



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 481**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/29** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

**A23L 1/305** (2006.01)

**A61K 35/74** (2006.01)

**A61K 31/202** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740058 .5**

96 Fecha de presentación : **18.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1638414**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54

Título: **Fórmula para recién nacidos o fórmula de continuación.**

30

Prioridad: **23.06.2003 EP 03014056**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.10.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.10.2009**

73

Titular/es: **Nestec S.A.**  
**avenue Nestlé 55**  
**1800 Vevey, CH**

72

Inventor/es: **Secretin, Marie-Cristine**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 326 481 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Fórmula para recién nacidos o fórmula de continuación.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva e inventiva composición nutritiva pensada para los recién nacidos y/o niños pequeños, así como también se refiere a un método para reforzar las defensas inmunológicas naturales, y a un método para promover el desarrollo mental saludable de los recién nacidos o niños pequeños, alimentándolos total o parcialmente con la fórmula antes mencionada.

**Antecedentes de la inversión**

La composición de la leche humana sirve como valiosa referencia para la mejora de la fórmula infantil. Sin embargo, la leche humana contiene células vivas, hormonas, enzimas activas, inmunoglobulinas y componentes con estructuras moleculares únicas que no pueden ser copiadas en la fórmula para recién nacidos. A diferencia de la leche humana, la fórmula para recién nacidos debe permanecer estable al almacenamiento hasta los treinta y seis (36) meses. Estas diferencias fundamentales entre la leche humana y la fórmula infantil obliga a menudo a introducir diferencias en la composición para lograr un efecto clínico similar.

El estudio de los componentes de la leche humana ha estimulado a muchos investigadores a descubrir cuáles constituyentes pueden ser añadidos a una fórmula infantil mejorada. Un mayor conocimiento de la composición de la leche humana proporciona la oportunidad de diseñar fórmulas infantiles de composición más próxima a la leche humana. Sin embargo resulta cada vez más evidente que la fórmula infantil no podrá nunca reproducir exactamente la leche humana. Muchos constituyentes de la leche humana son bioactivos y a causa de sinergias entre estos componentes hay pocos motivos para creer que el mismo componente tendría la misma bioactividad en la fórmula infantil. La probabilidad de esta posibilidad disminuye además cuando se considera el impacto del tratamiento térmico para la esterilización y un almacenamiento a largo plazo de la fórmula.

La composición de la leche humana difiere apreciablemente de la de otras especies y debe prestarse mucha atención a los diversos componentes. Varios investigadores han informado sobre el contenido en nucleótidos de la leche humana. Numerosas publicaciones han descrito también la posibilidad de emplear varios lípidos, mezclas de aceites o grasas, en un producto alimenticio para recién nacidos humanos.

Existe la necesidad de nuevas fórmulas, que proporcionen a los recién nacidos o a los niños pequeños una contri-bución alimenticia, con una combinación única de alimentos protectores, que aseguren especialmente el crecimiento y modelos metabólicos similares a los niños amamantados por la madre, consiguiendo así un resultado similar a las características de salud de la última infancia y la edad adulta.

La patente EP 231904 describe una nueva mezcla de grasas rica en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como por ejemplo el ARA y el DHA, y el empleo de dichas mezclas grasas en la preparación de fórmulas infantiles. La patente US nº 5374657 describe el empleo de ciertos microorganismos para producir ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tales como el ARA y el DHA, y la incorporación de dichos aceites microbianos LC-PUFA en fórmulas infantiles. La solicitud de patente US nº 2003/0017192 describe un procedimiento para la producción de composiciones alimenticias listas para el uso, para un almacenamiento dilatado, como por ejemplo fórmulas infantiles que contienen probióticos. La patente EP 904784 describe composiciones alimenticias que comprenden un mínimo de tres cepas probióticas diferentes con la intención de proporcionar una protección contra la infección patogénica a lo largo del tracto gastrointestinal obviando así la necesidad de identificar los microorganismos responsables de la infección. Kankaanpää *et al.*, discuten la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el crecimiento y la adhesión de ciertos lactobacilos y advierten que el crecimiento y adhesión del probiótico *Lactobacillus GG* se inhibió a concentraciones de PUFA entre 10 y 40 µg/ml (Kankaanpää, Salminen, Isolauri y Lee "The influence of polyunsaturated fatty acids on probiotics growth and adhesion" ("Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el crecimiento y adhesión de probióticos")), *FEMS Microbiology Letters* 194 (2001) 149-153).

**55 Resumen de la invención**

La presente invención se refiere por lo tanto a fórmulas pensadas tanto para recién nacidos como para niños pequeños. La fórmula de la invención comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de hidratos de carbono y un probiótico, en donde la fuente de lípidos incluye el ARA y el DHA, y en donde el contenido en DHA está entre 0,2 y 0,5% de los ácidos grasos totales de la fuente de lípidos.

La invención proporciona además un método para reforzar las defensas inmunológicas naturales de un recién nacido o de un niño pequeño que consiste en la alimentación total o parcial del recién nacido o del niño, con dicha fórmula.

**Descripción detallada de la invención**

En la presente especificación, se da una definición a las siguientes palabras, la cual debe ser tenida en cuenta para la lectura e interpretación de la descripción, ejemplos y reivindicaciones.

5

Recién nacido: de acuerdo con la Comisión Directiva 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2(a), el término “recién nacido” se aplica a niños de edad inferior a los 12 meses. Esta definición se adopta en la presente especificación.

10

Niños pequeños: de acuerdo con la Comisión Directiva 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (b), el término “niños pequeños” se aplica a niños de edad entre 1 y 3 años. Esta definición se adopta en la presente especificación.

15

Fórmulas infantiles: de acuerdo con la Comisión Directiva 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (c), el término “fórmula infantil” se aplica a alimentos destinados a un empleo alimenticio particular por recién nacidos durante los primeros cuatro a seis meses de vida, y satisfaciendo por sí mismos las exigencias alimenticias de esta categoría de personas. Esta definición se adopta en la presente especificación. Debe entenderse que los recién nacidos pueden ser alimentados solamente con fórmulas infantiles o que la fórmula infantil puede emplearse por el recién nacido como complemento de la leche humana. El término es sinónimo de la expresión ampliamente empleada de “fórmula de arranque”.

20

25

Fórmulas de continuación: de acuerdo con la Comisión Directiva 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (d), el término “fórmulas de continuación” significa alimentos pensados para uso alimenticio particular para recién nacidos de una edad superior a los cuatro meses y que constituyen el elemento líquido principal en una dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas. Esta definición es adoptada en la presente especificación.

30

Probiótico: de acuerdo con el documento Probiotics in Man and Animals (“Probióticos en el hombre y animales”), J. Appl Bacteriol. 66: 365-378, un probiótico se define como un suplemento alimenticio microbiano vivo, el cual produce efectos beneficiosos en el animal anfitrión, mejorando su equilibrio microbiano intestinal.

35

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una fórmula alimenticia para recién nacidos (incluyendo una composición de partida) o niños pequeños. Como ya se ha mencionado, es un objeto de la invención, el proporcionar una combinación única de nutrientes protectores que aseguran la mejora de las defensas naturales en comparación con recién nacidos y niños alimentados con biberón.

40

La leche humana contiene ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA), por lo cual la alimentación con el pecho de la madre proporciona LC-PUFAs preformados a los recién nacidos. El contenido en DHA de la leche humana varía considerablemente dentro de las poblaciones y está fuertemente influenciada por la dieta materna. En general, el contenido en DHA de la leche de las madres que consumen dietas occidentales, oscila del 0,1 al 0,4%, con una media del 0,25%, mientras que en las madres que consumen dietas no occidentales, el contenido en DHA de la leche, es mayor, oscilando del 0,1 al 1,4%, con una media del 0,6%. Sin embargo cantidades del 0,2 al 0,3 por ciento se aceptan en general como representativas. El contenido en ARA de la leche humana está menos influenciado por la dieta que el DHA. En general, el contenido en ARA de la leche humana de las madres que consumen dietas occidentales, oscila del 0,2 al 0,7%, con una media del 0,45%, mientras que en las madres que consumen dietas no occidentales, el contenido en ARA oscila del 0,4 al 1,2%, con una media del 0,6%. Tanto los niveles de DHA como de ARA están influenciados por la duración de la lactancia y tienden a disminuir desde el calostro hasta la leche transicional y la leche madura.

50

Dado que existe una competición entre los ácidos grasos de los grupos n-3 y n-6, respecto a la longitud y la desaturación, así como también respecto a la incorporación en fosfolípidos y conversión a eicosanoides, nosotros hemos equilibrado la grasa en las fórmulas de recién nacidos con respecto a los ácidos grasos n-6 y n-3. La suplementación de la fórmula para recién nacidos solamente con el ácido alfa-linolénico como una fuente de ácidos grasos n-3, incluso en el equilibrio recomendado con ácido linoleico, no soporta el estatus del DHA equivalente al de los recién nacidos amamantados por sus madres. En efecto, numerosos estudios han demostrado altos niveles de DHA en los grupos circulantes de lípidos: fosfolípidos en plasma, lípidos de las células rojas de la sangre, fosfolípidos de las células rojas de la sangre, fosfatidiletanolamina de las células rojas de la sangre en los recién nacidos alimentados con leche materna, si se compara con los recién nacidos alimentados con la fórmula. El estatus del ácido araquidónico en la mayoría de los casos no se ve afectado, y es similar al de los recién nacidos alimentados con leche materna. Numerosos estudios han demostrado que es posible lograr niveles de DHA en los diferentes grupos de sangre de recién nacidos alimentados con la fórmula, similares o incluso mayores que los de los recién nacidos amamantados por la madre, suplementando la fórmula con DHA.

60

65

Las fórmulas de acuerdo con la invención, comprenden por lo tanto, DHA. Altas cantidades de DHA solo, o el empleo de fuentes de DHA que proporcionan altos niveles de EPA, un ácido graso precursor del DHA, pueden sin embargo conducir a la disminución del estatus araquidónico. Así, el DHA en las fórmulas de acuerdo con la presente invención está proporcionado de preferencia por un aceite de pescado bajo en EPA, a un nivel que se ha demostrado que logra niveles de DHA en los diferentes grupos de sangre de recién nacidos alimentados con la fórmula, similares

## ES 2 326 481 T3

a los recién nacidos amamantados por la madre. El contenido en DHA está entre el 0,2 y el 0,5% de los ácidos grasos totales en la fuente de lípidos.

5 El ARA está ampliamente distribuido en todas las membranas celulares; es el LC-PUFA más importante en la mayoría de tejidos periféricos (por ejemplo, corazón, hígado) y está presente en grandes cantidades en el tejido nervioso. Es también el precursor de sustancias biológicas conocidas colectivamente como eicosanoides: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, los cuales juegan un papel en la inmuno regulación en procesos inflamatorios y la contracción muscular. El ácido araquidónico es considerado como importante para el crecimiento óptimo, puesto que se ha encontrado una importante correlación entre los niveles de ácido araquidónico en plasma y el crecimiento del cuerpo del recién nacido. Así, la fuente de lípidos de la fórmula de la presente invención incluye también una fuente de ARA, la cual puede ser también una fuente fúngica como por ejemplo la *Mortierella Alpina*. El ratio ARA:DHA es de preferencia entre 0,8: 1 y 1,2: 1, con particular preferencia 1:1.

15 En contraste con el ARA, el DHA representa solamente un pequeño porcentaje de contenido de ácido graso en la mayoría de tejidos, a excepción de los tejidos neuronales, como por ejemplo la retina y el cerebro. En la retina, está concentrado en las membranas especializadas del fotorreceptor fuera de los segmentos que son estructuras dinámicas cuyos componentes se renuevan diariamente, y representa hasta el 50% de los ácidos grasos de los fosfolípidos principales. Los animales con bajos niveles de DHA en la retina presentan electroretinogramas anormales. En el cerebro, la cantidad total de DHA aumenta drásticamente durante el repentino crecimiento del cerebro, tanto a causa del crecimiento del cerebro en tamaño (de 100 g al principio del tercer trimestre del embarazo, a aproximadamente 1100 g a los 18 meses después del nacimiento), como también a causa de un aumento en el contenido relativo de DHA, el cual ha sido calculado que aumenta aproximadamente 35 mg por semana desde el principio del último trimestre de embarazo hasta el final del primer año de vida.

25 De preferencia, el resto de grasas en la fuente de lípidos de acuerdo con la invención, se seleccionan cuidadosamente como se describe a continuación. La grasa proporciona aproximadamente la mitad de la energía diaria y constituye el mayor almacén de energía en el cuerpo de los recién nacidos y niños pequeños. En la actualidad existe un interés creciente en la calidad del suministro de lípidos de la dieta durante la infancia, como un determinante importante del crecimiento, desarrollo visual y neurológico, y de la salud a largo plazo. Así, la selección del suministro diario de lípidos durante la temprana edad se considera que es de gran importancia.

30 A causa del pequeño tamaño de su estómago y su limitada tolerancia a los alimentos hipertónicos, los recién nacidos requieren una fuente concentrada de energía. De los 3 nutrientes que suministran la energía, la grasa proporciona 9 kcal por gramo, es decir, más de dos veces la energía presente en los hidratos de carbono o proteínas. La mayoría de expertos recomiendan que la grasa de una fórmula para recién nacidos y de continuación, debe suministrar del 30% al 55% del total de la energía. De preferencia, las grasas empleadas en las fórmulas de la invención son predominantemente grasas vegetales. Sin embargo el suero de leche y la leche desnatada contienen de forma natural, trazas de grasa de la leche, y de esta forma, un muy pequeño porcentaje de grasa de la leche está probablemente presente.

40 La composición de los ácidos grasos de la dieta determina la composición de los ácidos grasos de todos los tejidos incluyendo los tejidos de almacenamiento. La mezcla de grasas empleadas en las fórmulas de la invención tiene por lo tanto de preferencia una composición en ácidos grasos totales tan próxima como sea posible al de la leche humana, con el fin de asegurar una plasticidad similar de la membrana y la misma movilización de la energía en caso de una mayor necesidad. Así, la mezcla de grasa preferida suministra los ácidos grasos esenciales (ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico), así como también cantidades adecuadas de ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico y ácido mirístico.

50 Como se ha mencionado previamente, las fórmulas de acuerdo con la invención, comprenden por lo menos un probiótico, con el fin de ofrecer a todos los recién nacidos, cualquiera que sea la modalidad de suministro o su entorno higiénico, las ventajas de una protección de la flora intestinal.

Los probióticos preferidos son aquellos que son seguros en un todo, son cultivos que producen L(+) ácido láctico, y tienen productos con una vida de almacenamiento aceptable para los productos como por ejemplo las fórmulas infantiles y de continuación, a las cuales se exige que se mantengan estables y efectivas hasta 36 meses. Ejemplos de probióticos preferidos son:

- 55 *Bifidobacterium lactis*, en un principio vendido por Christian Hansen;
- Streptococcus thermophilus*, proporcionado con el nombre de TH4 por Chr. Hansen, Dinamarca;
- 60 *Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG (ATCC 53103) proporcionado por Valio Oy, Finlandia;
- Bifidobacterium longum* BB536 proporcionado por Morinaga Milk Industry Co. Ltd, Japón.

65 Los probióticos de acuerdo con el presente aspecto de la invención, están presentes de preferencia en una cantidad de  $10^6$  a  $10^9$  cfu/gramos de producto seco, de preferencia, de  $10^6$  a  $10^8$  cfu/g, e incluso con más preferencia  $2 \cdot 10^7$  cfu/gramos de producto seco.

## ES 2 326 481 T3

La composición de acuerdo con la presente invención comprende por lo menos una cepa probiótica, pero pueden emplearse también combinaciones de diferentes cepas, particularmente en las fórmulas "de continuación". Si se emplea una combinación de este tipo, se incluirá de preferencia por lo menos una *Bifidobacteria* y por lo menos un *Lactobacillus*. Una combinación particularmente preferida es la de la *Bifidobacterium longum* BB536 y el *Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG.

La proteína de la dieta proporciona los aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de las proteínas y el crecimiento y la calidad de la proteína es tan importante como la cantidad de la proteína. Hasta hace poco, se pensaba que con el fin de suministrar los suficientes aminoácidos esenciales, las fórmulas basadas en la leche de vaca necesitaban un contenido en proteína significativamente más alto que el de la leche humana de referencia. El contenido en proteína de las fórmulas regulares adaptadas al suero de la leche oscila entre 2,1 y 2,6 g por 100 kcal, mientras que el contenido de la leche humana oscila de 1,4 a 1,8 g por 100 kcal. La ingesta de un exceso de proteínas puede inducir un estrés metabólico sobre los órganos del recién nacido que todavía no se han desarrollado completamente. Siguiendo las recomendaciones pediátricas de disminuir la densidad proteínica de las fórmulas infantiles, se ha informado de pruebas clínicas en las fórmulas alimenticias infantiles que contienen densidades proteínicas entre 1,6 y 2,0 g/100 kcal. Sin embargo estas tentativas de disminuir el contenido de proteína en una fórmula empleando fuentes de proteína de leche de vaca tradicional, o mezclando las fracciones habitualmente disponibles de caseína y suero de leche, aunque demostraban que el principio era concebible, fallaban en reproducir todos los índices del metabolismo de la proteína de la leche humana o en asegurar el satisfactorio crecimiento de los recién nacidos. Por ejemplo, los resultados han demostrado una diferencia global en el modelo de los aminoácidos del plasma con el de los recién nacidos amamantados por la madre, niveles bajos de triptófano en plasma, niveles elevados de treonina en plasma, retraso en el crecimiento, y una ingesta de energía más alta sugiriendo una deposición aumentada de grasa la cual puede ser responsable de la obesidad en la vida posterior.

La fracción de proteína de la leche de vaca es una mezcla de varias proteínas, las cuales tienen todas un distinto perfil de aminoácidos. La caseino-glico-macropéptido (CGMP) es una proteína que se ha encontrado en esta fracción. Proviene de la kappa-caseína que se divide mediante escisión proteolítica en 2/3 de para-kappa-caseína, una fracción insoluble que permanece en la fracción de caseína, y 1/3 de CGMP, una fracción soluble que se encuentra en la fracción del suero de la leche. Un proceso de fraccionamiento original de las proteínas del suero de la leche ha sido desarrollado y está explicado en la patente EP 880902; este procedimiento permite la eliminación de prácticamente todo el CGMP (una fracción rica en treonina y pobre en triptófano), de suero de leche bovina, aumentando con ello la proporción de alfa-lactalbúmina (una fracción muy rica en triptófano). Mediante la combinación de esta fracción de suero de leche dulce de vaca modificado (MSW) con leche desnatada, y con la adición de una pequeña cantidad de L-histidina y L-arginina (con el fin de alcanzar las cantidades mínimas de estos aminoácidos requeridos por la normativa de la EC), la fuente de proteínas de la fórmula de acuerdo con la invención tiene un perfil de aminoácidos más próximo al de la leche humana, caracterizado en particular por niveles comparables de triptófano y treonina, permitiendo la adaptación de este contenido de proteínas al de la leche humana.

El valor alimenticio de esta mezcla de proteínas ha sido medido en las ratas. Los resultados muestran (ver tabla 1) que esta formulación tiene un Ratio de Eficiencia de Proteínas (PER), una digestibilidad del nitrógeno, un Valor Biológico (BV), y una Utilización Neta de Proteínas (NPU) comparable a las fórmulas estándar adaptadas al suero de la leche.

TABLA 1

Parámetros nutricionales	Caseína	Fórmula estándar adaptada al suero de la leche	Formulación de la invención
PER	1,36	2,49	2,70
PER relativo (caseína = 100%)	100,0	182,8	198,3
Digestibilidad (%)	96,7	92,8	91,4
BV	0,88	0,96	0,96
NPU (%)	85,4	88,8	87,5

Además, las ratas alimentadas con la fórmula de acuerdo con la invención, mostraron niveles significativamente más bajos de treonina en plasma y niveles más altos de triptófano en plasma, comparados con las ratas alimentadas con la fórmula estándar adaptada al suero de la leche.

El contenido en proteína de la fórmula de acuerdo con lo presente invención tiene de preferencia no más de 2 g/100 kcal, con más preferencia, menos de 1,85, con la mayor preferencia entre 1,8 y 1,85 g/100 kcal. Este nivel está en línea con datos recientes dictaminando los requisitos en proteína durante la vida temprana, lo cual ha demostrado que las recomendaciones para la ingesta óptima de proteína son menores de lo que se había informado en el pasado.

## ES 2 326 481 T3

Para asegurar la síntesis óptima de proteínas, y por lo tanto el crecimiento óptimo, los aminoácidos esenciales y semiesenciales (es decir esenciales durante solamente la infancia), necesitan ser suministrados en las mismas cantidades que en la leche humana. Las fórmulas de acuerdo con la invención están de preferencia o bien enriquecidas con suero de leche (ratio caseína/suero de leche ajustado aproximadamente a 40/60) o, con más preferencia, suero de leche predominante (ajustar el ratio caseína/suero de leche, de preferencia a 30/70 o incluso más, como por ejemplo 20/80). Un perfil de aminoácidos preferido para la fórmula de acuerdo con la invención es comparable al de la leche humana (ver tabla 2).

TABLA 2

Aminoácido (g/16 gN)	Leche humana			Invención (valores representativos)
	Media	Valor más bajo	Valor más alto	
Isoleucina*	6,4	5,7	6,8	5,8
Leucina*	11,5	11,0	11,9	11,9
Lisina*	7,9	7,4	8,4	10,0
Metionina*	1,7	1,3	2,1	2,5
Cistina**	2,3	1,7	2,9	2,4
Fenilalanina*	4,6	4,2	5,1	4,6
Tirosina**	4,7	3,3	6,3	4,0
Treonina*	5,6	5,3	6,6	5,4
Triptófano*	2,3	1,8	2,6	2,1
Valina*	6,8	5,9	8,0	5,9
Arginina**	4,2	3,5	4,9	4,5
Histidina**	2,8	2,4	3,8	2,5
Alanina	4,8	4,5	5,3	5,1
Acido aspártico	10,4	10,1	10,8	11,1
Acido glutámico	19,6	17,6	22,7	19,7
Glicina	3,2	2,8	3,6	2,7
Prolina	10,2	8,9	11,2	7,8
Serina	5,6	5,0	5,9	5,3
Todos los valores corregidos al 40% de NH <sub>3</sub> * aminoácidos esenciales    ** aminoácidos semiesenciales				

## ES 2 326 481 T3

Las proteínas pueden estar intactas o parcialmente hidrolizadas mediante un proceso como está descrito en la patente europea n° 322589.

5 De preferencia, la única fuente de hidratos de carbono de la composición de acuerdo con la presente invención es la lactosa. Los hidratos de carbono constituyen una importante fuente de energía en la dieta del recién nacido. La lactosa es el hidrato de carbono natural en la leche humana. La mayor parte de recién nacidos con buena salud pueden digerir la lactosa adecuadamente. Además, la lactosa está asociada con la acidez de las heces y el desarrollo de una microflora preponderante en bifidobacterias y lactobacilos, en el intestino largo similar al de los bebés amamantados por la madre. Se piensa que es importante la supresión del crecimiento de las bacterias no deseadas en el intestino largo. Además la lactosa se ha demostrado que potencia la absorción y retención del calcio y probablemente de otros minerales. En un estudio reciente, se ha demostrado que la absorción del calcio es un 10% mayor en la fórmula que contiene lactosa comparada con la misma fórmula en la cual la lactosa ha sido sustituida por polímeros de glucosa.

15 Las fórmulas de acuerdo con la invención pueden también suministrar nutrientes semiesenciales, los cuales pueden ser necesarios en condiciones particulares (por ejemplo, la taurina, los nucleótidos, la carnitina, el selenio).

20 La taurina es un aminoácido libre, el cual no se utiliza en la construcción de moléculas de proteína. Se ha demostrado que está implicado en muchas funciones fisiológicas, por ejemplo como factor trófico en el desarrollo del sistema nervioso central, manteniendo la integridad estructural de la membrana, la homeostasis reguladora del calcio, como un osmolito, un neuromodulador, y un neurotransmisor. También se conjuga con los ácidos biliares para formar sales biliares (esenciales para la formación de micelas y absorción de las grasas).

25 Los nucleótidos son compuestos de nitrógeno no proteínicos, que contienen tres componentes característicos: una base nitrogenada, un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y uno o más grupos fosfato. El contenido total de nucleótidos en la leche humana representa del 2 al 5% del nitrógeno no proteínico. La leche de vaca contiene más bajas concentraciones de nucleótidos que la leche humana, y su perfil de nucleótidos difiere marcadamente del de la leche humana. La adición de nucleótidos en la presente fórmula infantil sigue el modelo fisiológico de los niveles de nucleótidos en la leche humana, con una predominancia de las pirimidinas, fácilmente metabolizadas, sobre las purinas que son menos deseables: la adición de nucleótidos a la fórmula infantil es segura. Los niveles de adición están dentro del margen permitido por la European Union Scientific Committee for Food and the European Directive ("Comité Científico de la Unión Europea para Alimentos y la Directiva Europea").

30 La carnitina es un particular compuesto nitrogenado, que pertenece al grupo de los factores alimenticios conocidos como nutrientes tipo vitaminas. Juega un papel crucial en el suministro de energía de los tejidos durante la vida fetal y en el período neonatal facilitando el transporte de los ácidos grasos de cadena larga dentro de las mitocondrias en donde tiene lugar la beta-oxidación. Los ácidos grasos son en efecto no aptos para pasar en forma libre a través de la pared mitocondrial; la transferencia dentro de la mitocondria está regida mediante por lo menos, tres sistemas enzimáticos, a saber carnitina-palmitoilo transferasas I y II y carnitina-translocasa, en los cuales participa la carnitina. Así, la carnitina es necesaria para la correcta oxidación de los lípidos y la deficiencia de carnitina o una ingesta baja en carnitina puede conducir a una deficiente utilización de las grasas y un metabolismo alterado de los lípidos. La carnitina tiene también un papel en otros procesos metabólicos, como por ejemplo la cetogénesis, la lipólisis, y el mantenimiento de la termogénesis y el metabolismo del nitrógeno. Además, la carnitina se ha demostrado que mejora la utilización de los triglicéridos de cadena media en los recién nacidos. Los recién nacidos tienen unas reservas de carnitina relativamente bajas, y una muy baja actividad de la enzima que cataliza el último paso de la síntesis de la carnitina. De esta forma, los recién nacidos corren particularmente el riesgo de ser carnitino-deficientes en ausencia de un adecuado suministro de carnitina exógena. La carnitina se añade de preferencia a las fórmulas infantiles con el fin de alcanzar un nivel próximo al de la leche humana.

35 Las fórmulas de acuerdo con la invención pueden estar en forma de polvo o como un líquido listo para beber. En el caso de una fórmula en polvo, puede emplearse como guía la siguiente tabla de alimentación (tabla 4). Sin embargo las cantidades pueden cambiarse de acuerdo con el criterio médico. La introducción de una fórmula infantil debe efectuarse bajo supervisión médica. La reconstitución estándar de las fórmulas de acuerdo con la invención es del 12,9%, es decir, 12,9 g de polvo por 90 ml de agua, lo cual da una densidad calórica de 67 kcal/100 ml.

55

60

65

TABLA 4

Edad del recién nacido	Cantidad por comida		Número de comidas por día	
	Agua previamente hervida (ml)	Número de cucharadas medidas	Fórmula	Otros
1ª y 2ª semanas	90	3	6	---
3ª y 4ª semanas	120	4	5	---
2º mes	150	5	5	---
3º y 4º meses	180	6	5	---
5º y 6º meses	210	7	5	---
a partir del 7º mes en adelante	210	7	4 - 3	1-2

En el caso de un líquido listo para beber debe tenerse especial cuidado de asegurar que el probiótico no entre en contacto accidentalmente con el líquido. De preferencia el probiótico se almacena en forma de polvo separado del líquido, y se incorpora y homogeneiza en el líquido justo antes del consumo, por ejemplo hasta dos horas antes del consumo.

La presente invención se refiere también a un método para el reforzamiento natural de las defensas inmunológicas de un recién nacido o de un niño pequeño, que consiste en alimentar completa o parcialmente al recién nacido o al niño con una fórmula de acuerdo con la invención.

La mucosa intestinal es un lugar importante para el sistema inmunológico y la microflora gastrointestinal juega un papel dominante en el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Este sistema inmunológico altamente organizado consiste en folículos linfoides que pueden estar aislados o bien agrupados en manchas de Peyer presentes en la parte profunda de la mucosa y de la sub mucosa del intestino delgado. El GALT tiene la capacidad de discriminar entre microorganismos patógenos a los cuales responde dinámicamente, y el vasto conjunto de antígenos dietéticos y flora microbiana comensal a los cuales permanece tolerante. Los probióticos interactúan con el sistema inmunológico a muchos niveles, incluyendo la producción de citocinas, proliferación de células mononucleares, fagocitosis de macrófagos y muerte, modulación de la autoinmunidad, e inmunidad a los patógenos bacterianos y protozoarios.

Estas propiedades inmunológicas pueden ser específicas de la cepa. El *Bifidobacterium lactis* se ha demostrado que tiene una positiva influencia sobre la inmunidad de la mucosa; en sujetos adultos, el *B. lactis* potencia la estimulación de fagocitosis de los linfocitos de la sangre periférica mientras que en recién nacidos, el *B. Lactis* potencia la secreción de IgA fecal, inmunoglobulinas que juegan un papel importante en la eliminación de patógenos.

De manera más importante, esta estimulación inmunológica da por resultado un claro beneficio para la salud, es decir, la reducción del riesgo de diarreas en recién nacidos con alto riesgo de contaminación en el ambiente hospitalario y en las condiciones más habituales de los centros de cuidado diario. Una tendencia similar se encontró recientemente en un estudio comparativo de una fórmula de arranque de suero de leche hidrolizado con diferentes niveles de proteína y adición de *B. lactis*. Los títulos de IgA de la saliva, específica del rota virus, son un buen indicador de las infecciones por rota virus. Mientras que no se detectan en los recién nacidos sanos, están aumentados en cambio en los recién nacidos infectados. Los recién nacidos y niños alimentados con una fórmula enriquecida con *B. Lactis*, tienen menos a menudo un aumento en los títulos anti-rotavirus de la saliva, cuando se exponen a un ambiente contaminado, apoyando la hipótesis de que un suplemento con *B. lactis* protege contra la infección por rotavirus.

La inflamación (caracterizada habitualmente por rojez, hinchazón, calor y dolor) es una respuesta inmediata normal del cuerpo a la infección. Forma parte del sistema normal inmunológico innato. Una reacción inmunológica demasiado fuerte puede conducir de esta forma a una reacción inflamatoria excesiva. La alergia es también el resultado de una reacción inmunológica exacerbada debido al reconocimiento inapropiado y a la respuesta a los antígenos. Una estimulación apropiada del sistema inmunológico debería ser por lo tanto el resultado de una inmunidad adecuada protectora de la mucosa sin una excesiva inflamación y el desarrollo sistémico de una tolerancia oral.

En el recién nacido, el modelo de respuesta inmunológica se inclina hacia el tipo Th-2 de respuesta, conduciendo a reacciones alérgicas, y que evolucionan durante la maduración postnatal hacia una respuesta Th-1/Th-2 equilibrada.

La flora intestinal contrarresta la actividad Th-2 y afecta el desarrollo de muchos otros parámetros inmunológicos. Existen diferencias en la composición de la flora intestinal entre recién nacidos que desarrollan alergia y recién nacidos sanos: los recién nacidos con dermatitis atópica son colonizados menos frecuentemente por bifidobacterias si se comparan con recién nacidos sanos. Los probióticos se consideran por lo tanto como potenciales moduladores de las reacciones alérgicas. Sin embargo, de manera similar a la protección inmunológica, esta actividad es específica de la cepa. Las propiedades antiinflamatorias del *B. lactis* se han demostrado en primer lugar en modelos *in vitro* de cultivos celulares y se han confirmado en recién nacidos altamente sensibilizados que no reaccionaban a la alimentación con una fórmula para recién nacidos fuertemente hidrolizada. En dichos recién nacidos, el *B. Lactis* disminuye los síntomas de la dermatitis atópica. Además, la suplementación con *B. lactis* previene el aumento del número de bacteroides y *E. coli* durante el período de infancia, y altos números de bacteroides y *E. coli*, se asocian con la extensión de una sensibilización atópica en recién nacidos con eczema atópico.

La llamada “hipótesis de la higiene”, sugiere que el aumento en la enfermedad alérgica puede ser debida a una falta de estimulación del sistema inmunológico a la exposición microbiana, lo que da por resultado una prolongación del modelo neonatal inmaduro de la respuesta inmunológica bien dentro de los primeros años de vida. Puesto que el modelo de respuesta asociado con el primer encuentro con un antígeno está probablemente para ser programado dentro de la memoria inmunológica a largo plazo, una exposición inocua en la vida temprana como la realizada por probióticos seleccionados como por ejemplo el *B. lactis*, puede además contribuir a un estatus de salud óptima más tarde en la vida.

La cantidad y calidad de los lípidos de la dieta y su metabolismo son de la mayor importancia para el crecimiento, composición del cuerpo, desarrollo y salud a largo plazo de los niños, tanto en la salud como en la enfermedad. Los lípidos son la mayor fuente de energía en la niñez temprana, y suministran las vitaminas esenciales solubles en lípidos y ácidos grasos poliinsaturados que se requieren en cantidades relativamente altas durante el crecimiento temprano. Los lípidos afectan la composición de las estructuras membranosas y modulan las funciones de la membrana así como también el desarrollo funcional del sistema nervioso central. Algunos LC-PUFAs sirven como precursores para los mediadores de lípidos bioactivos, incluyendo las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, los cuales son poderosos reguladores de numerosas funciones celulares tales como la agregación de los trombocitos, reacciones inflamatorias y funciones inmunológicas.

La composición de los ácidos grasos de las células inflamatorias e inmunológicas, es sensible a los cambios de acuerdo con la composición de los ácidos grasos de la dieta. En particular, la proporción de los diferentes tipos de PUFAs en estas células cambia fácilmente, y esto proporciona un nexo entre la ingesta dietética de PUFA, la inflamación y la inmunidad. El PUFA n-6, ARA, es el precursor de las prostaglandinas, leucotrienos y compuestos afines, los cuales juegan importantes papeles en la inflamación y en la regulación de la inmunidad. Entre otros compuestos, los lípidos, especialmente los ácidos grasos n-3 poliinsaturados demostraron influir la respuesta inmunológica. El aceite de pescado contiene los PUFAs n-3, EPA y DHA. La alimentación con aceite de pescado da como resultado una parcial substitución del ARA en las membranas celulares por el EPA. Esto conduce a una producción disminuida de mediadores derivados del ARA. Además el EPA es un substrato para la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, y aumenta los mediadores que a menudo tienen diferentes acciones o potencias biológicas que las formadas a partir del ARA. Los estudios con animales han demostrado que el aceite de pescado dietético da como resultado una función alterada de los linfocitos y la supresión de la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos. La suplementación de la dieta de voluntarios humanos sanos con el PUFA n-3 derivado del aceite de pescado, da por resultado una disminución de la quimotaxis de monocitos y neutrófilos, y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias.

La ciclooxigenasa y la lipoxigenasa catalizan la síntesis de los eicosanoides a partir de los precursores de los LCPUFA (ARA, EPA). Los eicosanoides son derivados de los PUFA C-20, los cuales incluyen las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos. Entre sus efectos biológicos más frecuentes, tales como las funciones celulares inmunológicas, están implicados en la normal regulación de la secreción gástrica y la motilidad gástrica así como también en la defensa de la mucosa gástrica. Los ácidos grasos n-3, influyen los procesos de activación de las células inflamatorias a partir de la transducción de la señal a la expresión de la proteína incluso implicando efectos a nivel genómico. Los mecanismos mediados por los ácidos grasos n-3 disminuyen la expresión de moléculas de adhesión inducida por citocinas, con lo cual se reducen las interacciones inflamatorias leucocito-endotelio, y la síntesis de mediadores lípidos modificados, influenciando así la migración transendotelial de los leucocitos y el tráfico de leucocitos en general. Incluso el repertorio metabólico de células inmunocompetentes específicas tales como la liberación o proliferación de citocinas es modificado por los ácidos grasos n-3.

Los PUFAs tienen implicaciones en la función de las células T para los recién nacidos. La supervivencia del recién nacido depende de la capacidad de la respuesta eficaz y apropiada a los desafíos del medio ambiente. Los recién nacidos nacen con un grado de inmadurez inmunológica que les convierte en susceptibles a la infección y a las respuestas anormales en la dieta (alergias). La función de los linfocitos T está pobremente desarrollada en el nacimiento. La reducida capacidad de los recién nacidos para responder a los mitógenos puede ser el resultado del bajo número de células T, CD45RO+ (cebado memoria/antígeno), o su limitada capacidad para producir citocinas, particularmente el interferón- $\gamma$ , y las interleucinas IL-4 y IL-10. Han habido muchos cambios importantes en la optimización de sustitutos de la leche de la madre para recién nacidos; sin embargo, pocos han sido dirigidos a reemplazar factores de la leche de la madre que reporten beneficios inmunológicos.

Comparada con la forma estándar, la alimentación con una fórmula que contiene DHA y ARA aumenta la proporción de células maduras de antígeno (CD45RO+)CD4+, aumenta la producción de IL-10, y reduce la producción de IL-2 a niveles no diferentes de los recién nacidos alimentados con leche humana.

Después de la mucosa oral, el epitelio intestinal y su tejido linfoide asociado al intestino, son los principales objetivos de los componentes de la dieta.

Las membranas del plasma de muchos tipos de células contienen dominios enriquecidos en lípidos específicos (ácidos grasos saturados, esfingolípidos) y colesterol, llamados balsas lípidas. Estas sirven como sitios de entrada para varios sucesos señal mediados por un receptor, mediante la estabilización de las interacciones receptor/quinasa, lo cual sugiere una implicación en la iniciación de las cascadas de señalización. El reticulado de los receptores de superficie en células hematopoyéticas, da como resultado el enriquecimiento de estos receptores a lo largo de las balsas lípidas con otras moléculas señalizadas corriente abajo. Una posible explicación de cómo la señal es transducida a través de la membrana plasmática ha surgido del concepto de balsas lípidas. A partir del estudio de las respuestas celulares en la membrana plasmática la cual enriquece miembros de la familia Src, tirosina quinasa, las balsas lípidas pueden funcionar como centros de transducción de la señal mediante la formación de parches. Bajo condiciones fisiológicas, estos elementos se sinergian para transducir satisfactoriamente, una señal a la membrana plasmática.

En los linfocitos T, el receptor del antígeno de las células clave T (TCR), que señala las moléculas asociadas con balsas lípidas, señala la rotura de la asociación con balsas lípidas de ciertos de estos TCR rescindidos. El propio TCR se asocia con balsas lípidas, y la reticulación del TCR ocasiona la agregación de las proteínas asociadas a las balsas lípidas. Además, la agregación de las balsas lípidas promueve la fosforilación de la tirosina y el reclutamiento de proteínas de señalización, pero excluye la tirosina fosfatasa CD45. Así, se ha sugerido que es importante el control apropiado de las interacciones de la proteína en células hematopoyéticas, y la agregación de balsas lípidas siguiendo la ligación del receptor puede ser un mecanismo general para la promoción inmunológica de la señalización celular. Aunque no deseamos unirnos a ninguna teoría, creemos que las balsas lípidas, ricas en ácidos grasos saturados, están influenciadas por los LC-PUFAs de la dieta, lo cual explica parte de sus efectos biológicos sobre la función inmunológica.

Ha sido demostrado un claro efecto de los LC-PUFAs o sus precursores sobre las funciones tales como la inmunidad sistémica o el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, aunque la mayoría de ellos han sido dados sobre humanos o animales adultos.

Los LC-PUFAs de la dieta son absorbidos e incorporados a las membranas de los enterocitos. Al parecer modulan la respuesta inflamatoria local y promueven la recuperación intestinal después del estrés. Por lo tanto, los LC-PUFAs de la dieta, mejoran la recuperación del intestino delgado, por ejemplo, en individuos que previamente han sido mal alimentados. Los posibles mecanismos por los cuales los LC-PUFAs pueden afectar la cascada inflamatoria son múltiples. Sin embargo, el papel de los LC-PUFAs en la modulación específica de la inflamación del intestino permanece sin aclarar.

Varios informes sugieren la regulación ascendente de la función barrera no específica, mediante los productos de los PUFAs. Así, los eicosanoides, particularmente los derivados del ARA, afectarían la secreción intestinal la secreción de la mucosa y la densidad del surfactante en el mucus, la síntesis de fosfolípidos, y proporcionarían la citoprotección de la mucosa del GI. Se ha sugerido también que las glicosiltransferasas intestinales se modifican mediante el índice de insaturación global de los ácidos grasos de la dieta, mientras que la expresión de la ocludina (principal componente del complejo de unión hermética), sería regulada al alza por el ácido gamma-linolénico (18:3n-6) y los ácidos eicosapentanoicos, y regulada a la baja por el AA y el ácido linoleico (18:2n-6).

Finalmente, los PUFAs y los LC-PUFAs podrían ser capaces de modular la composición de la flora intestinal. Los ácidos linoleicos y alfa-linolénicos suprimen la proliferación del *Staphylococcus aureus*. De manera similar, concentraciones relativamente altas, todavía dentro del margen fisiológico, de los ácidos libres linoleico, gamma-linolénico, araquidónico, alfa-linolénico y decosahexanoico, inhiben el crecimiento y la adhesión al mucus del *Lactobacillus GG*, *casei* y *bulgaricus*. Además, concentraciones suaves de ácido gamma-linolénico y ARA, promueven el crecimiento y la adhesión al mucus del *L. Casei*.

Además, la adhesión de aquellas bacterias a las células Caco-2 crecidas en medios que contienen PUFA, es modulada mediante el tipo y concentración de las LC-PUFAs. Dado que la capacidad de adherirse a las superficies intestinales parece ser importante para la funcionalidad de los probióticos y para la virulencia de las bacterias patogénicas, creemos que la suplementación con LC-PUFAs afecta la eficacia del probiótico y la capacidad invasiva de los patógenos.

## ES 2 326 481 T3

Aunque no deseamos unirnos a ninguna teoría, creemos que el efecto beneficioso de los probióticos aumenta con su combinación con los LC-PUFAs, y que los LC-PUFAs promueven las acciones de los probióticos. Por lo tanto, una fórmula de acuerdo con la invención aprovecha el efecto sinérgico de estos dos componentes.

### 5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de algunos de los productos y métodos para obtener el mismo resultado dentro del ámbito de la presente invención. No deben ser considerados de ninguna manera como limitativos de la invención. Pueden hacerse cambios y modificaciones con respecto a la invención. Es decir, la persona experta encontrará muchas variaciones en estos ejemplos cubriendo un amplio margen de fórmulas, ingredientes, procesos, y mezclas para  
10 ajustar racionalmente los niveles naturales de los compuestos de la invención para una variedad de aplicaciones.

#### Ejemplo 1

15 El siguiente ejemplo de una fórmula preferida de acuerdo con la invención, es solamente ilustrativo

<b>Nutriente</b>	<b>Por 100 kcal</b>	<b>Por litro</b>
Energía (kcal)	100	670
Proteínas (g)	1,83	12,3
Grasa total (g)	5,3	35,7
de los cuales		
Acido linoleico (g)	0,79	5,3
Acido $\alpha$ -linolénico (mg)	101	675
DHA (mg)	12	77
ARA (mg)	12	77
Lactosa (g)	11,2	74,7
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn ( $\mu$ g)	8	50
Se ( $\mu$ g)	2	13
Vitamina A ( $\mu$ g RE)	105	700
Vitamina D ( $\mu$ g)	1,5	10

ES 2 326 481 T3

5	Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
	Vitamina K1 (µg)	8	54
	Vitamina C (mg)	10	67
10	Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
	Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
15	Niacina (mg)	1	6,7
	Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
20	Acido fólico (µg)	9	60
	Acido pantoténico (mg)	0,45	3
25	Vitamina B12 (µg)	0,3	2
	Biotina (µg)	2,2	15
30	Colina (mg)	10	67
	Fe (mg)	1,2	8
35	I (µg)	15	100
	Cu (mg)	0,06	0,4
40	Zn (mg)	0,75	5
45	Bifidobacterium longum BB 536: 1 x 10 <sup>7</sup> cfu/gramo de producto seco		
50	Lactobacillus paracasei rhamnosus GG: 2 x 10 <sup>7</sup> cfu/gramo de producto seco		

Ejemplo 2

55 Sobre 300 recién nacidos sanos con un peso al nacer de por lo menos 2,500 g, cuyas madres han elegido no amamantar después del quinto día de vida, y que están participando en los programas de vacunación para la hepatitis B, poliomeilitis, difteria, tétanos, y pertusis, se efectúa una prueba aleatorizada, controlada, de doble ciego de un único centro clínico, de dos grupos en paralelo. El primer grupo es alimentado con la fórmula del ejemplo 1 y el segundo grupo es alimentado con una fórmula similar pero sin probióticos. La respuesta de los recién nacidos a los programas de vacunación se dictamina empleando títulos de IgG, tomados como sigue:

65	Hepatitis B	7 meses y 11 meses
	Poliomeilitis	6 meses y 12 meses
	DTP	6 meses y 12 meses

## ES 2 326 481 T3

También se toman los títulos de IgG e IgE de  $\beta$ -lactoglobulina antibovina, a los 2 y 4 meses, y la determinación de la colonización bacteriana se dictamina por medio del análisis de las heces para los Lactobacillae totales, Bifidobacteria totales, *Clostridium perfringens*, Enterobacteriaceae, Bacteroides y probióticos a los 2, 4 y 12 meses. Finalmente, un dictamen de la función barrera del intestino como se evidencia mediante los niveles de IgA y caloprotectina en las heces, se hace a los 2 y 4 meses.

Además, se efectúan las mediciones antropométricas (aumento de peso, longitud y circunferencia de la cabeza) habituales en un estudio de este tipo, en el momento del reclutamiento y cada mes después y al mismo tiempo que se toman estas medidas, se hacen observaciones de la tolerancia digestiva (características de las heces, incidencia de vómitos y regurgitación, frecuencia y duración de cólico) y se toma nota de la frecuencia de los episodios de morbilidad (número de veces observado por profesionales sanitarios más los episodios de salud enferma).

Se ha encontrado que los recién nacidos alimentados con la fórmula de la invención muestran un reforzamiento de las defensas inmunológicas, como se demuestra por una respuesta potenciada a las vacunaciones y/o una función barrera del intestino aumentada y niveles más bajos de intolerancia a la proteína de leche de vaca, todo ello acoplado con un desarrollo físico satisfactorio, cuando se compara con el grupo de control.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 326 481 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Fórmula infantil o de continuación, que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de hidratos de carbono y un probiótico, en donde la fuente de lípidos, incluye el ARA y el DHA, y el contenido de DHA está entre 0,2 y 0,5% del total de ácidos grasos en la fuente de lípidos.
- 10 2. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ratio ARA:DHA está entre 0,8:1 y 1,2:1, de preferencia 1:1.
- 15 3. Fórmula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el probiótico es una Bifidobacteria o un Lactobacillus.
- 20 4. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la Bifidobacteria es el *Bifidobacterium longum* BB536.
- 25 5. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el Lactobacillus es el *Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG.
- 30 6. Fórmula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene tanto un Bifidobacterium como un Lactobacillus.
- 35 7. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la Bifidobacteria es el *Bifidobacterium longum* BB536 y el Lactobacillus es el *Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG.
- 40 8. Fórmula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde por lo menos un 40% de las proteínas son proteínas modificadas del suero de leche dulce, sin nada de CGMP ó CGMP reducido.
- 45 9. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el por lo menos 60% de las proteínas son proteínas del suero de leche dulce modificadas, sin nada de CGMP ó CGMP reducido.
- 50 10. Fórmula de acuerdo con la reivindicación 8 ó la reivindicación 9, en donde las proteínas están presentes en una proporción máxima de 2 g/100 kcal, de preferencia 1,85, con la máxima preferencia entre 1,8 y 1,85 g/100 kcal.
- 55 11. El empleo de un probiótico y una fuente de lípidos que incluye el DHA y el ARA en la elaboración de una composición que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, y una fuente de hidratos de carbono para reforzar las defensas inmunológicas naturales de un recién nacido o un bebé mediante la alimentación completa o parcial de dicho recién nacido o bebé con dicha fórmula, en donde el contenido en DHA está entre 0,2 y 0,5% de los ácidos grasos totales de la fuente de lípidos.
- 60
- 65