitgehend auf Basis von Sojabohnenöl hergestellt. Das Fettsäurenmuster im Sojabohnenöl setzt sich zusammen aus: 54 % Linolsäure, 24 % Ölsäure, 11 % Palmitinsäure, 7 % α -Linolensäure, 4 % Stearinsäure. Im Vergleich zur normalen Ernährung ist der Anteil der essentiellen Linolsäure (ω -6-Fettsäure) ausgesprochen hoch, während andere Fettsäuren gar nicht oder nur vergleichsweise gering enthalten sind. Linolsäure wirkt bei hoher Dosierung in vivo hemmend auf verschiedene immunologische Parameter (J. Nordenström, C.J. Arstrand, A. Wiernick (1979); Am. J. Clin. Nutr. 32:2416-2422; I. Fraser, J. Neotomos, P. Wood et al. (1983); Clin. Nutr. 2:37-40; D.M.A. Francis, B.K. Shenton (1987); Aus. N.Z. J. Surg. 57:323-329; J.R.T. Monson, P.C. Sedmann, C.W. Ramsden et al. (1988); Eur. J. Surg. Oncol. 14:435-443; C.A. Gogos, F.E. Kalfarentzos, N.C. Zombos (1990); Am. J. Clin. Nutr. 51:119-122). Klinische Beobachtungen unterstützen diese Befunde. Zum einen kann nach hoher Linolsäure-Zufuhr eine Zunahme der septischen Komplikationen beobachtet werden (P.J. Guillou (1993); Proc. Nutr. Soc. 52:91-100). Zum anderen wurde Linolsäure erfolgreich im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie (z. B. nach Nierentransplantation (M.I. McHugh, R. Wilkinson, R.W. Elliott et al. (1977); Transplantation 24:263-267), bei Multipler Sklerose (J.H. Millar, K.J. Zilkha, M.J.S. Lanman et al. (1973); Brit. Med. J. 1:765-768) oder bei rheumatoider Arthritis (J.M. Kremer, A.V. Michalek, L. Linninger et al. (1985); Lancet i:184-187) als Adjuvans eingesetzt.

Diese Effekte werden vermutlich über Prostaglandin E₂, dem Cyclooxygenaseprodukt der Linolsäure vermittelt. Die oben genannten Effekte der Linolsäure sind bei Patienten mit geschwächter Immunkompetenz unerwünscht. Das Fettsäurenmuster der Sondendiät sollte daher durch ein ausgeglichenes Verhältnis der unterschiedlich strukturierten Fettsäuren an diese Stoffwechselsituation angepaßt sein.

Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind ω -3-Fettsäuren. Sie sind in den Handelsprodukten Supportan[®] und Impact[®] in einer Dosierung von 0,17 g/100 ml beziehungsweise 0,31 g/100 ml enthalten. Dies entspricht einer täglichen Zufuhr von 2,65 g beziehungsweise 4,65 g bei Einhaltung der empfohlenen Tagesdosis von 1500 ml. Für diese Produkte werden folgende Anwendungsbereiche angegeben: Patienten mit hypermetabolem Zustand mit erhöhtem Infektionsrisiko (Impact[®]) sowie kachektische Tumorkranken (Supportan[®]). Studienergebnisse zeigen allerdings, daß bei einer langfristigen Applikation an EPA und DHA in einer Dosierung von mehr als 1 g pro Tag verschiedene immunologische Funktionen gehemmt werden. Dazu zählt eine Abnahme im CD4/CD8-Verhältnis (S.N. Meydani, S. Endres, M.M. Woods et al. (1991); Nutr. Immunol. 121:547-555), eine verminderte Reaktion gegenüber dem Recall-Antigen-Hauttest (Meydani loc. cit.), eine verminderte Synthese von Akut-Phase-Proteinen (E. Ernst, T. Saradeth, G. Achhammer (1991); Eur. J. Clin. Invest. 21:77-82; A.L. Cooper, L. Gibbons, M.A. Horan et al. (1993); Clin. Nutr. 12:321-328), eine Abnahme der Chemotaxis von neutrophilen Lymphocyten (R.I. Sperling, A.L. Benincaso, C.T. Knoell, J.K. Larkin (1993); J. Clin. Invest. 91:651-660) sowie eine geringere Cytotoxizität der natürlichen Killerzellen (N.

Yamashita, M. Mauyama, K. Yamazaki, T. Hamazaki, S. Yano (1991): Clin. Immunol. Immunopath. 59:335-345). Der hohe Gehalt an EPA und DHA in den benannten Produkten ist daher bei den ausgewiesenen Indikationsstellungen von Nachteil.

Aus den mehrfach ungesättigten Fettsäuren der ω -3 und ω -6-Reihe leiten sich jeweils verschiedene Mediatoren ab, die sich in ihrer Struktur und in ihren Wirkprofilen zum Teil deutlich unterscheiden. Da die ungesättigten Fettsäuren bei der Metabolisierung um das gleiche Enzymsystem konkurrieren, sollen die Fettsäuren aus der ω -3 und ω -6 Reihe in einem ausgewogenen Verhältnis zugeführt werden. Empfehlenswert ist ein Verhältnis der ω -3- zu ω -6-Fettsäuren im Gewichtsverhältnis von 1 zu 3 bis 1 zu 7 (P. Budowsky, MA. Crawford (1985): Proc. Nutr. Soc. 44:221-229; G. Wolfram (1987): Infusionsther. 14 (Suppl.3):20-28).

Glutamin ist nach der Definition von Rose (Commonwealth Bureau of Animal Nutrition (1957:631-647) eine nicht-essentielle Aminosäure. Dennoch gewinnt sie in der klinischen Ernährung einen zunehmenden Stellenwert, da in Studien die nutritive Bedeutung dieser Aminosäure gezeigt werden konnte (TR. Ziegler et al. (1992) Annals of Internal Medicine, 116:821). Glutamin ist ein wichtiges Energiesubstrat für schnell proliferierende Zellen, wie z. B. für immun-kompetente Zellen und Enterocyten. Außerdem ist Glutamin als Aminogruppendonor an der Synthese von RNA und DNA beteiligt und somit für alle Zellteilungen erforderlich.

Daher ist Glutamin ein wichtiger Nährstoff zur Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Funktionen. Wie klinische Studien zeigen, verbessert Glutamin die Struktur und Integrität der Darmmucosa (RRWJ. van der Hulst, BK. van Kreel, MF. von Meyenfeldt et al. (1993): Lancet. 341:1363-1365; W. Scheppach, C. Oges, P. Bartram, ST. Christl, F. Richter, G. Dusel, P. Stehle, P. Fürst, H. Kasper (1994): Gastroenterology 107, 429-434; H. Tremel, B. Kienle, LS. Weilemann, P. Stehle, P. Fürst (1994): Gastroenterology 107; 1595-1601). Tierexperimentell kann durch orale Glutamingaben die bakterielle Translokation und Sepsis vermindert werden (L. Gianotti et al., J. of Parenteral and Enteral Nutrition (1985), Vol. 19, 60). Außerdem ist Glutamin wichtiges Nährsubstrat für Immunzellen und daher bei Stressituationen wie Trauma, Infektion oder Kachexie vorteilhaft (M.S.W. Ardawi (1985): 21, 1-44). Bei diesen Stoffwechsellaagen sind aber die Glutaminspiegel im Blutplasma erniedrigt (J. Askanazi, P. Fürst, CB. Michelsen (1980): Ann. Surg. 191:465-472) und in der Muskulatur ist eine Glutamin-Depletion nachweisbar (MK. Chen, NJ. Espat, KL. Bland et al. (1993): Ann. Surg. 217: 655-667). Diese Aspekte erklären die Vorteile einer glutaminreichen Diät bei den genannten Indikationen. Eine Glutamin-Anreicherung enteraler Flüssignahrungen war bisher nicht möglich, da Glutamin als freie Aminosäure eine große Instabilität in wässriger Lösung aufweist, und die Hitzesterilisation mit der Bildung von verschiedenen Substanzen, wie Pyroglutamat, verbunden, die zum Teil toxisch wirken können. Daher war es bisher schwierig, den Glutamingehalt in den Sondennahrungen auf die besonderen Bedürfnisse der genannten Zielgruppe abzustimmen.

Die Aminosäure Arginin ist unter anderem Ausgangssubstanz für die Synthese von Collagen und Polyaminen. Daher kann Arginin möglicherweise zur Verbesserung der Wundheilung beitragen und das Wachstum, die Teilung und die Differenzierung immunkompetenter Zellen begünstigen. Einen hohen Arginin-Gehalt weist das Handelsprodukt Impact® (1,25 g/100 ml) auf. Bei gesunden Probanden konnte unter dem Zusatz von Arginin zwar ein Anstieg der Collagen-Synthese gezeigt werden (A. Barbul, SA. Lazarou, DT. Efron et al. (1990): Surgery 108: 331-337; SJ. Kirk, M. Hurson, MC. Regan et al. (1993) Surgery 114:155-160), bei Patienten wurde aber keine Verbesserung der Wundheilung nachgewiesen. Auch hinsichtlich der immunologischen Effekte liegen keine eindeutigen Daten vor. Allerdings konnte human- und tierexperimentell durch Arginin eine Zunahme im Tumorwachstum beobachtet werden (VB. Grossie, K. Nishioka, JA. Ajani et al. (1992): Surg. Oncol. 50:161-167, K.G.M. Park, S. D. Heys, K. Blessing et al. (1992): Clin. Sci.: 82: 413-417).

Cystein spielt als Schwefel-haltige Aminosäure und als Bestandteil des Glutathions möglicherweise eine wichtige Rolle als Antioxidanz. Vor diesem Hintergrund wird der therapeutische Einsatz vor allem bei HIV-Infektion diskutiert. Unterstützend sind die Beobachtungen, daß HIV-Patienten einen verminderten Cystein-Spiegel im Blutplasma (R. Buhl, KJ. Holroyd, A. Mastrangeli et al. (1989): Lancet ii: 1294-1298) und einen geringeren intrazellulären Glutathion-Gehalt (HP. Eck, H. Gmunder, M. Hartmann et al. (1989): Biol. Chem. Hoppe-Seyler 370:101-108) aufweisen. Außerdem wurde in Zellkulturversuchen eine Abnahme der HIV-Replikation durch den Zusatz von Cystein gezeigt (M. Roederer, FJT. Staal, PA. Raju et al. (1990): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:4884-4888); S. Mihm, J. Ennen, U. Pessara et al. (1991) Aids 5:497-503).

Als immunstimulierende Komponente wird der Zusatz von RNA-Hefen in enteralen Diäten diskutiert. Hintergrund dieser Überlegung ist die Tatsache, daß Pyrimidine für das Wachstum und die Proliferation von Zellen erforderlich sind. Daher können Pyrimidin-haltige Nährlösungen möglicherweise die zellulären Immunfunktionen verbessern. RNA-Hefen sind in den Handelsprodukten Impact® (0,12 g/100 ml) und Supportan® (0,13 g/100 ml) enthalten. Der therapeutische Nutzen von RNA-Hefen konnte durch klinische Studien nicht belegt werden. Bei der Diskussion über die therapeutische Effizienz ist zu berücksichtigen, daß maximal 20 % der aufgenommenen RNA für den Intermediärstoffwechsel bioverfügbar sind (15th Congress on Clinical Nutrition and Metabolism 1993, Pharmacists Circle). Außerdem ist zu bedenken, daß durch einen Hefezusatz die für Sondennahrungen gewünschte Purinfreiheit nicht gegeben ist.

Aufgrund der neueren Erkenntnisse über den Radikalstoffwechsel gewinnen die Antioxidantien (Vitamin E, Vitamin C, β -Carotin) sowie Selen als Bestandteil der antioxidativ wirkenden Glutathionperoxidase für die klinische Ernährung

zunehmend an Bedeutung. Als Scavenger von sauerstoffreaktiven Substanzen schützen sie die Zellen vor Schädigungen der Membran und der DNA (H. Böhles, Z. Geriatrie (1991) 4:358-372). Außerdem sind sie effektive Stimulatoren der humoralen und zellulären Immunantwort (A. Bendich 1993 Vitamin E and human immune functions. In: Human Nutrition - A comprehensive treatise, Vol. 8, Nutrition and Immunology, Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp:217-228; A. Roe, C.J. Fuller 1993: Carotinoids and immune function. In: Human Nutrition - A comprehensive treatise, Vol. 8 Nutrition and Immunology, Klurfeld DM. (Ed.) Plenum Press NY, 229-238; BV. Siegel 1993: Vitamin C and the immune response in health and disease. In: Human Nutrition - A comprehensive treatise. Vol.8 Nutrition and Immunology, Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp: 167-196; JR. Stabel, JW. Spears 1993: Role of selenium in immune responsiveness and disease resistance. In: Human Nutrition - A comprehensive treatise. Vol.8 Nutrition and Immunology; Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp: 217-228). Für die optimale Wirksamkeit ist die kombinierte Verabreichung dieser Substanzen entscheidend (Trabold 1993 PTA heute 7: 669-672).

Der Zusatz der Vitamine C und E, β -Carotin und Selen ist insbesondere bei Patienten mit geschwächter Immunkompetenz, Tumorkranken und proinflammatorischen Erkrankungen wichtig, da diese Erkrankungen vielfach mit einer verstärkten Radikalgenese einhergehen, insbesondere während der Strahlen- und Chemotherapie (M.R. Clemens et al. (1994): Einflüsse von Chemo- und Strahlenbelastung auf den Antioxidantienstatus. Vit. Min. Spur. 9: 76-81; MP. Look, E. Musch (1994): Lipid peroxides in the polychemotherapie of cancer patients. Pharmacology 40: 8-15; C. Sappéy et. al. (1994) Vitamin, trace element and peroxide status in HIV seropositive patients: asymptomatic patients present a severe beta-carotene deficiency, Clin. Chim. Acta 230: 35-42). Außerdem haben diese Patienten einen schlechten Versorgungsstatus mit Selen und Antioxidantien (D.A. Roe et. al. (1992): Effects of drugs on vitamin needs. Ann NY Acad. Sci 669: 156-164; K. Winnefeld et al. (1995): Der Selen- und Antioxidantienstatus bei verschiedenen Krankheitsbildern. Med. Klin. Suppl. 1:7-10).

WO 93/16 595 beschreibt eine flüssige Ernährungsmittelzusammensetzung für Trauma- oder chirurgische Patienten mit einer Kaloriendichte von etwa 1,2 bis 1,5 kcal/ml und einem Kalorien:Stickstoffverhältnis von etwa 112 : 1 bis 145 : 1. Ein Teil des Proteinsystems umfaßt teilweise verdautes Protein, wobei ein Energiegehalt von 1 bis 3 Energieprozent des Produktes auf L-Arginin zurückgeht. Das Fettsäurenmuster weist ein Verhältnis von Linolsäure zu α -Linolensäure im Bereich von 3,5: 1 bis 5,5: 1 auf.

Die EP 0 626 175 A2, EP 0 626 176 A2 und EP 0 626 177 A2 betreffen Präparate zur enteralen Ernährung, insbesondere zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunkompetenz, wobei das Präparat ein Sojaproteinhydrolysat mit einer speziellen Molekulargewichtsverteilung ist, die durch Größenausschlußchromatographie bestimmt wird. 30 bis 60 % der Teilchen haben eine Molekularmasse im Bereich von 1500 bis 5000 Dalton. Das Präparat enthält weiterhin eine Quelle von intaktem Protein. Das Fettsäurenmuster weist ein Verhältnis von ω -6-Fettsäuren zu ω -3-Fettsäuren von etwa 1,3 bis 2,5 : 1 auf.

Die EP 0 611 568 A1 beschreibt Präparate zur enteralen Ernährung, insbesondere von onkologischen Patienten, wobei die Präparate Fette und gegebenenfalls Kohlenhydrate und/oder Proteine sowie gegebenenfalls andere übliche Nährstoffe, Hilfsstoffe und Zusatzstoffe enthalten. Diese Präparate sind durch den hohen Fettgehalt und das spezielle Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu den ω -6-Fettsäuren charakterisiert. Die Fettkomponente der hier beschriebenen Präparate weist das folgende Fettsäurenmuster, angegeben in Gewichtsprozent, bezogen auf den Gesamtfettgehalt auf, wobei die Fettsäuren sowohl in freier Form als auch in Form von verträglichen Salzen und/oder Estern vorliegen können:

40

Ölsäure	30 - 55 Gew.-%
Linolsäure	3 - 20 Gew.-%
α -Linolensäure	0,5 - 8 Gew.-%
Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure zusammen	1 - 10 Gew.-% und
sonstige ω -3-Fettsäuren	0 - 0,5 Gew.-%.

50

wobei das Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu den ω -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 2,1 bis 1 : 3 liegt. In den hier beschriebenen Präparaten kann, bezogen auf das gesamte Präparat, der Fettgehalt 40 - 65 Energieprozent, der Proteingehalt 12 - 25 Energieprozent und der Kohlenhydratgehalt 20 - 45 Energieprozent ausmachen. Die Fettkomponente kann auch MCT enthalten.

55

In der WO 87/01589 wird ein Verfahren zur Behandlung von katabolischen Fehlfunktionen beschrieben, wobei die verabreichte Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge von Glutamin oder einem Analogon enthält.

In der EP 0 367 724 B1 werden immunstimulierende Zusammensetzungen beschrieben, die in einer Einheitsdosis enthalten: 3 bis 40 g Arginin oder eine äquivalente Menge eines Argininvorläufers oder Ornithin, 0,1 bis 4,0 g RNA oder eine äquivalente Menge einer anderen Nukleotidbasenquelle, 0,1 bis 20 g ω -3-polyungesättigte Fettsäuren und 0,1 bis

20 g ω -6-polyungesättigte Fettsäuren.

Die WO 91/09524 betrifft die Behandlung von Humanpatienten bezüglich der Immunantwort oder zur Reduktion der Schwere des Abbaus der Humanimmunreaktion durch Verabreichung von Arginin oder Ornitin oder einem funktionellen Analogon dieser Aminosäuren.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines verbesserten Präparates zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorpatienten, das diesen Indikationen besondere Aufmerksamkeit schenkt und dabei insbesondere die Verstoffwechselung verschiedener Fette und/oder Fettsäuren, deren Wirkung auf immunologische Vorgänge und/oder damit verbundene Prozesse und Krankheiten berücksichtigt. Darüber hinaus galt es, die Rolle von speziellen Aminosäuren im Stoffwechsel, insbesondere Glutamin, Arginin und Cystein sowie ebenfalls deren Wirkung auf immunologische Funktionen und damit verbundene Prozesse und Krankheiten sowie Stabilität bei oraler Gabe zu berücksichtigen.

Weiterhin bestand die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, die Verstoffwechselung von RNA-Hefen sowie deren Wirkung auf metabolische Vorgänge und die damit verbundenen Prozesse und Krankheiten zu berücksichtigen. Eine weitere Aufgabenstellung der vorliegenden Erfindung ergibt sich aus der funktionalen Bedeutung von Antioxidantien und Selen im Intermediär-Stoffwechsel sowie ebenfalls deren Wirkung auf immunologische Vorgänge und damit verbundene Prozesse und Krankheiten sowie deren Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Hauptaufgabe gelöst durch ein Präparat, insbesondere Flüssignahrung, zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorpatienten, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysate, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäurenmuster

- (a) einen MCT-Anteil von 30 - 70 %
- (b) ein Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
- (c) ein Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
- (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist, wobei die Eiweißkomponente 0,5 bis 3,0g Glutamin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung umfaßt.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung wird eine vollständig bilanzierte Sondennahrung, die zur ausschließlichen und ergänzenden enteralen und/oder oralen Ernährung bestimmt ist, zur Verfügung gestellt. Die Nährstoffzusammensetzung dieser Diät ist speziell auf den Bedarf von Patienten mit geschwächter Abwehrlage abgestimmt. Daher ist die Anwendung der erfindungsgemäßen Präparate vor allem im Rahmen der Ernährungstherapie von Tumor-, Aids- und Streßpatienten, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischem Entzündungsgeschehen, Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei Trauma und Verbrennungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Präparate weisen einen Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, insbesondere 25 Energieprozent auf, der optimale Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung der Immunkompetenz der Patienten bietet.

Der MCT-Anteil des Fettsäurenmusters beträgt erfindungsgemäß 30 bis 70 % und insbesondere 30 bis 50 %. Mittelkettige Fettsäuren haben gegenüber den langkettigen Fettsäuren eine deutlich geringere immunsuppressive Wirkung und sind daher als Energiesubstrat gut geeignet (W.A. Gogos et al. (1994), J.Am.Coll.Nutr. 13:40-44, Sedman et al. (1991) Br. J. Surg. 78:1396-1399). Geringe Mengen an MCT-Fettsäuren sind weniger geeignet, da sonst der immunologische Effekt nicht zum Tragen kommt. Höhere Mengen sind ebenfalls nicht geeignet, da bei einem Fettanteil von 20-30 Energieprozent der Bedarf an essentiellen Fettsäuren nicht gedeckt werden kann.

Der Gehalt an Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure in den erfindungsgemäßen Präparaten ist gegenüber im Handel erhältlichen Produkten Impact® oder Supportan® deutlich vermindert und entspricht lediglich 0,05 bis 1 g pro 100 ml entsprechend einer Tagesdosis von etwa 1 g.

Erfindungsgemäß wird das Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 7, vorzugsweise im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 5 eingestellt, um ein ausgewogenes Verhältnis der ω -3- zu den ω -6-Fettsäuren zu erhalten.

Neben dem Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren ist das Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu den ω -9-Fettsäuren erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung. Hierbei ist wesentlich, daß das Verhältnis von ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren im Bereich von 1 : 0,7 bis 1 : 1,4 eingestellt wird, da die ungesättigten Fettsäuren bei der Metabolisierung um das gleiche Enzymsystem konkurrieren. Damit diese Stoffwechselwege in gleicher Intensität ablaufen können, ist eine ausgewogene Zufuhr dieser Fettsäuren wichtig.

Auch das Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung und wird auf dem Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 1,5 eingestellt, da nur unter diesen Bedingungen das gewünschte ausgeglichene Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren und das Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren gewährleistet werden kann.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Präparat, bei dem das Fettsäurenmuster durch Mischung von MCT-Öl, Rüböl, Borretschöl, Nachtkerzenöl und/oder Fischöl eingestellt wird. Mit den genannten Ölen ist

es ohne weiteres möglich, die obengenannten Verhältnisse der verschiedenen Säuren untereinander einzustellen.

Dabei enthält das erfindungsgemäße Präparat 0,5 bis 3 g, insbesondere 0,7 bis 2g/100ml Glutamin. Der Glutamingehalt der erfindungsgemäßen Sondennahrungen ist auf die besonderen Bedürfnisse der genannten Zielgruppe abgestimmt. Für das erfindungsgemäße Präparat wird insbesondere ein Glutamin-angereichertes Proteinhydrolysat verwendet, das in dieser Formulierung auch während des Herstellungsverfahrens seine Stabilität erhält und aus dem keine toxischen Produkte hervorgehen. Der Glutamingehalt in den erfindungsgemäßen Präparaten entspricht einer Tagesdosis von durchschnittlich 16 g.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Glutamingehalt von 1 bis 3 g/100 ml. Bei höherer Dosierung besteht das Risiko einer Aminosäure-Imbalanz.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Präparat, insbesondere Flüssignahrung, zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Tumorkranken, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysat, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 60 Energieprozent umfaßt und einen Glutamingehalt von 0,5 bis 3 g/100 ml.

Bei Tumorkranken kann aus metabolischen Gesichtspunkten eine fettreiche Ernährung vorteilhaft sein, so daß eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Tumorkranken umfaßt, das Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysat, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser enthält, wobei das Präparat dadurch gekennzeichnet ist, daß der Fettgehalt insbesondere 40 bis 60 Energieprozent in Verbindung mit dem genannten Glutamingehalt beträgt.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Präparate Antioxidantien, ausgewählt aus Vitamin E, Vitamin C, β -Carotin und/oder Selen. Besonders bevorzugt ist es, die Substanzen in einer Dosierung mit metabolischer Wirkung einzusetzen, wobei gemäß der vorliegenden Erfindung die Mengengrenzen an den zur Zeit in Deutschland vorgegebenen maximal zulässigen Tagesmengen der Diätverordnung angesiedelt sind. Die bevorzugten Mindestmengen sind erforderlich, um die Wirkung zu entfalten.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es von besonderer Bedeutung, daß das Präparat keinen Zusatz von Arginin enthält. Auch in diesem Fall ist jedoch das Präparat nicht notwendigerweise Arginin-frei, da Arginin als Bestandteil von Proteinen und Proteinhydrolysaten vorkommt und somit bei Verwendung dieser Bestandteile ein inhärenter Argininanteil in dem Präparat enthalten ist. Dementsprechend ist eine Anreicherung mit Arginin nicht empfehlenswert. Dies entspricht auch dem Konsens der Panel Discussion "Arginin-Supplementation in der enteralen und parenteralen Ernährung, Facts and Fiction" anlässlich der Jahrestagung der DGEM und AKE im März 1994.

Zum Erhalt von purinfreier Sondennahrung ist es im Sinne der vorliegenden Erfindung bevorzugt, keine RNA-Hefen einzusetzen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Präparat vorzugsweise durch einen Cysteingehalt von 30 bis 400 mg/100 ml gekennzeichnet. Dieser Konzentrationsbereich kann einerseits einen therapeutischen Effekt auslösen, andererseits wird durch die Begrenzung von 400 mg/100 ml dem Risiko einer Aminosäure-Imbalanz vorgebeugt.

γ -Linolensäure ist eine Fettsäure der ω -6-Familie. Sie zeigt ein anderes immunologisches Wirkprofil als Linolsäure. Im Intermediärstoffwechsel wird γ -Linolensäure in Di-Homo- γ -Linolensäure metabolisiert, der Ausgangssubstanz von Prostaglandin E₁. Dieses Cyclooxygenaseprodukt zeigt im Vergleich zu PGE₂ eine deutlich geringere immunsuppressive Wirkung (Kinsella JE und Lokesh B (1990) Crit. Care Med. 18:94-113). Vor diesem Hintergrund lassen sich die positiven Effekte einer γ -Linolensäure-reichen Fettzufuhr auf das Immunsystem bei verschiedenen Patientengruppen, Patienten mit HIV-Infektion (Horrobin DF (1992), Prog. Lipid Res. 31:163-194), Tumorkranken (Falconer JS et al. (1993): Proc. Nutr. Soc. 52: 244A und van der Merwe CF et al. (1987): Br. J. Clin. Pract. 41:907-915) sowie Patienten mit proinflammatorischem Entzündungsgeschehen (Belch JJ et al. (1988): Annu. Rheum. Dis. 47:96-104, Hansen TM et al. (1983): Scand J. Rheumatol 12:85-88 und Horrobin DF (1992), Prog. Lipid Res. 31:163-194) erklären.

Gegenüber den im Handel erhältlichen Produkten Impact® oder Supportan® wurden den erfindungsgemäßen Präparaten insbesondere 0,07 g γ -Linolensäure/100 ml zugesetzt. Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung von Präparaten wie oben definiert zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischen Entzündungsgeschehen oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

Das nachfolgende Ausführungsbeispiel gibt eine geeignete Rezeptur beziehungsweise die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Präparats wieder.

Ausführungsbeispiel

Bilanzierte Diät für Heranwachsende und Erwachsene

Zusammensetzung

Angaben pro 100 ml

Wasser	77,00 ml
Maltodextrin	17,79 g
hydrolysiertes Milcheiweiß	4,52 g
hydrolysiertes Pflanzeneiweiß (Weizen)	3,62 g
Sojaballaststoff	1,78 g
pflanzliche Öle *)	1,61 g
MC1-Öl	1,48 g
Stärke	0,50 g
Emulgator: Lecithin	0,25 g
Natriumchlorid	0,23 g
di-Kaliumhydrogenphosphat	0,17 g
tri-Kaliumcitrat H ₂ O	0,14 g
Fischöl	0,13 g
tri-Natriumcitrat 2 H ₂ O	0,09 g
Magnesiumcarbonat	0,06 g
Calciumhydrogenphosphat	0,03 g
tri-Magnesiumcitrat wfr.(wasserfrei)	0,03 g
tri-Calciumcitrat 4 H ₂ O	0,01 g
Vitamin C	8,00 mg
Eisen-III-pyrophosphat	3,10 mg

*) Pflanzliche Öle:

Rübböl 1,184 g

Borretschöl 0,165 g

Nachtkerzenöl 0,259 g

Fortsetzung:

Bilanzierte Diät für Heranwachsende und Erwachsene

Zusammensetzung

Angaben pro 100 ml

Zinksulfat H ₂ O	2,74 mg
Vitamin E	1,60 mg
Nicotinsäureamid	1,47 mg
Calcium-Pantothenat	1,00 mg
Kupfersulfat 5 H ₂ O	0,99 mg
Mangan-III-chlorid 4 H ₂ O	0,96 mg
Natriumfluorid	0,35 mg
Vitamin B2	0,20 mg
Vitamin B6	0,20 mg
Vitamin B1	0,16 mg
β-Carotin	0,13 mg
Vitamin A	0,12 mg
Chrom-III-chlorid 6 H ₂ O	40,99 µg
Natriummolybdat 2 H ₂ O	32,80 µg
Natriumselenit 5 H ₂ O	22,20 µg
Kaliumiodid	20,90 µg
Folsäure	20,00 µg
Biotin	9,00 µg
Vitamin K1	5,33 µg
Vitamin D3	0,84 µg
Vitamin B12	0,60 µg

Typanalyse

Angaben pro 100 ml

Energie	kcal	133
Protein	g	6,67
Glutamin	g	1,07
Kohlenhydrate	g	18,33
Fett	g	3,70
MCT	g	1,48
Ölsäure	g	0,95
Linolsäure	g	0,69
Linolensäuren	g	0,21
alpha-Linolensäure	g	0,14
gamma-Linolensäure	g	0,07
EPA/DHA	g	0,07
Ballaststoffe	g	1,33
Wasser	ml	77,00
Osmolalität	mosm/kg	520
Osmolarität	mosm/l	400
Natrium	mg	146,60
Kalium	mg	226,60
Calcium	mg	66,70
Magnesium	mg	26,70
Phosphor	mg	66,60
Chlorid	mg	146,60
Eisen	mg	1,40

Fortsetzung Typanalyse

Angaben pro 100 ml

Zink	mg	1,000
Kupfer	mg	0,250
Iod	mg	0,016
Chrom	mg	0,008
Fluorid	mg	0,160
Mangan	mg	0,27
Molybdän	mg	0,013
Selen	mcg	6,660
Vitamine		
A	mg	0,120
D	mcg	0,840
E	mg	1,600
K	mcg	5,330
B1	mg	0,160
B2	mg	0,200
B6	mg	0,200
B12	mcg	0,600
C	mg	8,000
Niacin	mg	1,460
Folsäure	mg	0,020
Pantothensäure	mg	1,000
Biotin	mg	0,009
beta-Carotin	mg	0,13

Die im Ausführungsbeispiel genannte Zusammensetzung zeichnet sich insbesondere durch eine gute Verträglichkeit bei kritisch Kranken aus und ist bei Patienten mit starken Diarrhoen vorteilhaft, wie nachfolgende Kasuistik zeigt. Eine Patientin mit Schädel-Hirn-Trauma III. Grades mit posttraumatischem Hydrocephalus wurde zur postprimären Rehabilitation auf eine neurologische Schwerpunktstation verlegt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug das Körpergewicht der Patientin 45,3kg bei einer Körpergröße von 1,72. Die Patientin mußte enteral ernährt werden. Sie erhielt über die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) eine Ballaststoff- und MCT-haltige Sondenernährung. Wegen rezidivierender Bronchopneumonien wurde die Patientin für 16 Tage mit einem Antibiotikum therapiert. Nach einer Behandlungsdauer von 13 Tagen traten Diarrhoen, teilweise in Form von wäßrigen Stühlen auf. Auch nach Absetzen des Antibiotikums konnten die Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz nicht normalisiert werden. Einen Monat nach Absetzen des Antibiotikums wurden 3-4 wäßrige Stuhlgänge pro Tag verzeichnet. Diese Darmresorptionsstörung war mit einer Abnahme des Körpergewichts auf 43,8 kg verbunden. Die katabole Stoffwechsellage der Patientin spiegelte sich auch in den pathologischen Gesamteiweißwerten im Blutplasma (6,1 g/dl) wieder. In Stuhluntersuchungen wurden keine darmpathogene Keime nachgewiesen. Daher konnte eine bakteriell-induzierte Diarrhoe ausgeschlossen werden.

In Folge wurde die enterale Ernährung auf das im Ausführungsbeispiel genannte Präparat umgestellt. Bereits nach 9 Tagen wurde eine Normalisierung der Stuhlfrequenz und -konsistenz beobachtet. Nach 15 Tagen war die Verwendung der ursprünglich verwendeten Sondennahrung wieder möglich. Parallel hierzu zeigte sich bei der Patientin eine kontinuierliche Gewichtszunahme. Unter der Behandlung mit dem genannten Präparat konnte das Körpergewicht innerhalb von sieben Tagen um 1,8 kg gesteigert werden.

Patentansprüche

1. Präparat, insbesondere Flüssignahrung zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysate, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäurenmuster
 - (a) einen MCT-Anteil von 30 - 70 %
 - (b) ein Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
 - (c) ein Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
 - (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist, wobei die Eiweißkomponente 0,5 - 3,0 g Glutamin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung umfaßt.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Fettsäurenmuster ein Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 5 aufweist.
3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fettsäurenmuster durch Mischung von MCT-Öl, Rüböl, Borretschöl, Nachtkerzenöl und/oder Fischöl eingestellt wird.
4. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Eiweißkomponente 0,7 bis 2 g Glutamin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung umfaßt.
5. Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysate, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 60 Energieprozent und der Glutamingehalt 0,5 bis 3 g pro 100ml gebrauchsfertiger Lösung beträgt.
6. Präparat nach Anspruch 5, insbesondere für Tumorkranken, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 40 bis 60 Energieprozent beträgt.
7. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Glutamin in Form von glutaminreichen Proteinhydrolysaten vorliegt.
8. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es Vitamin E, Vitamin C, beta-Carotin und/oder Selen enthält.
9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 bis 5 mg Vitamin E pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung, insbesondere 1-3 mg enthält.
10. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 6 bis 30 mg Vitamin C pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung, insbesondere 6 bis 15 mg enthält.
11. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 0,1 bis 1 mg beta-Carotin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung enthält.
12. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 2 bis 15 μ g Selen pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung, insbesondere 4 bis 10 μ g enthält.
13. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es keinen Zusatz von Arginin enthält.
14. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es keine RNA-Hefen

enthält.

15. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Cysteingehalt von 30-400 mg pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung aufweist.
16. Verwendung von Präparaten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischem Entzündungsgeschehen und/oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 756 827 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
17.09.1997 Patentblatt 1997/38

(43) Veröffentlichungstag A2:
05.02.1997 Patentblatt 1997/06

(21) Anmeldenummer: 96112251.2

(22) Anmeldetag: 30.07.1996

(51) Int. Cl.⁶: **A23L 1/30**, A23L 1/305,
A61K 31/195, A61K 31/015,
A61K 31/20, A61K 31/23

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE DE ES FR GB IT NL

(30) Priorität: 03.08.1995 DE 19528461

(71) Anmelder: **B. BRAUN MELSUNGEN AG**
34212 Melsungen (DE)

(72) Erfinder:
• Windenband, Albrecht, Dipl.Oec.troph.
34212 Melsungen (DE)

• Pausch, Gudrun, Dipl.Hum.Biol.
34212 Melsungen (DE)
• Karsten, Simone, Dr.Oec.troph.
34286 Spangenberg (DE)

(74) Vertreter: Jönsson, Hans-Peter, Dr.Dipl.-Chem. et
al
Patentanwälte
von Kreisler Selting Werner
Postfach 10 22 41
50462 Köln (DE)

(54) Präparat zur Ernährung

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Präparat, insbesondere Flüssignahrung, zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß und/oder Eiweißhydrolysate, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäurenmuster

- (a) einen MCT-Anteil von 30 - 70 %
- (b) ein Verhältnis der ω -3-Fettsäuren zu ω -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
- (c) ein Verhältnis der ω -6-Fettsäuren zu ω -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
- (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist, wobei die Eiweißkomponente 0,5 - 3,0g Glutamin pro 100 ml gebrauchsfertiger Lösung umfaßt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung des obengenannten Präparats zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischen Entzündungsgeschehen und/oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

EP 0 756 827 A3

Printed by Rank Xerox (UK) Business Services
2,14 14/5 4



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 11 2251

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	WO 93 16595 A (ABBOT LABORATORIES) * Ansprüche 1,10,11,18,21-24; Tabellen 1,3 *	1-16	A23L1/30 A23L1/305 A61K31/195 A61K31/015 A61K31/20 A61K31/23
D,Y	EP 0 367 724 A (SANDOZ AG) * Seite 4, Zeile 10; Ansprüche 1,4,12; Beispiel 1 * * Seite 4, Zeile 37-39 *	1-16	
D,Y	WO 91 09524 A (MCGAW INC) * Beispiel 5 *	1-16	
D,A	PROCEEDINGS OF THE NUTRITION SOCIETY, Bd. 44, 1985, Seiten 221-229, XP000196513 BUDOWSKI P.; ET AL: "Alpha-linolenic acid as a regulator of the metabolism of arachidonic acid: dietary implications of the ratio, n-6:n-3 fatty acids"	1-16	
D,A	EP 0 611 568 A (FRESENIUS AG) * Anspruch 10; Beispiel 6 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
D,A	INFUSIONTHERAPIE, Bd. 14, Nr. 3 supplement, 1987, Seiten 20-28, XP002033120 WOLFRAM G.: "Essentielle Fettsäuren in der parenteralen Ernährung"	1	A23L A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 14. Juli 1997	Prüfer Caturla Vicente, V
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet V : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 (01.02.1994) (P/MC/D)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 August 2007 (09.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/088160 A1

(51) International Patent Classification:
A23L 1/29 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/050881

(22) International Filing Date: 30 January 2007 (30.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06101078.1 31 January 2006 (31.01.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NESTEC
S.A. [CH/CH]; Av. Nestlé 55, CH-1800 Vevey (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HASCHKE, Ferdi-
nand [AT/CH]; 240 Route St. Maurice, CH-1814 La Tour
De Peilz (CH). MAGLIOLA, Corinne Renée [FR/CH];
Chemin De Fantaisie 8, CH-1009 Pully (CH).

(74) Agent: DIXON, Sarah; Av. Nestlé 55, CH-1800 Vevey
(CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/088160 A1

(54) Title: NUTRITIONAL COMPOSITION FOR LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

(57) Abstract: A nutritional composition for very low birth weight infants which comprises 26.5 to 38 g/l of a source of hypoal-
lergenic hydrolysed whey protein with a degree of hydrolysis between 8 and 20, 37 to 46 g/l of a fat source of which 20 to 50%
is medium chain triglycerides and which has an n6:n3 ratio between 6 and 12 and 50 to 100 g/l of a carbohydrate source which
composition contains between 3.2 and 4.0 grams of protein per 100kcal.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/050881

International filing date (day/month/year)
30.01.2007

Priority date (day/month/year)
31.01.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A23L1/29

Applicant
NESTEC S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Inceisa, Levent

Telephone No. +31 70 340-3876



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/050881

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/050881

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-7,10,11
	No: Claims	8,9,12
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-7,10,11
	No: Claims	8,9,12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5411751
D2: US-A-5635199
D3: US-A-4216236
D4: EP-A-0756827
D5: EP-A-0764405

1. ARTICLE 33(2) PCT (NOVELTY)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8, 9 & 12 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses an infant formulation for premature infants and infants of low birthweight (col. 1 ln. 13-15). The composition comprises (per l) 12-30g protein (e.g. hydrolysed whey protein), 2,5-30 g fat (medium chain triglycerides (MCT)) and 6-9g carbohydrates (see col. 2 ln. 56 - col. 3 ln. 1) which results in about 2,4-9g protein per 100 kcal. It is assumed that the hydrolysed whey has a degree of hydrolysis within the range 8-20.

The subject-matter of claims 8, 9 and 12 is therefore not new over D1.

The subject-matter of claims 1-7, 10 & 11 is new in view of the documents D1-D5.

2. ARTICLE 33(3) PCT (INVENTIVE STEP)

2.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1.

The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that the amount of carbohydrates is higher than in claim 1, the fat component comprises only 20-40% of MCT and a certain ratio is defined for n6:n3 fatty acids.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as to provide a nutritional composition which meets the nutritional requirements of very low birth weight premature infants.

The solution proposed by the applicant can therefore be regarded as an alternative to D1.

Although an improved effect of the composition according to claim 1 compared with D1 cannot be acknowledged clearly, there is no hint for the skilled person to select these specific features.

The subject-matter of claims 1-7 is therefore considered to be inventive.

2.2 The subject-matter of claims 10 & 11 is not suggested in the documents D1-D5.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 1 contains an unusual parameter, namely a "degree of hydrolysis (DH)" which makes it difficult to compare the hydrolysed protein with the prior art.

COMPOSICION NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se proporciona una composición nutritiva para
lactantes con peso muy bajo al nacer, la cual comprende
26.5 a 38 g/l de una fuente de proteína de suero
hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre
8 y 20, 37 a 46 g/l de una fuente grasa de la cual 20 a 50%
10 son triglicéridos de cadena media y la cual tiene una
relación n6:n3 entre 6 y 12, y 50 a 100 g/l de una fuente
de carbohidratos, composición la cual contiene entre 3.2 y
4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

15

20

25

COMPOSICION NUTRITIVA PARA LACTANTES CON PESO BAJO AL NACER

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una composición
5 nutritiva para lactantes prematuros con peso muy bajo al
nacer y con un método para satisfacer los requerimientos de
nutrición de dichos lactantes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Para todos los lactantes se recomienda la leche
materna. No obstante, en algunos casos, particularmente en
casos de lactantes quienes nacen de manera prematura, la
alimentación de pecho puede ser inadecuada o ineficaz o
puede ser no aconsejable por razones médicas o incluso
15 puede ser imposible. Para estas situaciones se han
desarrollado fórmulas para lactantes.

Los lactantes prematuros son lactantes que nacen
antes de finalizar la trigésima séptima semana de embarazo.
Dichos lactantes generalmente muestran inmadurez funcional
20 la cual es más pronunciada cuanto mayor es el grado de
condición prematura. Esta inmadurez se manifiesta en sí
misma de numerosas maneras. Por ejemplo, los lactantes
prematuros probablemente tengan un tracto gastrointestinal
inmaduro, en particular respecto a la capacidad para
25 absorber nutrientes así como el desarrollo y eficacia de la

función de la barrera intestinal.

Se han propuesto diversas técnicas para mejorar la función de la barrera intestinal o la salud gastrointestinal en lactantes pretérmino. Por ejemplo, en el documento de E.U.A. 6132710, se administran cepas purificadas de *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus plantarum* a lactantes pretérmino para evitar daño causado por infección e inflamación al tejido de la mucosa, especialmente por administración nasogástrica para evitar daño al tejido gastrointestinal y reducir el riesgo de enterocolitis necrosante neonatal.

Además, los lactantes prematuros también adolecen de una capacidad limitada para metabolizar algunos aminoácidos tales como fenilalanina lo cual puede resultar en desequilibrios graves de aminoácidos si la ingestión de proteínas excede la capacidad de degradación. Por otra parte, la disponibilidad de un aminoácido esencial puede ser un factor limitante para la síntesis de proteínas y por lo tanto para el crecimiento. En realidad, en el lactante prematuro, algunos aminoácidos tales como tirosina y cisteína, los cuales no son esenciales para un lactante a término, se vuelven esenciales.

Los avances recientes en ciencias médicas han permitido que los lactantes que nacen más prematuramente tengan más probabilidades de supervivencia que antes.

Actualmente, el peso mínimo al nacer para que la supervivencia sea posible se considera que es entre 500 y 600 g. Dichos lactantes se enfrentan a problemas particulares relacionados con su bajo peso y su grado de inmadurez.

Si estos lactantes con peso muy bajo al nacer permanecen en el útero por un período normal de embarazo humano, además de obtener un desarrollo fisiológico normal al mismo tiempo tendrán un crecimiento rápido en talla. Sería deseable proporcionar nutrición para dichos lactantes adaptada para ayudarlos a obtener una velocidad de crecimiento similar a la que tendrían si se encontraran in utero. No obstante, la necesidad de evitar tensiones en la capacidad del metabolismo inmaduro y las funciones excretoras al sobrecargarlas vuelve de considerable importancia la selección de la calidad y cantidad de proteínas al diseñar fórmulas para lactantes para bebés con un peso muy bajo al nacer.

20

DESCRIPCION BREVE DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición nutritiva para lactantes con un peso muy bajo al nacer, la cual comprende 26 a 38 g/l de una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 30, 37 a 46 g/l de una fuente de grasa de la cual

20 a 50% son triglicéridos de cadena media y la cual tiene una relación n6:n3 entre 6 y 12 y 50 a 100 g/l de una fuente de carbohidratos, composición la cual contiene entre 3.2 y 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

5 La invención extiende al uso de una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 20 en una cantidad que corresponde a un contenido de proteína de 3.2 a 4.0 gramos de proteína por 100 kcal en la elaboración de una composición nutritiva
10 o un medicamento para promover el crecimiento en lactantes con un peso muy bajo al nacer.

La invención se extiende además a un método para promover el crecimiento en un lactante con un peso muy bajo al nacer, en necesidad del mismo al administrar al lactante
15 una cantidad terapéutica de una composición nutritiva que comprende una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 20 en una cantidad que corresponde a un contenido de proteína de 3.2 a 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En esta especificación, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Un "lactante con un peso muy bajo al nacer" o "un
25 lactante VLBW" significa un lactante con un peso al nacer

inferior a 1500 g.

El "grado de hidrólisis" (DH) significa el porcentaje de nitrógeno en forma de nitro a nitrógeno α -amino libre, en comparación con el nitrógeno total, medido por el método TNBS descrito por Adler-Nissen et al. en "Determination of the Degree of Hydrolysis of Food Protein Hydrolysates by Trinitrobenzenesulfonic acid" (J. Agric. Food Chem., 1979, vol. 27, no, 6, pp1256-1262). Es una medida del grado con el cual se ha hidrolizado una proteína.

El término "promover el crecimiento en un lactante VLBW" significa ayudar al lactante VLBW a alcanzar una tasa de crecimiento comparable a la mostrada por un feto de la misma edad gestacional in utero.

Todas las referencias a porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se indique de otra manera.

Las referencias al contenido de nutrientes específicos en gramos por litro se refieren a una composición nutritiva lista para consumo. En el caso de productos pulverizados, esto se refiere a un polvo constituido de acuerdo con las instrucciones.

La composición nutritiva de la invención comprende una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un DH entre 8 y 20, de manera más preferible entre 9 y 16. Un grado particularmente preferido

de hidrólisis es 14. La proteína de suero se puede hidrolizar de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente europea No. 322,589, cuyo contenido se incorpora en la presente
5 como referencia. Si la fracción de suero que se utiliza como el material inicial está sustancialmente libre de lactosa, se ha encontrado que la proteína presenta mucho menos bloqueo de lisina durante la hidrólisis y procesamiento térmico subsecuente. Esto permite que se
10 reduzca el grado de bloqueo de lisina desde aproximadamente 15% en peso de lisina total a menos de aproximadamente 10% en peso de lisina. Por ejemplo, aproximadamente 7% en peso de bloqueo de lisina lo cual mejora en gran medida la calidad nutritiva de la fuente de proteína.

15 La fuente de proteína de suero puede ser suero ácido, suero dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos. No obstante, de manera preferible, la fuente de proteína se basa en aislado de proteína de suero o suero dulce modificado. El suero dulce es un producto secundario
20 disponible fácilmente de elaboración de queso y con frecuencia se utiliza en la elaboración de fórmulas para lactantes que se basan en leche de vaca. No obstante, el suero dulce incluye un componente el cual es indeseablemente alto en concentración de treonina y con
25 poca concentración de triptofano, denominado caseíno-gluco-

macropéptido (CGMP). La separación de CGMP del suero dulce resulta en una proteína con un contenido de treonina más cercano al de la leche humana. Este suero dulce modificado se puede suplementar con aquellos aminoácidos con respecto
5 a los cuales presenta un contenido bajo (principalmente histidina y arginina). Un procedimiento para separar CGMP del suero dulce se describe en el documento EP 880902.

Si se utiliza suero dulce modificado o aislado de proteína de suero como la fuente de proteína,
10 preferiblemente se suplementa por arginina libre en una cantidad de 0.1 a 2% en peso de la proteína y/o histidina libre en una cantidad de 0.1 a 3% en peso de la proteína.

Un ejemplo de un perfil de aminoácido adecuado para una composición nutritiva de la presente invención se
15 proporciona en lo siguiente:

	Aminoácido (g/100 g de proteína)	Cantidad
	Isoleucina	5.1
	Leucina	12.1
	Lisina	9.1
20	Metionina	2.2
	Cistina	2.6
	Fenilalanina	3.7
	Tirosina	3.1
	Treonina	5.6
25	Triptófano	2.1

	Valina	5.2
	Arginina	3.5
	Histidina	3.6
	Alanina	5.0
5	Ácido aspártico	11.0
	Ácido glutámico	15.8
	Glicina	2.2
	Prolina	4.6
	Serina	4.8

10 La composición nutritiva de la presente invención contiene de 3.2 a 4.0 gramos de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica por 100 kcal, de manera más preferible de 3.4 a 3.7 g/100 kcal. Un contenido de proteína particularmente preferible es 3.6 g/100 kcal.

15 La composición nutritiva de la presente invención contiene de 37 a 46 g/l de una fuente grasa de la cual 20 a 50% son triglicéridos de cadena media. Preferiblemente, el contenido de grasa es de 39 a 43 g/l. Preferiblemente, el contenido de MCT está entre 25 y 45%. Los lípidos que
20 constituyen la fuente de grasa pueden ser adecuadamente grasa o una mezcla de grasa. Son particularmente adecuadas las grasas vegetales; por ejemplo aceite de soya, aceite de palma, aceite de coco, aceite de azafrán, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza y similares. El
25 aceite de coco fraccionado es una fuente adecuada de MCT.

No obstante, una diferencia mayor entre la grasa de leche humana y estos triglicéridos de origen vegetal es que la mayor parte de los triglicéridos de origen vegetal tiene residuos de ácido graso insaturado en la posición Sn2 5 mientras que el residuo encontrado más comúnmente en la posición Sn2 en triglicéridos de leche humana es el de ácido palmítico graso saturado. Se ha demostrado que los residuos de ácido graso se absorben mejor de la posición Sn2 y que esto es particularmente importante para la 10 absorción de ácido palmítico en lactantes pretérmino. Por lo tanto, es preferible incluir en la fuente de grasa de 5 a 20% en peso de un lípido estructurado en el cual los triglicéridos se han sometido a reesterificación enzimática o de otro tipo de manera tal que los residuos de ácido 15 palmítico estén presentes en su mayor parte en la posición Sn2. Un ejemplo de un lípido estructurado adecuado es el que se vende bajo el nombre comercial Betapol^{MR} por Lipid Nutrition, una subsidiaria de Loders Croklaan. Preferiblemente, por lo menos 40% de los residuos de ácido 20 palmítico en la fuente de grasa están en la posición Sn2, de manera más preferible entre 45 y 55%.

La relación n6:n3 de la fuente de grasa utilizada en la composición de la presente invención está entre 6 y 12, de manera más preferible entre 7 y 10. Una relación 25 n6:n3 particularmente preferida es 9:1. Si se desea, la

combinación de grasas se puede suplementar con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, preferiblemente aquellos aislados de biomasa de hongos y algas tal como los ácidos araquidónico y docosahexanoico vendidos por Martek
5 Inc bajo las marcas comerciales Arasco^{MR} y Dhasco^{MR}, respectivamente, hasta una cantidad total de 3% de la fuente de grasa. Preferiblemente, la relación de ácido araquidónico respecto a ácido docosahexanoico es de aproximadamente 2:1.

10 La composición nutritiva contiene 50 a 100 g/l, preferiblemente 70 a 90 g/l de una fuente de carbohidratos. Se puede utilizar cualquier carbohidrato adecuado, por ejemplo lactosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrinas y mezclas de los mismos. Se prefieren mezclas de maltosa y
15 maltodextrina, preferiblemente en el intervalo de 20% de lactosa:80% de maltodextrina hasta 60% de lactosa:40% de maltodextrina. Una mezcla particularmente preferida es 40% de lactosa:60% de maltodextrina.

Las vitaminas y minerales adecuados se pueden
20 incluir en la composición nutritiva en una cantidad para satisfacer los valores apropiados con atención particular al contenido de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, hierro, selenio, zinc, vitamina A y vitamina E. Por ejemplo, la composición puede contener, por 100 kcal, 50 a
25 70 mg de sodio (preferiblemente 55 a 65 mg), 120 a 150 mg

de potasio (preferiblemente 130 a 140 mg), 80 a 100 mg de cloruro (preferiblemente 90 a 100 mg), 130 a 170 mg de calcio (preferiblemente 140 a 160 mg), 80 a 105 mg de fósforo (preferiblemente 85 a 95 mg), 1.6 a 2.5 mg de
5 hierro (preferiblemente 1.7 a 2.0 mg), 2.0 a 6.0 μ g de selenio (preferiblemente 3.0 a 5.0 μ g), 1.1 a 1.6 mg de zinc (preferiblemente 1.4 a 1.6 mg), 800 a 1200 UI de vitamina A (preferiblemente 900 a 1100 UI) y 3 a 9 UI de vitamina E (preferiblemente 5 a 7 UI).

10 La composición nutritiva también puede contener nucleótidos en las siguientes cantidades, por 100 kcal: UMP 1.0-4.0 mg, CMP 1.5-5.5 mg AMP 0.3-1.5 mg y GMP 0.1-0.5 mg.

La composición nutritiva se puede preparar de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, se puede preparar
15 al unir por combinación la proteína de suero hidrolizada, la fuente de carbohidratos y la fuente de grasa en proporciones apropiadas. Si se utiliza, los emulsificantes se pueden incluir en este punto: Las vitaminas y minerales que se pueden agregar en este punto pero habitualmente se
20 agregan posteriormente para evitar degradación térmica. Se puede disolver cualquier vitamina lipofílica, emulsificantes y similares en la fuente de grasa antes de la combinación. Después se puede mezclar agua, preferiblemente agua la cual se ha sometido a ósmosis
25 inversa, en forma de una mezcla líquida. Convenientemente,

la temperatura del agua es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C para ayudar a la dispersión de los ingredientes. Se pueden utilizar licuantes disponibles comercialmente para formar la mezcla líquida. La mezcla
5 líquida después se homogeneiza; por ejemplo en dos etapas.

La mezcla líquida después se trata térmicamente para reducir las cargas bacterianas al calentar rápidamente la mezcla líquida a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C durante
10 aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 5 minutos, por ejemplo. Esto se puede llevar a cabo por inyección por vapor, tratamiento con autoclave o por intercambiador de calor; por ejemplo, un intercambiador de calor en placa.

Después, la mezcla líquida se puede enfriar hasta
15 aproximadamente 60°C a aproximadamente 85°C; por ejemplo mediante enfriamiento instantáneo. La mezcla líquida después se puede homogeneizar nuevamente, por ejemplo en dos etapas a aproximadamente 10 MPa hasta aproximadamente 30 MPa en la primera etapa y aproximadamente 2 MPa a
20 aproximadamente 10 MPa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada después se puede enfriar adicionalmente para agregar cualquier componente sensible al calor tales como vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se ajustan convenientemente en este
25 punto.

Si se desea producir una composición nutritiva pulverizada, la mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado tal como un secador por aspersión o un liofilizador y se convierte en un polvo. El
5 polvo debe tener un contenido de humedad en menos de aproximadamente 5% en peso.

Si se desea producir una composición líquida, la mezcla homogeneizada preferiblemente se llena asépticamente en recipientes adecuados por precalentamiento de la mezcla
10 homogeneizada (por ejemplo a aproximadamente 75 a 85°C) y después inyectar el vapor en la mezcla homogeneizada para incrementar la temperatura a aproximadamente 140 a 160°C; por ejemplo, a aproximadamente 150°C. La mezcla homogeneizada después se enfría, por ejemplo mediante
15 enfriamiento instantáneo, a una temperatura de aproximadamente 75 a 85°C. La mezcla después se puede homogeneizar nuevamente, se enfría adicionalmente a aproximadamente la temperatura ambiente y se suministra como relleno en los recipientes. Están disponibles
20 comercialmente los aparatos adecuados para llevar a cabo el llenado aséptico de esta naturaleza. La composición líquida puede estar en forma de una composición lista para ingerirse con un contenido de sólidos de aproximadamente 10 a aproximadamente 14% en peso o puede estar en forma de un
25 concentrado; habitualmente con un contenido de sólidos de

aproximadamente 20 a aproximadamente 26% en peso.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método para promover el crecimiento en un lactante VLBW en necesidad del mismo al administrar al lactante una cantidad
5 terapéutica de una composición nutritiva que comprende una fuente de proteína de suero hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 20 en una cantidad que corresponde al contenido de proteína de 3.2 a 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

10 Los requerimientos de proteína no están bien definidos en lactantes pretérmino. La American Academy of Pediatrics recomienda una ingestión de proteína de 2.9 a 3.3 g/100 kcal [AAPCON, 2003], mientras que The European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
15 recomienda una ingestión de 2.2-3.1 g/100 kcals [ESPGAN-CON, 1987a]. Además, las ingestiones de proteína en la dieta recomendada (RDPI) en relación a lactantes $\geq$ 26 semanas de gestación y $\geq$ 800 g y no menos maduro o lactantes menores cuyos requerimientos pueden ser mayores.
20 La RDPI también se basa en necesidades para el crecimiento normal pero no se realiza un suministro para un lactante para obtener una tasa de crecimiento comparable con aquella la cual se ha presentado en útero lo cual puede ser una consideración crítica en estos lactantes. En efecto, la
25 RDPI pueden subestimar sistemáticamente las necesidades

"verdaderas" de proteína en estos lactantes VLBW de alto riesgo.

La cantidad de la composición nutritiva que se va a administrar variará dependiendo del estado de maduración o crecimiento de lactante pero, suponiendo que es la única fuente de nutrición para el lactante, se puede suministrar ya sea según se requiera o, si el lactante es incapaz de controlar la ingesta misma, de acuerdo con las esperanzas de los expertos profesionales en el cuidado de la salud que están al cuidado de los lactantes VLBW.

La invención ahora se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Un ejemplo de una composición nutritiva de acuerdo con la presente invención es la siguiente:

Cal.densidad (kcal/100 ml)	80
g de proteína/100 kcal	3.6
Proteína	Proteína de suero hidrolizado
	hipoalergénico DH14
	1.4% (de proteína) libre de arginina
	1.9% (de proteína) libre de histidina

	g de grasa/100 kcal	5.2
	de lo cual:	
	MCT	40%
	aceite de palma interesterificado	11% (56% de ácido
5		palmítico en posición
		Sn2)
	ARA	0.6%
	DHA	0.3%
	n6:n3	8.2:1
10	ARA:DHA	2.1

g/de carbohidratos/100 kcal

Lactosa/maltodextrina 40/60

15 Electrolitos y minerales, por 100 kcal

	Na (mg)	64
	K (mg)	136
	Cl (mg)	95
	Ca (mg)	150
20	P (mg)	88
	Ca/P	1.7
	Mg (mg)	10
	Mn (µg)	7.0

25 Vitaminas y elementos en trazas por 100 kcal

	A (UI)	1000
	D (UI)	150
	E (UI)	6.0
	K1 (μ g)	8.0
5	C (mg)	30
	B1 (mg)	0.2
	B2 (mg)	0.3
	Niacina (mg)	4.0
	B6 (mg)	0.2
10	Ácido fólico (μ g)	70
	Ácido pantoténico (mg)	1.4
	B12 (μ g)	0.25
	Biotina (μ g)	5.0
	Colina (mg)	15
15	Inositol (mg)	6.5
	Taurina (mg)	8.0
	Carnitina (mg)	2.0
	Fe (mg)	1.8
	I (μ g)	35
20	Cu (mg)	0.15
	Zn (mg)	1.5
	Se (μ g)	4.0

Nucleótidos, por 100 kcal

25	UMP (mg)	3.0
----	----------	-----

CMP (mg)	4.6
AMP (mg)	0.5
GMP (mg)	0.3

5 **Ejemplo 2**

Este ejemplo comparó el efecto de una composición nutritiva de acuerdo con la presente invención utilizada como la únicamente fuente de nutrición para un grupo de lactantes pretérmino, comparado con el efecto de una
10 composición nutritiva control sobre la utilización de proteína, el estado metabólico y el crecimiento. Las composiciones de las fórmulas se proporcionan en la tabla siguiente:

15 TABLA 1. COMPOSICION DE FORMULAS DE ESTUDIO (/100 kcal)*

	Fórmula	Control	Experimental
	Densidad calórica (kcal/100 ml)	80	80
	Proteína	3.0	3.6
20	Calidad de la proteína	Proteína de suero hidrolizada	
	Grasa (g)	5.2	5.2
	MCT (%)	25	30
	Carbohidratos (g)	10.5	9.9
	Lactosa/maltodextrina	40/60	20/80

25

	Minerales		
	Sodio (mg)	55	64
	Potasio (mg)	120	136
5	cloruro (mg)	85	95
	calcio (mg)	131	131
	Fósforo (mg)	75	75
	Hierro (mg)	1.5	0
	Cobre (mg)	0.1	0.1
10	Zinc (mg)	1.2	1.2

Las fórmulas difieren principalmente con respecto al contenido de proteína (3.0 versus 3.6 g/100 kcal). Otras diferencias se anotaron en carbohidratos (10.5 versus 9.9 g), electrolitos (véase antes), vitamina A (350 versus 500 UI) y contenido de hierro (1.5 mg versus 0).

El estudio es de naturaleza prospectiva, doble ciego, aleatorizado y entrecruzado en donde cada lactante es alimentado con las dos fórmulas. La secuencia de alimentación con las fórmulas se predetermina de una manera aleatoria y equilibrada. Los lactantes se distribuyen aleatoriamente a la secuencia A y se les alimenta primero con la fórmula de proteína experimental, y en segundo lugar con la fórmula de proteína control. Los lactantes aleatorizados en la secuencia B se les alimenta primero con

la fórmula de proteína control y después con la fórmula de proteína experimental.

Se incluyen en el estudio lactantes de dos centros; la Special Care Baby Unit, Royal Victoria
5 Infirmary, Newcastle en Tyne, Reino Unido y Service
Universitaire de Neonatologie Liege, Lieja, Bélgica. El estudio se aprueba por el Ethics Committee local en cada sitio. Se obtiene consentimiento informado y por escrito de los padres/tutores.

10 Los lactantes pretérmino ($\leq$ 1500 g, gestación $\leq$ 32 semanas) se consideran elegibles en el estudio. Se determina la gestación utilizando las fechas maternas y ultrasonido intra uterino. Únicamente aquellos quienes son clínicamente estables y han establecido una ingestión
15 enteral completa ($\geq$ 130 mls/kg/d) se incluyen en el estudio. Los lactantes que requieren tratamiento con oxígeno se les considera elegibles pero se retiran si se necesita tratamiento con oxígeno cuando se realiza el primer balance de nutrientes. Los lactantes que reciben
20 diuréticos o esteroides no se incluyeron en el estudio.

Cuando se identifica un lactante susceptible de ser elegido, se realiza un contacto con el médico responsable. Después se establece contacto con los tutores, se les explica el estudio y se les proporciona un esquema
25 escrito. Después de que se obtiene consentimiento informado

escrito se incluye al lactante. Después se obtienen las investigaciones basales antropométricas y bioquímicas y el lactante se distribuye aleatoriamente en una de las dos secuencias del estudio.

5 Durante el primer balance los lactantes generalmente se les alimenta por infusión nasogástrica continua. Durante el segundo balance a los lactantes se les alimenta por infusión en bolo u oralmente según muestren apetito.

10 Cada secuencia se diseña para que dure una semana. Cuando una ingestión enteral de ≥ 135 ml/kg/d de la primera fórmula de estudio se tolera durante ≥ 48 horas se realiza antropometría, se extrae una muestra de sangre y se inicia el primer balance. Al final del primer balance se
15 repite la antropometría y se obtiene una segunda muestra de sangre. La fórmula del segundo estudio después se suministra y se repite el procedimiento. Cuando finaliza el segundo balance finaliza también el estudio.

 Durante el primer balance se mide la ingestión de
20 nutrientes de la fórmula de estudio diariamente y se mantiene a 135-150 ml/kg/d. Durante el segundo balance no siempre es posible dado que algunos lactantes son alimentados según presentan apetito. El peso corporal, la urea en suero, los electrolitos en suero, el pH en sangre y
25 el exceso de base se miden al inicio del estudio, al final

del primer balance y al final del segundo balance de recolección. Se miden las concentraciones de proteína de unión de retinol (RBP) y transferrina sérica al final de cada balance.

5 Las muestras de sangre se realizan cada mañana y se sincronizan para que coincida con el fin de cada ciclo de alimentación (alimentación continua) o inmediatamente después de la alimentación. El análisis de gases en sangre se realiza de inmediato. También se separa de inmediato el
10 plasma. Una alícuota se envía al laboratorio principal para determinación de electrolitos, nitrógeno de urea, proteína total y análisis de albúmina. La segunda alícuota se almacena a -30°C y se envía posteriormente para análisis de RBP y transferrina.

15 La antropometría se realiza como se ha descrito previamente [Cooke, 1988a]. Los electrolitos, nitrógenos de urea, proteína total y albúmina se analizan utilizando metodología de laboratorio sistemática. Se mide la transferrina por inmunoturbidimetría utilizando el equipo
20 de transferrina Tina-quant (Roche No. 1 931 628, Suiza) [Kreutzer, 1976; Lievens, 1994]. Se mide RBP por inmunoturbidimetría utilizando proteína de unión a retinol de conejo contra humano [Gulamali, 1985] con N Proteína Estándar SL (humana) utilizada como el calibrador (Dade
25 Behring, Alemania). Se realizan determinaciones utilizando

el analizador BM/Hitachi 917 (Roche, Suiza).

Se realizan recolecciones de balance de nutrientes como se ha descrito previamente [Cooke, 1988a]. Las botellas de fórmula se pesan antes y después de cada alimentación; se utilizan las diferencias en peso para
5 calcular la ingestión de cada fórmula. Las botellas también se suministran hasta su finalización; las diferencias en peso entre las botellas llenas y vacías se utiliza como una verificación adicional para la precisión de pesos
10 acumulativos entre alimentaciones. Las salpicaduras se recolectan en pañales previamente pesados colocados alrededor del lactante. Las diferencias en peso entre pañales limpios y "ensuciados" se utiliza para calcular las pérdidas.

15 Se recolectan orina y heces (niñas) y heces (niños) en un recipiente Pyrex colocado debajo de los lactantes. La orina en los niños se recolecta por medio de una bolsa de recolección de orina. La orina, las heces y las fórmulas se analizan para determinar el contenido de
20 nutrientes en el Samuel J Fomon Infant Nutrition Unit, University of Iowa, Iowa, EUA y el Services Universitaire de Neonatologie Liege, Lieja, Bélgica. El nitrógeno se determina por digestión micro-Kjeldahl seguido por un análisis de microdifusión modificado [Fomon, 1973].

25 El contenido de calcio, magnesio, hierro, cobre y

zinc se realiza por espectrometría de absorción atómica (Perkin-Elmer modelo 560). La grasa se determina por una modificación del método de Van de Kamer et al [Van de Kamer, 1949], el fósforo utilizando el método de fosfomolibdato como se describe por Leloir y Cardini [Leloir, 1957].

Se calcula el volumen de ingestión al dividir las diferencias en peso entre la gravedad específica de la fórmula. Se calcula la ingestión de nutrientes a partir del volumen suministrado y el contenido de la fórmula. Se calcula la excreción de heces a partir del peso y el contenido de las heces, la excreción de orina a partir del volumen y contenido de la orina. Se calcula la absorción al restar la salida de heces de la ingestión, retención al restar la excreción urinaria de la absorción.

Durante las recolecciones de balances, el cuidado de los lactantes en el estudio es suministrado por enfermeras responsables únicamente por el lactante en estudio. Estas enfermeras se entrenan especialmente en el cuidado del lactante pretérmino y en el desempeño de recolección de balance de nutrientes. El cuidado general de los lactantes está bajo la dirección de un médico responsable. Todos los procedimientos habituales de enfermería se realizan según se ha indicado.

La determinación del tamaño de muestras se

relaciona con la retención de nitrógeno y se basa en una desviación estándar de 20 mg/kg/d, una diferencia significativa de 30 mg/kg/d, energía = 0.80 y $\alpha = 0.05$. Se permite la variación de centro a centro y se calcula que 16
5 lactantes se requieren para completar el estudio.

Se analizan los datos en un avance de intención para rasgo utilizando ANOVA. Los resultados se consideran significativos a $p < 0.05$.

Se estudiaron dieciocho lactantes (9 niñas,
10 9 niños), la media ($\pm$ desviación estándar) de pesos al nacer y la edad gestacional son de 1226 ± 204 g y 29.5 ± 1.5 semanas. Ningún lactante recibió oxígeno suplementario o medicamentos durante el estudio. Nueve lactantes se les alimentó con la fórmula experimental y 9 lactantes con la
15 fórmula control primero.

Al entrar en el estudio, la edad posnatal ($18 \pm 8 < 25 \pm 9$ d; $p < 0.05$) pero no la edad corregida (229 ± 5 versus 229 ± 6 d), el peso corporal (1473 ± 262 versus 1470 ± 197 g), la longitud corona-talón (40 ± 2.7 versus 40 ± 1.7 cm) y la circunferencia occipitofrontal (29 ± 2.2 versus 29 ± 1.6 cm) difieren entre lactantes alimentados con la fórmula experimental y aquellos alimentados primero con la fórmula control.
20

Se realizaron treinta y seis balances en 18
25 lactantes. La absorción y retención de nitrógeno es una

función lineal de la ingesta (figura 1). La ingesta ($743 \pm 71 > 604 \pm 35$ mg/kg/d, $p < 0.001$), absorción ($624 \pm 84 > 500 \pm 49$, $p < 0.001$) y retención ($514 \pm 85 > 426 \pm 45$, $p < 0.001$) son mayores con la fórmula de proteína experimental.

- 5 No se detectaron diferencias en el porcentaje de absorción (83 ± 6 versus ± 6) o porcentaje de retención (71 ± 6 versus 70 ± 6) entre las fórmulas.

Los resultados del balance remanente se presentan en la Tabla 2 a continuación. La ingestión de grasa es
10 similar pero la excreción fecal es menor, mientras que la absorción es mayor con la fórmula experimental ($p < 0.05$). Aunque se detectaron diferencias menores en la ingestión de magnesio y zinc no se observaron diferencias en el balance de calcio, fósforo, magnesio o zinc entre fórmulas. No
15 obstante, la ingestión de cobre y la absorción son mayores con la fórmula control ($p < 0.05$).

No se detectaron diferencias en la edad posnatal cuando se extrajeron las muestras de sangre (33 ± 10 versus 31 ± 7 d para las fórmulas experimental y control). Ningún
20 lactante desarrolló uremia (urea ≥ 7.0 mmoles) o acidosis metabólica (deficiencia en base ≥ -8.0) [Schwartz, 1979] pero la urea en suero es mayor con la fórmula experimental ($3.5 \pm 1.3 > 2.1 \pm 0.8$ mmoles, $p < 0.001$). No se observaron diferencias en el pH sanguíneo (7.38 ± 0.04 versus $7.37 \pm$
25 0.04), o exceso de base (-1.2 ± 1.7 versus $-1.4 \pm$

2.1 mmoles/l) entre las fórmulas.

No se detectaron diferencias en creatinina (44 ± 5 versus 46 ± 12), proteína total (44 ± 3 versus 45 ± 3 g/l), albúmina (31 ± 3 versus 31 ± 3 g/l) o transferrina (20 ± 3 versus 21 ± 4) pero RBP es mayor con la fórmula experimental ($12.4 \pm 3.3 > 11.0 \pm 2.6$; $p < 0.05$). La ganancia en peso también es mayor (diferencias medidas = 11 ± 12 g/d; $p < 0.05$), un efecto el cual es más marcado en niños que en niñas (figura 2).

10 Las recomendaciones de consenso sobre las ingestiones de proteína para lactantes que pesen < 100 g al nacer son ~ 3.0 g/100 kcals. No obstante, estas recomendaciones suponen un incremento de tejido para crecimiento de ~ 2.3 g/kg/d. Datos recientes sugieren que
15 los requerimientos de tejido son más cercanos a 2.5 g/kg/d. Suponiendo que las pérdidas de proteína obligatoria en la orina y piel [Snyderman, 1969] son de 1.0 g/kg/d y una tasa de absorción por fracciones de 90% entonces los requerimientos pueden ser más cercanos a 3.6 g/100 kcals.

20

25

	Fórmula	Ingesta	Absorción	% de Absorción	Retención	% de retención
5	Grasa	3.6 g	6.6 ± 0.6	5.1 ± 0.8	77 ± 9	
	(g/kg/d)	3.0 g	6.6 ± 0.4	4.8 ± 0.7*	73 ± 11*	
10	Calcio	3.6 g	181 ± 17	85 ± 32	46 ± 17	83 ± 32
	(mg/kg/d)	3.0 g	181 ± 12	82 ± 36	45 ± 19	81 ± 35
15	Fósforo	3.6 g	101 ± 10	88 ± 10	87 ± 5.2	71 ± 13
	(mg/kg/d)	3.0 g	103 ± 6	91 ± 7.1	89 ± 4.2	66 ± 11
20	Magnesio	3.6 g	12.6 ± 1.2	6.0 ± 2.1	48 ± 15	5.6 ± 2.0
	(mg/kg/d)	3.0 g	11.1 ± 0.8*	5.3 ± 1.7	48 ± 15	5.0 ± 1.8
	Zinc	3.6 g	1819 ± 175	574 ± 358	31 ± 18	556 ± 354
	(µg/kg/d)	3.0 g	1964 ± 137*	563 ± 361	28 ± 18	544 ± 370
	Cobre	3.6 g	166 ± 16	43 ± 49	25 ± 29	
	(µg/kg/d)	3.0 g	205 ± 18*	83 ± 41*	40 ± 19*	

Las recomendaciones actuales se relacionan con las necesidades para el crecimiento normal pero se requiere tiempo para establecer la RDPI en un lactante pretérmino

inestable enfermo. Por lo tanto, los lactantes acumulan una deficiencia de nutrientes, cuanto más inmaduro sea el lactante mayor es la deficiencia. En este estudio, la deficiencia media de proteína al iniciar el estudio es
5 ~ 10 g/kg incrementado adicionalmente los requerimientos en estos lactantes de alto riesgo.

En este estudio, dado que la ingesta de proteínas aumentó de 3.4 a 5.2 g/kg/d igual sucedió con la absorción y retención. Ningún lactante se volvió urémico o desarrolló
10 acidosis metabólica y no se detectaron diferencias en el estado ácido-base entre las fórmulas experimental y control. Al mismo tiempo, el crecimiento es mejor lo que sugiere que la fórmula experimental satisface mejor las necesidades en estos lactantes en alto riesgo.

15 Los hallazgos en este estudio son importantes. Existe preocupación acerca de los efectos adversos potenciales de concentraciones más altas de ingestión de proteínas en la dieta. Las recomendaciones recientes han sugerido un límite superior de 4 a 4.5 g/kg/d. Los datos de
20 este estudio muestran que una ingesta de hasta 5.2 g/kg/d de proteína no sólo es bien tolerada sino también se relaciona con un mejor crecimiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutritiva para lactantes con un peso muy bajo al nacer (VLBW) que comprende 26 a 38 g/l de una fuente de proteína de suero hidrolizada 5 hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 30, 37 a 46 g/l de una fuente de grasa de la cual 20 a 50% son triglicéridos de cadena media y la cual tiene una relación n6:n3 entre 6 y 12 y 50 a 100 g/l de una fuente de carbohidratos, composición la cual contiene entre 3.2 y 10 4.0 gramos de proteína por 100 kcal.

2. La composición como se describe en la reivindicación 1, en donde el grado de hidrólisis está entre 9 y 16.

3. La composición como se describe en la 15 reivindicación 1 ó 2, en donde la fuente de proteína de suero es suero dulce del cual se ha separado el caseíno-gluco-macropéptido o el aislado de proteína de suero.

4. La composición como se describe en la 20 reivindicación 3, la cual incluye adicionalmente arginina libre en una cantidad de 0.1 a 2.0% en peso de proteína y/o histidina libre en una cantidad de 0.1 a 3% en peso de proteína.

5. La composición como se describe en cualquier de reivindicación precedente, la cual comprende de 3.4 a 25 3.7 gramos de proteína por 100 kcal.

6. La composición como se describe en cualquier reivindicación precedente, en donde la fuente de grasa comprende de 25 a 45% de triglicéridos de cadena media.

7. La composición como se describe en cualquier
5 reivindicación precedente, en donde la fuente de grasa comprende de 5 a 20% de un lípido estructurado en el cual por lo menos 50% de los residuos de ácido palmítico contenidos en el lípido estructurado son esterificados en la posición Sn2.

10 8. El uso de una fuente de proteína de suero hidrolizada hipoalergénica con un grado de hidrólisis entre 8 y 20 en una cantidad que corresponde a un contenido de proteína de 3.2 a 4.0 gramos de proteína por 100 kcal en la elaboración de una composición nutritiva o medicamento para
15 promover el crecimiento en lactantes VLBW.

9. El uso como se describe en la reivindicación 8, en donde el grado de hidrólisis está entre 9 y 16.

10. El uso como se describe en la reivindicación 8 ó 9, en donde la fuente de proteína de suero es suero
20 dulce del cual se ha separado el caseíno-gluco-macropéptido o el aislado de proteína de suero.

11. El uso como se describe en la reivindicación 10, en donde la composición incluye adicionalmente arginina libre en una cantidad de 0.1 a 2%
25 en peso de proteína y/o histidina libre en una cantidad de

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4.17(iv): Nombre (APELLIDO, primer nombre)	en relación con esta solicitud internacional NESTEC S.A. tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		un traspaso de HASCHKE, Ferdinand a NESTEC S.A., fechado 01 de Agosto de 1995 (01.08.1995)
VIII-2-1 (iv)		un traspaso de MAGLIOLA, Corinne Renée a NESTEC S.A., fechado 29 de Octubre de 1957 (29.10.1957)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NESTEC S.A. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from HASCHKE, Ferdinand to NESTEC S.A., dated 01 August 1995 (01.08.1995)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MAGLIOLA, Corinne Renée to NESTEC S.A., dated 29 October 1957 (29.10.1957)



No. 08-079123- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 15:57:56 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

cio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 53
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Folcar Naceno
 Firma Responsable

Fecha 30-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

89

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NESTEC S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	08 79123
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/050881
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

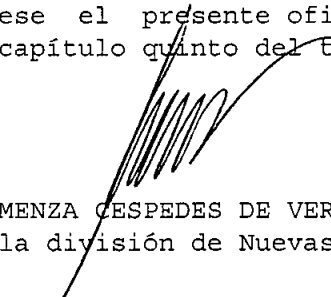
11585

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
jfernand