



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 573**

51 Int. Cl.:
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05819164 .4**
96 Fecha de presentación : **14.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1841330**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Empleo de una fórmula para bebés con un reducido contenido en proteínas.**

30 Prioridad: **27.12.2004 EP 04030371**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

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

72 Inventor/es: **Steenhout, Philippe**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 359 573 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

Empleo de una fórmula para bebés con un reducido contenido en proteínas

5 Esta invención se refiere a una fórmula para bebés con un reducido contenido en proteínas.

La leche materna está recomendada para todos los bebés. Sin embargo, en algunos casos, la alimentación con el pecho materno es inadecuada o es insatisfactoria o desaconsejable por razones médicas, o la madre escoge no alimentar al bebé con el pecho. Las fórmulas para bebés han sido desarrolladas para estas situaciones. Un mayor conocimiento de la composición de la leche humana ofrece la oportunidad de diseñar fórmulas para bebés cada vez más parecidas a la composición de la leche humana. Se ha dado una importancia particular a la creación de fórmulas de consumo de las cuales resulta un crecimiento y patrones metabólicos similares a los de la alimentación de los bebés con el pecho de la madre, con la esperanza de que ello redundará en el desarrollo de similares características de salud en la posterior niñez y en la edad adulta.

15 La proteína de la dieta proporciona los aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de proteínas y para el crecimiento y, en las fórmulas para bebés, la calidad de la proteína es tan importante como la cantidad de la proteína. Las fórmulas para bebés están basadas habitualmente sobre la leche de vaca, pero el perfil de los aminoácidos de la leche de vaca es sensiblemente diferente de los de la leche humana. En tiempos pasados, con el fin de suministrar suficientes aminoácidos esenciales, las fórmulas para bebés basadas sobre la leche de vaca tenían que tener un contenido en proteínas significativamente más alto que el de la leche humana, la cual tiene de hecho la concentración en proteínas más baja encontrada en cualquier mamífero. El contenido de proteína de las fórmulas adaptadas al suero de leche de vaca oscila de 2,1 a 2,6 g por 100 kcal, mientras que el contenido en proteína de la leche humana oscila de 1,4 a 1,8 g por 100 kcal. Una excesiva ingesta en proteína por los bebés puede dar como resultado un esfuerzo metabólico de los órganos inmaduros.

Más recientemente, se ha caído en la cuenta de que si el modelo de aminoácido de una fórmula para bebés basada en leche de vaca es más cercano al de la leche humana, el contenido en proteína de dicha fórmula puede reducirse para parecerse al de la referencia.

30 La patente US-B1-6777391 describe una fórmula para bebés que tiene 1,83 g/100 kcal de suero del leche de vaca modificado, lo cual da como resultado niveles de aminoácidos en plasma que están más cerca de los niveles encontrados en los bebés alimentados con leche materna.

35 Es ya conocido que el crecimiento y los parámetros metabólicos de bebés alimentados con el pecho y bebés alimentados con fórmulas no son idénticos pero las diferencias normalmente no son bien comprendidas. Un punto de control clave en la regulación nutritiva del crecimiento es la IGF-1, un péptido del crecimiento similar a la insulina, sintetizado por el hígado, el cual se encuentra en la leche humana. Es sabido que los bebés alimentados con una fórmula presentan típicamente mayores niveles de IGF-1 en plasma que los niños alimentados con el pecho. Se cree que esto puede ser otra consecuencia de la excesiva ingesta de proteína en los niños alimentados con una fórmula.

45 Se ha demostrado en bebés de monos que la reducción del contenido en proteína de la fórmula da como resultado un patrón de crecimiento y metabolismo de la insulina y la glucosa en edad temprana, más similar al de un grupo de control alimentado con el pecho materno que los de grupos alimentados con una fórmula con contenidos más altos de proteína. Además, se ha mostrado en bebés humanos que la reducción en IGF-1 en plasma logrado mediante alimentación con una fórmula de proteína más baja en los primeros meses de infancia persiste incluso después de empezar una alimentación mixta. Un aumento en los niveles de IGF-1 puede dar como resultado una diferente composición corporal y una mayor predisposición a la obesidad más tarde en la vida, la regulación de los niveles de IGF-1 en las fórmulas para alimentación de bebés, es un tema serio que requiere una posterior investigación.

50 Resumen de la invención

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que no solamente una reducción del contenido en proteína en una fórmula para bebés, da como resultado una reducción de los niveles de IGF-1 en plasma, sino que resulta también una reducción en el nivel de IGF-1 circulante con el seguimiento en el tiempo de los niveles observados en los bebés alimentados con el pecho materno. En otras palabras, la reducción de los niveles de IGF-1 observados después de la reducción del contenido en proteína en las fórmulas para bebés no es, como se pensó previamente una simple reducción gradual, sino que se observa un descenso continuo en el tiempo también en los primeros meses de vida.

60 En consecuencia, la presente invención proporciona un método para reducir continuamente el nivel de insulina circulante como el factor de crecimiento 1 (IGF-1) en los primeros meses de la vida de un bebé mediante la administración a un bebé en necesidad del mismo, de una cantidad terapéutica de una composición nutritiva que comprende proteínas en una cantidad tal que la composición contiene menos de 2,25 g de proteína por 100 kcal.

65 La invención se extiende también al empleo de una fuente de proteínas para la preparación de una composición nutritiva para la administración a un bebé humano de forma que se reduce continuamente el nivel circulante de IGF-

1 en los primeros meses de vida del bebé, en donde la composición contiene menos de 2,25 g de proteína por 100 kcal.

La invención se extiende además al empleo de una fuente de proteínas para la preparación de una composición nutritiva para la administración a un bebé humano en los primeros meses de vida del bebé de forma que se reduzca el riesgo de desarrollo de obesidad más tarde en la vida, en donde la composición contiene menos de 2,25 g de proteína por 100 kcal.

La IGF-1 es un factor de crecimiento no específico que estimula el crecimiento de muchos tejidos. Sin pretender estar unidos a ninguna teoría, se cree habitualmente que una ingesta de proteína relativamente alta en la vida temprana estimula la secreción de la IGF-1 y por lo tanto desencadena la multiplicación celular y acelera la maduración. Concentraciones crecientes de IGF-1 pueden a continuación acelerar el crecimiento y aumentar el tejido adiposo y la masa muscular induciendo por lo tanto un rebote de una temprana adiposidad, la cual está asociada a un elevado riesgo de obesidad más tarde en la niñez e incluso en la edad adulta. Además se deduce que los efectos mitogénicos de la IGF-1 pueden significar que la regulación de los niveles de la IGF-1 en la temprana infancia que puede lograrse mediante el método de la invención, pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de cánceres posteriores en la vida, comparables a los que pueden desarrollarse con la leche materna.

Figuras

La figura 1 muestra la evolución de los niveles de IGF-1 en plasma, en un número de bebés desde el día 28 hasta el día 112 de la vida de los bebés.

Detallada descripción de la invención

En esta especificación, las siguientes expresiones tienen los significados asignados a las mismas en la European Commission Directive ("Comisión directiva europea") 91/321/ EEC del 14 de marzo de 1991 sobre fórmulas para bebés y fórmulas de continuación, como sigue:

bebé: niño con una edad inferior a 12 meses (artículo 1. 2 (a));

fórmula para bebés: un producto alimenticio dirigido al empleo nutritivo particular para bebés durante los primeros cuatro meses hasta los seis meses de vida, satisfaciendo por sí mismo las necesidades nutritivas de esta categoría de personas (artículo 1. 2 (c)).

La expresión "los primeros meses de vida" significa los primeros cuatro a seis meses de vida.

La fuente de proteína no se cree que sea crítica para la presente invención, con la condición de que se cumpla el mínimo de necesidades para el contenido esencial de aminoácidos y tenga asegurado un satisfactorio crecimiento. Así, las fuentes de proteína basadas en las proteínas de leche de vaca como el suero de leche de vaca, la caseína y mezclas de los mismos, pueden emplearse así como también las fuentes de proteína basadas en la soja. En cuanto se refiere a las proteínas del suero de leche de vaca, la fuente de proteínas puede estar basada sobre un suero de leche de vaca ácido o sobre un suero de leche de vaca dulce, sobre el aislado de proteína de suero de leche de vaca o mezclas de los mismos, y puede incluir alfa-lactalbúmina y beta-lactoglobulina en cualesquiera proporciones que se deseen.

De preferencia sin embargo, la fuente de proteína está basada sobre suero de leche de vaca dulce modificado. Un suero de leche de vaca dulce, puede obtenerse fácilmente como subproducto en la fabricación del queso, y se emplea frecuentemente en la fabricación de fórmulas para bebés basadas sobre la leche de vaca. Sin embargo, el suero de leche de vaca dulce incluye un componente que es indeseablemente rico en treonina y pobre en triptófano, llamado caseína-glico-macropéptido (CGMP). La eliminación del CGMP del suero de leche de vaca dulce da como resultado una proteína con un contenido de treonina más parecido al de la leche humana. Este suero de leche de vaca dulce modificado, puede ser suplementado a continuación con aquellos aminoácidos de los cuales tiene un bajo contenido (principalmente histidina, arginina y triptófano). Un procedimiento para la separación del CGMP del suero de leche de vaca dulce está descrito en la patente EP 880902, y una fórmula para bebés basada sobre este suero de leche de vaca dulce modificado se describe en la patente WO 01/11990. El empleo de suero de leche de vaca dulce modificado como proteína principal de la fuente de proteína, permite que todos los aminoácidos esenciales estén incluidos en un contenido de proteína entre 1,8 y 2,0 g/100 kcal. Dichas fuentes de proteína, han mostrado en estudios con animales y con humanos, que tienen un ratio de eficiencia de proteína, digestibilidad del nitrógeno, valor biológico y empleo neto de proteína, comparable a las fuentes estándar de proteína de leche de suero de vaca, con un contenido de proteína mucho más alto por 100 kcal y dan como resultado un satisfactorio crecimiento a pesar de su reducido contenido en proteínas. Si el suero del leche de vaca dulce modificado se emplea como fuente de proteína, se suplementa de preferencia con arginina libre y una cantidad que va desde 0,1 al 3% en peso y/o histidina libre en una cantidad desde 0,1 a 1,5% en peso.

Un ejemplo de un perfil de aminoácidos adecuado para una composición nutritiva para emplear en la presente

invención se da a continuación:

ácido (g/16gN)	Cantidad
Isoleucina	5,8
Leucina	11,9
Lisina	10,0
Metionina	2,5
Cistina	2,4
Fenilalanina	4,6
Tirosina	4,0
Treonina	5,4
Triptófano	2,1
Valina	5,9
Arginina	4,5
Histidina	2,5
Alanina	5,1
Acido aspártico	11,1
Acido glutámico	19,7
Glicina	2,7
Prolina	7,8
Serina	5,3

Las proteínas pueden estar intactas o hidrolizadas o ser una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas, aunque las proteínas intactas son las generalmente preferidas. Sin embargo, puede ser deseable suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas (grado de hidrólisis entre 2 y 20%), por ejemplo para bebés que están supuestamente en riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si las proteínas hidrolizadas son necesarias, los procedimientos de hidrólisis pueden efectuarse como se desee y según es conocido en la técnica. Por ejemplo, un hidrolizado de proteína de suero del leche de vaca puede prepararse enzimáticamente hidrolizando la fracción de suero de leche de vaca en uno o más pasos. Para una proteína extensamente hidrolizada, las proteínas de la leche de suero de vaca pueden someterse a una triple hidrólisis empleando Alcalase 2,4L (EC 940459), a continuación Neutrase 0,5L (adquirible en Novo Nordisk Ferment AG) y a continuación pancreatina a 55 °C. Alternativamente, para una proteína menos hidrolizada, el suero de leche de vaca puede someterse a una doble hidrólisis empleando NOVOZYMES y a continuación pancreatina. Si la fracción de suero de leche de vaca empleada como material de partida es substancialmente lactosa libre, se ha descubierto que la proteína sufre mucho menos el bloqueo de la lisina durante el proceso de hidrólisis. Esto permite que la extensión del bloqueo de la lisina se reduzca desde aproximadamente el 15% en peso de un total de la lisina a menos de aproximadamente el 10% en peso de la lisina; por ejemplo aproximadamente el 7% en peso de la lisina lo cual aumenta en gran manera la calidad nutritiva de la fuente de proteína.

De preferencia, la composición nutritiva contiene entre 1,8 y 2,0 g de proteína/100 kcal, con más preferencia entre 1,82 y 1,92 g/100 kcal.

De preferencia, la composición nutritiva es una fórmula para bebés. Dicha composición nutritiva completa contiene también otros ingredientes del tipo que se encuentran convencionalmente en las fórmulas para bebés como por ejemplo los hidratos de carbono, las grasas, las vitaminas, y los minerales así como también los nutrientes semiesenciales.

La fuente preferida de hidratos de carbono es la lactosa aunque otros hidratos de carbono como por ejemplo la sacarosa, la maltodextrina, y el almidón pueden también ser añadidos. Las fuentes preferidas de hidratos de carbono contribuyen entre el 35 y el 65% de la energía total de la fórmula.

La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa que sea adecuada para emplear en fórmulas para bebés. Las fuentes de grasa preferidas incluyen la oleína de palma, el aceite de girasol de alto contenido oleico, y aceite de cártamo de alto contenido oleico. Los ácidos grasos esenciales el ácido linoleico y el ácido α -linoléico pueden añadirse también en pequeñas cantidades de aceites conteniendo altas cantidades de ácido araquidónico preformados y ácido docosaheptaenoico, como por ejemplo aceites de pescado o aceites microbianos. En total, el contenido en grasa es de preferencia el necesario para contribuir entre el 30 y el 55% del total de la energía de la fórmula. La fuente de grasa tiene preferentemente un ratio de ácidos grasos de n-6 a ácidos grasos de n-3, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1; por ejemplo, aproximadamente de 8:1 a aproximadamente 10:1.

La fórmula para bebés contiene también todas las vitaminas y minerales que se comprende que son esenciales en la dieta diaria y en cantidades significativas nutritivas. El mínimo de requisitos han sido establecidos para ciertas vitaminas y minerales. Ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en la fórmula para bebés incluyen la vitamina A, la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂, la vitamina E, la vitamina K, la vitamina C, la vitamina D, el ácido fólico, el inositol, la niacina, la biotina, el ácido pantoténico, la

colina, el calcio, el fósforo, el yodo, el hierro, el magnesio, el cobre, el zinc, el manganeso, el cloruro, el potasio, el sodio, el selenio, el cromo, el molibdeno, la taurina, y la L-carnitina. Los minerales se añaden normalmente en forma de sal. La presencia y cantidades de minerales específicos y otras vitaminas variarán en función de la población de bebés pretendida.

5 Si es necesario, la fórmula para bebés puede contener emulsionantes y estabilizantes como por ejemplo, la lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, y similares. Este es especialmente el caso si la fórmula se proporciona en forma líquida.

10 La fórmula para bebés puede opcionalmente contener otras sustancias que pueden tener un efecto benéfico como por ejemplo las fibras, la lactoferrina, los nucleótidos, los nucleósidos y similares. Las bacterias probióticas como por ejemplo el *Bifidobacterium longum* BB 536 y el *Lactobacillus rhamnosus* LGG, pueden también ser añadidos.

15 La fórmula para bebés puede prepararse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo una fórmula para bebés puede prepararse mezclando juntas la fuente de proteína, la fuente de hidratos de carbono, y la fuente de grasas, en proporciones adecuadas. Si se emplean, los emulsionantes pueden incluirse en la mezcla en esta etapa. Las vitaminas y minerales pueden ser añadidos en este punto, pero habitualmente se añaden más tarde para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina lipofílica, emulsionantes y similares pueden disolverse en la fuente de grasas antes de la mezcla. El agua, de preferencia el agua que ha sido sometida a ósmosis inversa, puede mezclarse a continuación en forma de una mezcla líquida.

20 La mezcla líquida puede a continuación ser tratada para reducir las cargas bacterianas. Por ejemplo, la mezcla líquida puede calentarse rápidamente a una temperatura en el margen de aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 5 segundos hasta aproximadamente 5 minutos. Esto puede hacerse mediante inyección de vapor o mediante un intercambiador de calor; por ejemplo una placa intercambiadora de calor.

30 La mezcla líquida puede enfriarse a continuación desde aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 85 °C; por ejemplo mediante un enfriamiento flash. La mezcla líquida puede a continuación homogeneizarse; por ejemplo, en dos etapas desde aproximadamente 7 MPa hasta aproximadamente 40 MPa en la primera etapa, y desde aproximadamente 2 MPa hasta aproximadamente 14 MPa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada puede a continuación enfriarse y pueden añadirse cualesquiera componentes sensibles al calor, como por ejemplo vitaminas y minerales. El pH y el contenido en sólidos de la mezcla homogeneizada se estandarizan convenientemente en este punto.

35 Si se desea producir una fórmula para bebés en polvo, la mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato adecuado de secaje como por ejemplo un secador por pulverización o un secador por congelación, y se convierte en polvo. El polvo debe tener un contenido en humedad inferior a aproximadamente el 5% en peso.

40 Si se desea producir una fórmula líquida para bebés, la mezcla homogeneizada se envasa en recipientes adecuados; de preferencia asépticamente. Sin embargo, la fórmula líquida para bebés puede también tratarse en autoclave dentro del recipiente. Puede adquirirse comercialmente un aparato adecuado para llevar a cabo un envasado de esta naturaleza. La fórmula líquida para bebés puede estar en forma de una fórmula lista para utilizar como alimento con un contenido en sólidos de aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 14% en peso, o puede estar en forma de un concentrado, habitualmente con un contenido en sólidos de aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 26% en peso.

50 Un ejemplo de la composición de una fórmula para bebés adecuada para ser empleada en la presente invención, se da a continuación:

Nutriente	Por 100 kcal.	Por litro
Energía (kcal)	100	670
Proteína (g)	1,83	12,3
Grasa (g)	5,3	35,7
Acido linoleico (g)	0,79	5,3
Acido α -linolénico (mg)	101	675
Lactosa (g)	11,2	74,7
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
(continuación)		
Nutriente	Por 100 kcal.	Por litro
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
Vitamina A (μ g RE)	105	700
Vitamina D (μ g)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (μ g)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,0 75	0,50
Acido fólico (μ g)	9	60
Acido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (μ g)	0,3	2
Biotina (μ g)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (μ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5

El ejemplo siguiente se da solamente a título de ilustración y no debe ser considerado como limitante del tema objeto de la presente solicitud.

5

Ejemplo

Influencia del contenido de proteína sobre los niveles de IGF-1 en plasma en los primeros cuatro meses de vida

10

Este ejemplo demuestra el efecto del contenido de proteína de una fórmula para bebés empleada como la única fuente de nutrición de un grupo de bebés para los primeros cuatro meses de su vida sobre los niveles de IGF-1 en plasma.

15

Se efectuó un estudio prospectivo ciego, controlado, randomizado, de tres grupos en paralelo, en la Universidad de Iowa (Lora N. Thomas Metabolism Ward) y en su anexo en Cedar Rapids, Iowa, de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 (en su versión modificada) y con la aprobación de la Universidad de Iowa, Committee on Research Involving Human Subjects ("Comité sobre la investigación con sujetos humanos"). Los bebés cuyas madres habían decidido no alimentarlos con el pecho fueron reclutados en las unidades de maternidad de dos hospitales en Iowa City y dos en Cedar Rapids y asignados al azar a uno de los tres grupos. El grupo de control se alimentó con una fórmula para bebés parcialmente hidrolizada con un contenido de proteína de 2,39 g/100 kcal disponible comercialmente en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de Good Start[®]. De los otros dos grupos, uno se alimentó con una fórmula experimental parcialmente hidrolizada con un contenido en proteína de 1,92 g/100 kcal y el otro fue alimentado con una fórmula experimental similar con un contenido de proteína de 1,89 g/100 kcal, pero con la adición de una bacteria probiótica, *Bifidobacterium lactis* Bb12 (adquirible en Christian Hansen, Dinamarca) en una cantidad de $3,6 \times 10^7$ unidades formadoras de colonias, por gramo de fórmula en polvo (equivalente a $4,8 \times 10^9$ CFU/litro). En todas las fórmulas, la proteína consistió en proteínas del suero de leche de vaca parcialmente hidrolizadas. Las fórmulas experimentales se derivaron del suero de leche de vaca dulce

25

y la fórmula de control se derivó del suero de leche de vaca ácido. Las fórmulas fueron suministradas envasadas en latas de metal con su identidad marcada mediante un código de color conocido solamente por el equipo investigador.

- 5 La composición de las fórmulas se resume en la siguiente tabla:

Las concentraciones son por litro a no ser que se indique otra cosa	Experimental	Experimental con probiótico	Control
Energía (kcal)	680	680	670
Proteína (g)	13,1	12,8	16,0
-g/100 kcal	1,92	1,89	2,39
Grasa (g)	34,6	34,6	34,6
Lactosa (g)	55,3	55,3	55,3
Maltodextrina (g)	23,7	23,7	21,5
Na (mmoles)	8,7	8,7	7,0
K (mmoles)	16,7	16,7	16,5
Cl (mmoles)	13,0	13,0	11,0
Ca (mg)	423	446	506
P (mg)	244	240	279
(continuación)			
Las concentraciones son por litro a no ser que se indique otra cosa	Experimental	Experimental con probiótico	Control
Mg (mg)	48,1	48,3	50,2
Mn (µg)	40	40	50
Se (µg)	13	13	0
Fe (mg)	7,1	7,3	12,9
I (µg)	100	100	54
Cu (mg)	0,645	0,643	0,733
Zn (mg)	7,3	7,35	6,75

los perfiles de aminoácido de las fórmulas fueron como sigue:

Aminoácidos (g/litro)	Experimental	Control
Alanina	0,72	0,88
Arginina	0,65	0,43
Acido aspártico	1,61	1,97
Cisteína	0,42	0,41
Acido glutámico	2,42	3,16
Glycina	0,25	0,35
Histidina	0,40	0,32
Isoleucina	0,80	1,10
Leucina	1,73	1,90
Lisina	1,40	1,54
Metionina	0,32	0,35
Fenilalanina	0,47	0,56
Prolina	0,66	1,06
(continuación)		
Aminoácidos (g/litro)	Experimental	Control
Serina	0,57	0,89
Treonina	0,76	1,30
Triptófano	0,31	0,29
Tirosina	0,42	0,40
Valina	0,77	1,05
Distribución del péptido por tamaño (%)		
> 5000 Da	1,8	8,7
2500 – 5000 Da	6,9	8,9
1000 – 2500 Da	28,6	27,8
< 1000 Da	62,8	64,5

10

Se reclutaron 140 bebés con la intención de que por lo menos 28 en cada grupo completaría en el estudio. Los individuos fueron normales, sanos, bebés nacidos a término, de 6 a 9 días de edad. Fueron reclutados

aproximadamente igual número de machos que de hembras. El estudio se completó para cada bebé después de 112 días. Los bebés fueron alimentados a voluntad con la fórmula que les había sido asignada como única fuente de nutrición. Los datos se recogieron de los registros de nacimiento, en el día de la inscripción, y en las visitas en los días 14(\pm 2), 28 (\pm 2), 42(\pm 2), 56(\pm 4), 84(\pm 4), y 112(\pm 4).

5 Se efectuaron las siguientes mediciones, y los registros fueron archivados.

10 El crecimiento se dictaminó mediante mediciones antropométricas incluyendo el peso, la longitud corporal, y la circunferencia de la cabeza. Se registró la ingesta de comida y se dictaminó la tolerancia de las fórmulas empleando dos registros de tolerancia por día, registrando las heces, y los comportamientos relacionados con la alimentación. Se extrajeron muestras de sangre capilar los días 28,56,84, y 112, y se efectuaron análisis de laboratorio de las muestras de plasma para determinar la albúmina, la proteína total, el nitrógeno de urea en plasma, la hemoglobina, los aminoácidos libres en plasma (días 28 y 112 solamente), la IGF-1 y la leptina.

15 No se encontró ninguna significativa diferencia en el promedio de aumento de peso, en el aumento medio de longitud, y en la circunferencia media de la cabeza por día, entre las tres fórmulas. En el estatus de la proteína no hay ninguna diferencia significativa excepto para el nitrógeno de urea en plasma que es más alto para la fórmula de control ($p < 0,001$). No se encontró ninguna diferencia significativa en los niveles de leptina en plasma. Sin embargo, con referencia a la figura 1 de los dibujos, se observa una significativa diferencia durante el período del estudio en la evolución de los niveles de la IGF-1 en plasma para bebés alimentados con la fórmula de control, en comparación
20 con los bebés alimentados con las fórmulas experimentales.

25 En los bebés alimentados con fórmulas experimentales, los niveles de IGF-1 disminuyeron significativamente ($p = 0,013$) entre el día 28 y el día 112. Los niveles de IGF-1 promediados fueron de $79,3 \pm 34,0$ (media \pm SD, $N = 35$) a los 28 días, y $58,9 \pm 37,8$ ($N = 41$) a los 112 días de edad. Por otra parte, en los bebés alimentados con la fórmula de control, los niveles de IGF-1 no disminuyeron. En estos bebés los niveles de IGF-1 promediados fueron de $77,5 \pm 31,0$ ($N = 21$) a los 28 días, y $80,8 \pm 37,8$ ($N = 27$) a los 112 días de edad. La adición de un probiótico no tuvo ningún efecto en los niveles de IGF-1. Estos resultados están basados sobre las muestras de sangre recogidas de 88
30 bebés, a saber el número de bebés que completaron el estudio y que no recibieron otras fórmulas para bebés o alimentos de destete durante el periodo de estudio.

35 Estos resultados están expuestos gráficamente en la figura 1, la cual muestra los niveles de IGF-1 en plasma en $\mu\text{g/litro}$, determinados a partir de muestras de sangre recogidas en las visitas de los días 28, 56, 84 y 112. Puede verse que no solamente fueron más bajos los niveles de IGF-1 en los bebés alimentados con fórmulas experimentadas respecto a los alimentados con la fórmula de control durante la mayor parte del período del estudio, sino que también los niveles de IGF-1 en los bebés alimentados con las fórmulas experimentales disminuyeron constantemente durante el periodo de estudio y, además, a una velocidad que fue substancialmente comparable con la disminución de los niveles de IGF-1 en plasma en los bebés alimentados con el pecho materno durante el mismo periodo (datos de un estudio previo). Como comparación, el nivel de IGF-1 en plasma en los bebés alimentados con
40 la fórmula de control cambió en gran manera durante el período del estudio. En vista del papel jugado por la IGF-1 en la regulación del crecimiento, esto podría proporcionar además un mecanismo para reducir el riesgo de obesidad más tarde en la vida de los bebés alimentados con la fórmula.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El empleo de una fuente de proteínas para la preparación de una composición nutritiva para la administración a un bebé humano de forma que se reduzca continuamente el nivel de circulación de la IGF-1 en los primeros meses de vida del bebé, en donde la composición contiene menos de 2,25 g de proteína por 100 kcal.
- 10 **2.** El empleo de una fuente de proteínas para la preparación de una composición nutritiva para la administración a un bebé humano en los primeros meses de vida del bebé, de forma que se reduzca el riesgo de desarrollo de obesidad más adelante en la vida, en donde la composición contiene menos de 2,25 g de proteína por 100 kcal.
- 15 **3.** El empleo de la reivindicación 1 ó 2, en donde la composición contiene entre 1,8 y 2,0 g de proteína por 100 kcal.
- 4.** El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fuente de proteínas es la leche de vaca.
- 5.** El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fuente de proteínas es la proteína del suero de leche de vaca dulce, a partir del cual puede eliminarse el caseino-glico-macropéptido.
- 20 **6.** El empleo de la reivindicación 5, en donde la composición incluye adicionalmente arginina libre en una cantidad desde 0,1 a 3,0% en peso y/o histidina libre en una cantidad desde 0,1 hasta 1,5% en peso.
- 7.** El empleo de una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde las proteínas están intactas.
- 25 **8.** El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde las proteínas están parcialmente hidrolizadas.
- 9.** El empleo de la reivindicación 8, en donde el grado de hidrólisis de las proteínas está entre 2 y 20%.
- 30 **10.** El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición nutritiva es una fórmula para bebés.

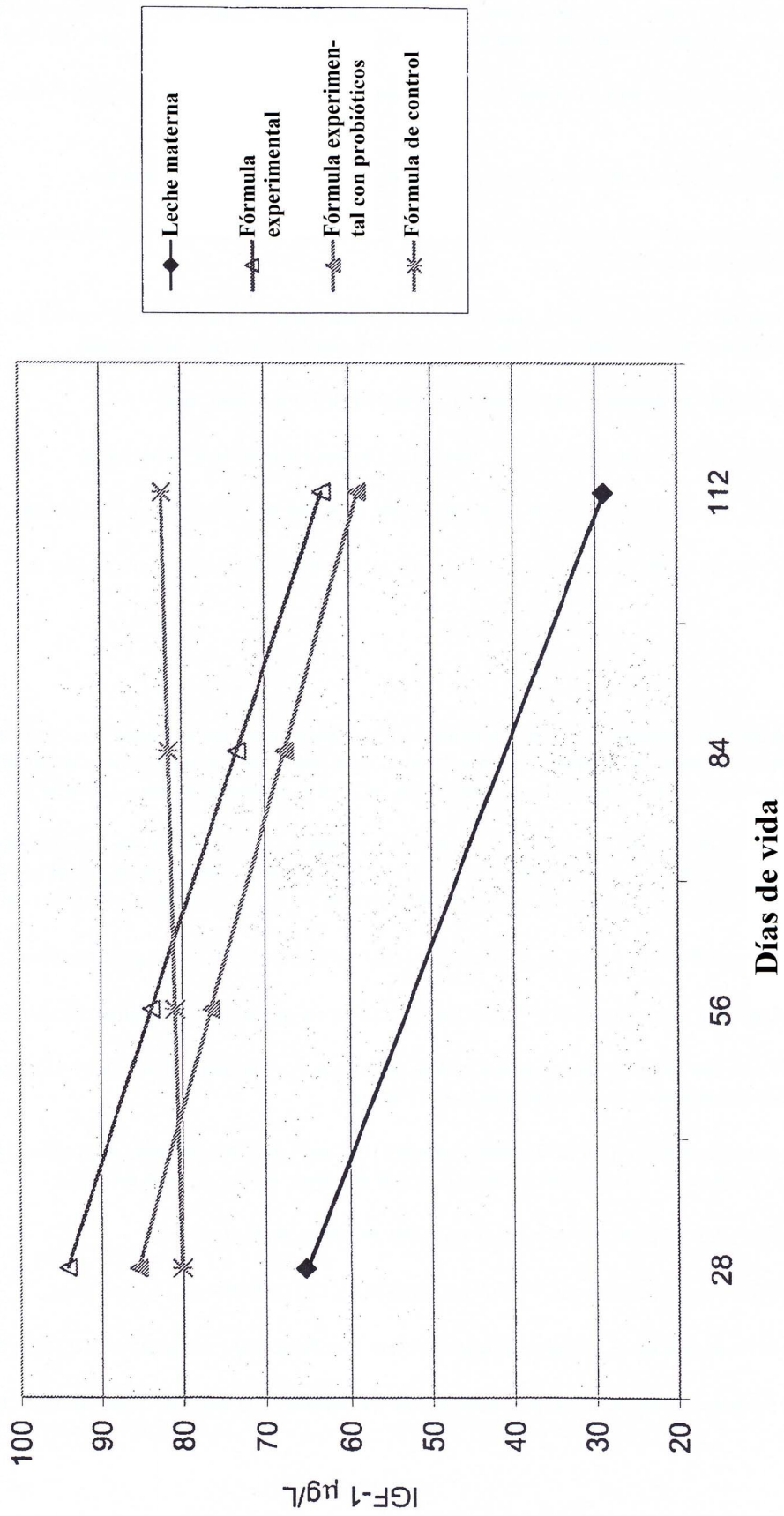


Figura 1