

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 565**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08831921 .5**

96 Fecha de presentación: **17.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2190304**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **Formulación nutricional con alto contenido energético**

30 Prioridad:
17.09.2007 WO PCT/NL2007/000230

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2012

73 Titular/es:
**N.V. NUTRICIA
EERSTE STATIONSSTRAAT 186
2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:
**HOIJER, Maarten Anne y
SIJBEN, Johannes Wilhelmus Christina**

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 377 565 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

Formulación nutricional con alto contenido energético

5 Campo de la invención

[0001] Los bebés que padecen enfermedades muestran comúnmente modelos de crecimiento deficiente que se pueden corregir con nutrición adicional de alto contenido energético. La presente invención se refiere a composiciones que promueven un crecimiento compensatorio en tales bebés sin los efectos secundarios negativos en la función de barrera intestinal comúnmente asociados a composiciones energéticas densas.

Antecedentes de la invención

[0002] En el primer año de vida, los niños (bebés) son particularmente sensibles a la restricción de energía y nutrientes debido a necesidades basales anabólicas altas. Las necesidades energéticas y de nutrientes por unidad de masa corporal son mayores durante los primeros 4 a 6 meses de vida, con una reducción gradual de las necesidades hasta el estirón puberal.

[0003] En la actualidad existe considerable evidencia para demostrar que la fuerza motriz primaria para el crecimiento en la infancia es una nutrición adecuada. En la infancia tardía y la adolescencia, los factores humorales, tales como la hormona del crecimiento, tiroxina y cortisol, asumen un papel mucho más importante, pero sigue siendo necesaria una nutrición adecuada.

[0004] Los bebés que necesitan un suplemento nutricional presentan desafíos únicos, no sólo debido a sus altas necesidades de nutrientes para el crecimiento, desarrollo y maduración de órganos, sino también debido a sus escasas reservas corporales. Los bebés tienen menos reservas corporales de todos los nutrientes que los adultos, particularmente energía, y estos recursos se pueden agotar rápidamente durante enfermedades agudas y crónicas. La pérdida de tejido para satisfacer las demandas de energía ocurre mucho más rápido en bebés que en niños más mayores y adultos, lo que les hace particularmente susceptibles a los efectos de la inanición. Se ha estimado que un adulto tiene suficientes reservas corporales para aproximadamente 70 días, comparado con 4 días en un bebé prematuro y 31 días en un bebé a término.

[0005] Durante enfermedades agudas o crónicas los bebés tienen necesidades nutricionales específicas y frecuentemente padecen crecimiento deficiente. Por lo tanto, estos bebés necesitarán nutrición adicional para compensar la carencia de crecimiento que debería haber tenido lugar durante la enfermedad. Normalmente esto se hace aportando energía adicional. Ya que los bebés no beben grandes volúmenes, la energía se proporciona en una fórmula de bebida concentrada, comprendiendo típicamente al menos 0.9 kcal/ml.

[0006] El documento WO 2007/039596 divulga una composición de este tipo comprendiendo bacterias probióticas, fibras prebióticas y LC-PUFA como ingredientes activos para promover un crecimiento compensatorio en mamíferos jóvenes que han sido sometidos a tensión mental o física.

[0007] El documento WO 2006/091103 divulga composiciones comprendiendo bacterias probióticas y fibras prebióticas como ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de trastornos gastrointestinales, trastornos inmunológicos y/o trastornos endocrinos.

[0008] El documento WO 2007/073193 divulga composiciones para ser administradas a bebés comprendiendo una mezcla de lípidos y uridina como ingredientes activos para prevenir la obesidad más tarde en la vida.

[0009] El documento WO 2007/046699 divulga composiciones comprendiendo LC-PUFA y/o nucleótidos para desarrollar flora intestinal en bebés que nacieron vía cesárea.

[0010] Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación adecuada para estimular un crecimiento compensatorio óptimo en bebés, preferiblemente en el grupo de edad de 0 -18 meses, que padecen crecimiento deficiente debido a una enfermedad, mientras se minimizan síntomas gastrointestinales comúnmente asociados con composiciones energéticas densas.

Resumen de la invención

[0011] Los inventores reconocieron la necesidad de mejorar la práctica actual de la alimentación de bebés para tratar o prevenir un crecimiento deficiente durante o después de un periodo de enfermedad. En particular, se reconoció que las formulaciones energéticas densas resultan en un funcionamiento intestinal pobre, particularmente debido a una absorción reducida de nutrientes; una función reducida de barrera y/o un crecimiento incrementado de bacterias no deseadas.

[0012] Normalmente, la nutrición de bebés tiene una densidad energética de aproximadamente 0.7 kcal/ml. El presente

grupo de pacientes necesita una densidad energética aumentada. Los presentes inventores han reconocido que la densidad energética aumentada puede llevar a un crecimiento aumentado de bacterias no deseadas en el tracto intestinal debido a que no todos los nutrientes (p. ej. proteínas) son fácilmente absorbidos. Los presentes inventores descubrieron que los efectos secundarios se pueden minimizar mediante la inclusión de una mezcla de nucleótidos que actúa sinérgicamente, LC-PUFA's y oligosacáridos no digeribles, es decir, carbohidratos no digeribles en la presente composición energética densa. Los presentes inventores también reconocieron que no es beneficioso administrar bacterias vivas a bebés enfermos.

[0013] Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación nutricional para estimular el crecimiento compensatorio en bebés que padecen crecimiento deficiente debido a enfermedad comprendiendo una fuente de lípidos conteniendo ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA) en una cantidad de al menos 0.1 % en peso de los ácidos grasos en la composición, carbohidratos no digeribles (fibras prebióticas) en una cantidad de al menos 0.1 % en peso basado en el peso en seco de la composición y nucleótidos en una cantidad de al menos 1.10^{-4} % en peso basado en el peso en seco de la composición.

[0014] Una ventaja particular de la presente invención es que proporciona una composición capaz de estimular el crecimiento compensatorio en bebés enfermos que padecen crecimiento deficiente debido a una enfermedad mejorando la ingestión de proteínas y al mismo tiempo mejorando la absorción de ingredientes nutricionales mejorando la absorción en el intestino. Esto finalmente conduce a minimizar los síntomas gastrointestinales, también por la acción sinérgica en el refuerzo del (sistémico) sistema inmunitario del bebé por la presencia de los nucleótidos, reforzando el comportamiento de alimentación apropiado para el desarrollo, y mejorando la calidad de vida.

Descripción detallada de la invención

[0015] En una forma de realización la presente invención concierne a una composición comprendiendo proteína, grasa, carbohidratos digeribles y no digeribles y nucleótidos para uso en el estímulo del crecimiento compensatorio en un bebé que padece crecimiento deficiente debido a una enfermedad donde la composición tiene

- a. una densidad energética de al menos 0.9 kcal/ml y preferiblemente inferior a 2.0 kcal/ml; y
- b. un componente proteínico que proporciona al menos 9.5 % de las calorías totales; y
- c. al menos 0.1 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga basado en el total de ácidos grasos; y
- d. al menos 0.1 % en peso de carbohidratos no digeribles basado en el peso en seco de la composición; y
- e. al menos 1.10^{-4} % en peso de nucleótidos basado en el peso en seco de la composición.

[0016] En una forma de realización la composición tiene una densidad energética de al menos 0.9 kcal/ml e inferior a 1.8 kcal/ml, preferiblemente de al menos 0.9 kcal/ml e inferior a 1.5 kcal/ml. En una forma de realización la composición tiene una densidad energética de al menos 0.9 kcal/ml e inferior a 1.2 kcal/ml.

Carbohidratos no digeribles

[0017] El carbohidrato no digerible es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, sialo-oligosacáridos, xilooligosacáridos, inulina, goma arábica, goma guar, almidón resistente, oligosacáridos derivados de la leche y mezclas de los mismos. Preferiblemente el carbohidrato no digerible es seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos, inulina, goma arábica y galacto-oligosacáridos. Preferiblemente la presente composición comprende galactooligosacáridos. Estos carbohidratos son particularmente eficaces estimulando el crecimiento de Bifidocaterias y Lactobacilos. Preferiblemente la presente composición comprende (i) galacto-oligosacárido y (ii) fructo-oligosacárido y/o inulina. Preferiblemente la proporción de peso de galactooligosacáridos: (fructooligosacáridos y/o inulina) está entre: 25:1 y 1:25. Un galacto-oligosacárido adecuado está comercialmente disponible de Borculo Domo Ingredients bajo la marca registrada Vivinal GOS 10. Un fructo-oligosacárido adecuado está comercialmente disponible de Orafit S. Preferiblemente, el carbohidrato(s) no digerible está/están presente en una cantidad total de al menos 0.1 % en peso basado en el peso en seco de la composición.

[0018] La presente invención comprende preferiblemente la administración de una porción comprendiendo entre 0.05 y 25 gramos de carbohidrato no digerible, preferiblemente entre 0.1 y 5 gramos. La presente invención comprende preferiblemente la administración de una porción comprendiendo entre 0.05 y 25 gramos de galactooligosacáridos, preferiblemente entre 0.1 y 5 gramos de galacto-oligosacáridos. La presente invención comprende preferiblemente la administración de 0.05 a 25 gramos de carbohidrato no digerible al día, preferiblemente entre 0.1 y 5 gramos al día. La presente invención comprende preferiblemente la administración entre 0.05 y 25 gramos de galacto-oligosacáridos al día, preferiblemente entre 0.1 y 5 gramos de galactooligosacáridos al día.

[0019] Preferiblemente los presentes carbohidratos no digeribles tienen un grado de polimerización (GP) de al menos 2 unidades de monosa y no son o sólo parcialmente digeridos en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago), pero que son fermentables por la flora intestinal humana. El término unidades de monosa se refiere a unidades con una estructura anular cerrada, preferiblemente hexosa, p. ej. las formas de piranosa o de furanosa. El grado medio de polimerización del oligosacárido

es típicamente inferior a 60 unidades de monosa, preferiblemente inferior a 40, incluso más preferiblemente inferior a 20.

5 [0020] Según otra forma de realización al menos uno de los carbohidratos no digeribles de la presente composición es seleccionado del grupo que consiste en fructanos, fructooligosacáridos, dextrinas no digeribles, galactooligosacáridos (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, manooligosacáridos, fucooligosacáridos, oligosacáridos ácidos (p. ej. oligosacáridos de ácido urónico tal como hidrolizado de pectina) y mezclas de los mismos. Preferiblemente la presente composición comprende al menos uno, preferiblemente al menos dos, de los carbohidratos no digeribles seleccionados del grupo que consiste en fructooligosacáridos o inulina, galactooligosacáridos y pectina y/o hidrolizado de pectina.

15 [0021] Según otra forma de realización preferida la presente composición comprende al menos uno de los carbohidratos no digeribles seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos, inulina, goma arábiga y galacto-oligosacáridos y un hidrolizado de pectina. Preferiblemente al menos un 70 % del hidrolizado de pectina tiene un grado de polimerización entre 2 y 50. El peso molecular medio del hidrolizado de pectina está preferiblemente entre 1 kD y 20 kD, preferiblemente entre 4 y 10 kD. El peso molecular medio se puede determinar por el método como se describe en el documento US 5,472,952.

20 [0022] Cuando está en forma de líquido listo para administrar, la presente composición comprende preferiblemente de 0.1 a 100 gramos de carbohidrato no digerible por litro, más preferiblemente entre 0.5 y 50 gramos por litro incluso más preferiblemente entre 1 y 25 gramos por litro. Un contenido demasiado alto de carbohidrato no digerible puede causar molestias debido a fermentación excesiva, mientras un contenido muy bajo puede suponer un estrato de mucosidad insuficiente.

25 [0023] En el caso de estar presentes al menos dos carbohidratos no digeribles diferentes, la proporción de peso está preferiblemente entre 1 y 10, más preferiblemente entre 1 y 5. Estas proporciones de peso estimulan óptimamente la producción de mucina de diferentes tipos en sitios diferentes en el intestino.

30 [0024] El carbohidrato no digerible está preferiblemente incluido en la presente composición en una cantidad superior a 0.1 % en peso, preferiblemente superior a 0.2 % en peso, más preferiblemente superior a 0.5 % en peso e incluso más preferiblemente superior a 1 % en peso basado en el peso en seco total de la composición. La presente composición tiene preferiblemente un contenido de carbohidrato no digerible inferior a 20 % en peso, más preferiblemente inferior a 10 % en peso, incluso más preferiblemente inferior a 5 % en peso.

35 *Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga*

[0025] La presente composición comprende preferiblemente ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Los LC-PUFA son ácidos grasos en los que la cadena de acilo tiene una longitud de 20 a 24 átomos de carbono (preferiblemente 20 o 22 átomos de carbono) y donde la cadena de acilo comprende al menos dos enlaces insaturados entre dichos átomos de carbono en la cadena de acilo. Más preferiblemente la presente composición comprende al menos un LC-PUFA seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n3), ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n3), ácido araquidónico (ARA, 20:4 n6) y ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5 n3). Se ha demostrado que EPA, DHA y ARA reducen eficazmente la permeabilidad de la unión estrecha intestinal. La permeabilidad reducida de la unión estrecha reduce la incidencia de infección y/o reduce el paso de (endo o exo) toxinas bacterianas. Por lo tanto, la incorporación de LC-PUFA, preferiblemente EPA, DHA, DPA y/o ARA, en la presente composición mejora la integridad de la barrera intestinal, lo cual es de suma importancia en bebés enfermos ya que estos bebés tienen una flora intestinal menos desarrollada y por lo tanto una barrera intestinal que madura más lentamente. Los LC-PUFA tienen además efectos antiinflamatorios y estimulan la adhesión de bacterias de producción de ácido láctico a superficies mucosas, estimulando así el desarrollo de una flora saludable.

50 [0026] Dado que una baja concentración de ARA, DHA, DPA y/o EPA es ya eficaz en la reducción de la permeabilidad de la unión estrecha, el contenido de LC-PUFA en la presente composición, que es preferiblemente una composición nutricional, preferiblemente no excede de 5 % en peso del contenido de grasa total, preferiblemente no excede de 2.5 % en peso, incluso más preferiblemente no excede de 1 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende al menos un 0.1 % en peso, preferiblemente al menos un 0.25 % en peso, más preferiblemente al menos un 0.5 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 0.75 % en peso de LC-PUFA del contenido de grasa total. Por la misma razón, el contenido de EPA preferiblemente no excede el 1 % en peso de la grasa total, más preferiblemente no excede el 0.5 % en peso, pero es preferiblemente al menos de 0.02 % en peso, más preferiblemente de al menos 0.05 % en peso de la grasa total. El contenido de DHA preferiblemente no excede el 1 % en peso, más preferiblemente no excede el 0.5 % en peso, pero es al menos un 0.1 % en peso de la grasa total. Como el ARA resultó ser particularmente eficaz en la reducción de la permeabilidad de la unión estrecha, la presente composición comprende cantidades relativamente altas, preferiblemente al menos de 0.1 % en peso, incluso más preferiblemente al menos de 0.25 % en peso, de la forma más preferible al menos de 0.35 % en peso de ARA de la grasa total. El contenido de ARA preferiblemente no excede el 1 % en peso de la grasa total. Cuando la presente composición enteral comprende ARA, EPA y DHA son ventajosamente añadidos para nivelar la acción del ARA, p. ej. reducir la acción potencial proinflamatoria de metabolitos de ARA. Un exceso de metabolitos de ARA puede causar inflamación. Por lo tanto, la presente composición comprende

preferiblemente ARA, EPA y DHA, donde la proporción de peso ARA/DHA está preferiblemente por encima de 0.5, preferiblemente por encima de 0.7, incluso más preferiblemente por encima de 1. La proporción de ARA/DHA es preferiblemente inferior a 10. La proporción de peso de ARA/EPA está preferiblemente entre 1 y 100, más preferiblemente entre 5 y 20.

[0027] La proporción n6:n3 está preferiblemente entre 1:2 a 8:1, más preferiblemente entre 4:1 a 8:1. La fuente del LC-PUFA puede ser, por ejemplo, lípidos de huevo, aceite fúngico, saín de EPA bajo o aceite algal.

[0028] En gran medida la proporción del ácido linoleico (C18:2 n6) a ácido linolénico alfa (C18:3 n-3) está preferiblemente entre 4 y 6, más preferiblemente entre 4.5 y 5.5. Esta proporción proporcionará la mezcla de grasa óptima para el tratamiento de la función de barrera intestinal, y así para la inducción de un crecimiento compensatorio saludable.

Nucleótidos

[0029] La adición de nucleótidos y/o nucleósidos a la presente composición mejora además la función de barrera mucosa del intestino, particularmente porque inhibe y/o reduce la incidencia de la translocación bacteriana y reduce la lesión intestinal. Por lo tanto, la presente composición también comprende al menos 1.10^{-4} % en peso, preferiblemente entre 1 y 500 mg de nucleósidos y/o nucleótidos del peso total de la fórmula seca, incluso más preferiblemente entre 5 y 100 mg. Ventajosamente la presente composición incluye nucleótidos y/o nucleósidos ya que en combinación con los LC-PUFA y carbohidratos no digeribles estos componentes mejoran de forma imprevista la función de barrera del intestino, el sistema inmunitario y/o la flora intestinal en lo que se cree es un efecto sinérgico.

[0030] Más preferiblemente la composición comprende un nucleótido. El nucleótido está preferiblemente en la forma de monofosfato, difosfato o trifosfato, más preferiblemente un monofosfato de nucleótido. El nucleótido es preferiblemente un ribonucleótido o un desoxirribonucleótido, más preferiblemente un ribonucleótido. Los nucleótidos pueden ser monoméricos, diméricos o poliméricos (incluyendo ARN y ADN). Los nucleótidos están presentes preferiblemente como un ácido libre o en forma de una sal, más preferiblemente sal monosódica. La incorporación de un nucleótido en la presente composición mejora la integridad y/o maduración de la barrera intestinal, que es de suma importancia para bebés enfermos ya que estos bebés tienen una flora intestinal menos desarrollada y por lo tanto una barrera intestinal de maduración más lenta. Preferiblemente, la composición comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en citidina 5'-monofosfato (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanosina 5'-monofosfato (GMP), e inosina 5'-monofosfato (IMP), más preferiblemente al menos 3 seleccionados del grupo que consiste en CMP, UMP, AMP, GMP e IMP. Una diversidad aumentada de nucleótidos puede mejorar además la integridad de la barrera.

[0031] Preferiblemente la composición comprende de 5 a 100 mg, más preferiblemente de 5 a 50 mg, de la forma más preferible de 10 a 25 mg de nucleótidos por 100 gramos de peso en seco de la presente composición. Los nucleótidos estimulan además el sistema inmunitario mejorando así la protección contra una alta carga de patógenos intestinales tal como *E. coli*.

[0032] Preferiblemente la presente composición comprende de 1 a 20 mg, más preferiblemente de 3 a 12.5 mg de CMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la composición comprende de 1 a 20 mg, más preferiblemente de 2 a 9 mg de UMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la presente composición comprende de 0.5 a 15 mg, más preferiblemente de 1.5 a 8 mg de AMP por 100 g de peso en seco de la presente composición. Preferiblemente la composición comprende de 0.2 a 10 mg, más preferiblemente de 0.6 a 3 mg de GMP por 100 g de peso en seco de la composición. Preferiblemente la presente composición comprende de 0.5 a 10 mg, más preferiblemente de 1.3 a 5 mg de IMP por 100 g de peso en seco de la composición.

[0033] Por consiguiente una composición preferida según la invención comprende nucleótidos, proteína, ácidos grasos, carbohidratos digeribles y no digeribles y tiene

a. una densidad energética de 0.95-1.15 kcal/ml; y

b. un componente proteínico que proporciona al menos el 9.5 % de las calorías totales, preferiblemente entre 12% de energía;

c. entre 0.1 - 0.5 % en peso de ácidos poliinsaturados grasos de cadena larga basados en los ácidos grasos totales en la composición;

d. entre 0.2 - 0.4 % en peso de carbohidrato no digerible basado en el peso en seco de la composición; y

e. al menos 3 nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en citidina 5'- monofosfato (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanosina 5'-monofosfato (GMP), e inosina 5'-monofosfato (IMP) presente en una cantidad de al menos 1.10^{-4} % en peso basado en el peso en seco de la composición, preferiblemente en una cantidad de 2.10^{-4} y 4.10^{-4} % en peso basado en el peso en seco de la composición.

Macronutrientes

5 [0034] La presente composición proporciona preferiblemente nutrición al bebé y comprende un componente de lípido, un componente proteínico y un componente de carbohidrato. El componente de lípido proporciona preferiblemente de 5 a 50 % de las calorías totales, el componente proteínico proporciona preferiblemente de 9.5 a 50 % de las calorías totales, y el componente de carbohidrato proporciona preferiblemente de 15 a 90 % de las calorías totales. La presente composición se usa preferiblemente como una fórmula para bebés, donde el componente de lípido proporciona de 35 a 50% de las calorías totales, el componente proteínico proporciona de 10 a 12.5 % de las calorías totales, y el componente de carbohidrato proporciona de 40 a 55 % de las calorías totales. Para calcular el % total de calorías para el componente proteínico, debe tomarse el total de energía proporcionada por las proteínas, péptidos y aminoácidos.

15 [0035] El componente proteínico usado en la presente composición comprende preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en proteínas animales no humanas (tales como proteínas de leche, proteínas de carne y proteínas de huevo), proteínas vegetales (tales como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz, proteína de patata y proteína de guisante), aminoácidos libres y mezclas de los mismos. La fuente de nitrógeno derivada de la leche de la vaca, particularmente proteínas de proteína de la leche de vaca tales como proteínas de caseína y de lactosuero son particularmente preferidas. Preferiblemente el componente proteínico comprende proteínas intactas, más preferiblemente proteínas de lactosuero bovino intactas y/o proteínas de caseína bovina intactas.

20 [0036] Preferiblemente la presente composición no es leche mamífera, preferiblemente no leche humana. Preferiblemente la presente composición no contiene proteína de leche humana.

25 [0037] La osmolaridad es un factor importante que determina la tolerancia gastrointestinal. Para mejorar la tolerancia gastrointestinal, la osmolaridad de la composición preferiblemente no excede de 350 mOsmol/litro, más preferiblemente menos de 300 mOsmol/litro. Si la composición se usa como alimentación por sonda, la osmolaridad preferiblemente es inferior a 300 mOsmol/litro, incluso más preferiblemente inferior a 250 mOsmol/litro ya que los bebés alimentados por sonda son más sensibles a alimentaciones con una osmolaridad más alta.

30 [0038] Los bebés enfermos padecen frecuentemente una función disminuida de barrera intestinal. Para prevenir infecciones gastrointestinales no deseadas la composición según la invención preferiblemente no comprende bacterias probióticas vivas.

Aplicación

35 [0039] La presente composición tiene como objetivo proporcionar nutrición a un bebé enfermo que padece crecimiento deficiente debido a una enfermedad y/o el tratamiento y/o la prevención de crecimiento deficiente en bebés. La presente composición es especialmente adecuada para la administración a un bebé que padece fibrosis quística, problemas cardíacos, traumatismo, cáncer y/o parálisis o ha sido o será sometido a cirugía. Preferiblemente la presente composición se administra vía sonda gastrointestinal. La presente composición se administra preferiblemente en una dosificación diaria de entre 100 ml y 1000 ml. Preferiblemente la composición se administra a un bebé de edad entre 0 y 40 18 meses. En una forma de realización la presente composición no comprende bacterias vivas.

45 [0040] La administración de la presente composición comprendiendo LC-PUFA, oligosacáridos no digeribles y nucleótido da como resultado una translocación reducida de microorganismos patógenos (nosocomiales), tal como *Escherichia coli*, otras especies Gram negativas que pertenecen al género *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, y *Acinetobacter* y especies Gram positivas tales como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, y *Clostridium*, virus y/u hongos, preferiblemente *Escherichia coli* (*E. coli*). Por ello, la presente composición se usa preferiblemente en un método para el tratamiento y/o prevención de infección y/o diarrea en bebés enfermos o bebés que padecen crecimiento deficiente, comprendiendo dicho método la administración de la presente composición a un bebé nacido por cesárea. En una forma de realización preferida la presente composición se usa para el tratamiento y/o prevención de infección provocada por *Escherichia coli*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y/o *Pseudomonas*, más preferiblemente *E. coli*.

55 [0041] La tolerancia gastrointestinal se mejora usando las composiciones según la invención. Por lo tanto, la composición según la invención se usa preferiblemente para mejorar la tolerancia gastrointestinal a fórmulas de alimentación enteral en bebés enfermos.

Ejemplos

60 [0042] Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1: composiciones nutricionales - Infatrini

65 [0043] Composición con una densidad energética de 1kcal/ml adecuada para inducir crecimiento compensatorio en pacientes entre 0 y 18 meses

ES 2 377 565 T3

			g/100ml
	Proteína	10.4 % de en.	2.6
	Carbohidrato	41.1 % de en.	10.3
	Grasa	48.6 % de en.	5.4
5	Fibra		0.8
	Nucleótidos		$2.8 \cdot 10^{-3}$ (CMP, UMP, AMP, GMP, IMP)

[0044] Vit/minerales según la directiva 1999/21 CE de FSMP

	UNIDAD DE COMPONENTE	por 100 ml	por 100 kcal
10	Proteína (equivalente), total g	2.60	2.61
	- Nitrógeno (proteína) g	0.41	0.41
	- Proteína animal g	2.60	2.61
	• Proteína de lactosuero g	1.56	1.57
15	• Caseína g	1.04	1.04
	Carbohidrato g	10.3	10.3
	- Azúcares g	5.69	5.71
	• Glucosa g	0.28	0.28
	• Lactosa g	5.16	5.18
20	• Maltosa g	0.24	0.24
	- Polisacáridos g	4.42	4.43
	Grasa g	5.36	5.38
	- Vegetal g	5.24	5.26
	- Animal g	0.12	0.12
25	• de la cual leche g	0.08	0.08
	- Saturadas g	2.05	2.05
	• de las cuales MCT g		
	- Monoinsaturadas g	2.33	2.34
	- Poliinsaturadas g	0.99	0.99
30	Fibra, dietético g	0.800	0.803
	- Soluble g	0.80	0.80
	Humedad / agua g	84.9	85.2
	Nucleótidos ** mg	2.80	2.81
	- Citidina-5'-monofosfato	0.93	0.94
35	- Uridina-5'-monofosfato	0.47	0.47
	- Adenosina-5'-monofosfato	0.78	0.78
	- Guanosina-5'-monofosfato	0.23	0.23
	- Inosina-5'-monofosfato	0.39	0.39

40 Osmolaridad: 290 mOsmol/litro

Ejemplo 2. Permeabilidad de la unión estrecha intestinal reducida con mezcla de ácidos grasos comprendiendo de EPA, DHA y ARA.

45 [0045] Las monocapas (MC) de líneas celulares epiteliales intestinales T84 (ATCC, EEUU) fueron cultivadas en filtros transwell (Corning, Costar BV, Países Bajos) permitiendo tanto el muestreo de mucosa como el muestreo serosal y la estimulación de las células epiteliales intestinales humanas. Dos semanas después de la confluencia las monocapas se incubaron en la presencia de IL-4 (2 ng/ml, compartimiento serosal, Sigma, EEUU) con o sin ácidos grasos poliinsaturados ARA, DHA, GLA, EPA, o ácido palmítico de control (10 μ M o 100 μ M, compartimiento mucosa, Sigma, San Luis, EE.UU.). Las células fueron preincubadas con ARA, DHA, EPA, o ácido palmítico durante 48 horas antes de la incubación IL-4. La coincubación de PUFA's y ácido palmítico con IL-4 se continuó durante otras 48 horas; mientras el medio de cultivo y los aditivos se cambiaron cada 24 horas. La función de barrera epitelial se determinó por medición de la resistencia transepitelial (TER) y la permeabilidad.

55 [0046] Los resultados del efecto de ARA, DHA, EPA y ácido palmítico (100 μ M) en la alteración de la barrera mediada IL-4 se dan en la tabla 1. La tabla 1 muestra que los LC-PUFA's, ARA, DHA y EPA inhiben el flujo aumentado provocado por IL-4. En cambio el ácido palmítico tuvo un efecto perjudicial y redujo la alteración de barrera en comparación con el control. Estos resultados son indicativos para el uso ventajoso de ARA, DHA, y EPA en formulaciones de nutrición clínica e infantil para prevenir o reducir a alteración de la barrera mediada IL-4. Estos resultados sostienen adicionalmente los efectos sinérgicos de la presente combinación de ácidos grasos y oligosacáridos no digeribles.

Tabla 1

Ingrediente (LC-PUFA)	Flujo IL-4	TER IL-4
Control	582	374
Ácido palmítico	777	321
DHA	271	547
ARA	218	636
EPA	228	539

- 5 [0047] La figura 1 da los efectos protectores dependientes de tiempo y dosis (10µM y 100µM) de diferentes FA's (ácido palmítico, DHA, GLA, y AA) en la destrucción de la barrera mediada IL-4 (Flujo). La figura 1 muestra que ARA, DHA y GLA protegen contra la alteración de barrera mediada IL-4 como reflejado por el flujo de dextrano disminuido 4kD. Estos resultados son indicativos para el uso ventajoso de ARA, DHA y GLA en formulaciones de nutrición clínica e infantil para prevenir o reducir la alteración de barrera mediada IL-4, por ejemplo como ocurre en alergias a alimentos o a la leche de vaca. Estos resultados apoyan aún más los efectos sinérgicos de la presente combinación de ácidos grasos y
- 10 carbohidratos no digeribles.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición comprendiendo proteína, grasa, carbohidratos digeribles y no digeribles y nucleótidos, donde la composición tiene
- a. una densidad energética de al menos 0.9 kcal/ml y preferiblemente inferior a 2.0 kcal/ml; y
 - b. un componente proteínico que proporciona al menos 9.5 % de las calorías totales; y
 - c. al menos un 0.1 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga basado en los ácidos grasos
 - 10 d. al menos un 0.1 % en peso de carbohidrato no digerible basado en el peso en seco de la composición; y
 - e. al menos un 1.10^{-4} % en peso de nucleótidos basado en el peso en seco de la composición para uso en el estímulo del crecimiento compensatorio en un bebé que padece crecimiento deficiente debido a enfermedad.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, donde la composición es para administración en forma de alimentación por sonda.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, donde el bebé padece de intolerancia gastrointestinal, fibrosis quística, problemas cardiacos, traumatismo, cáncer y/o parálisis o ha sido o será sometido a cirugía.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el carbohidrato no digerible es seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, sialo- oligosacáridos, xilooligosacáridos, inulina, goma arábica, goma guar, almidón resistente, oligosacáridos derivados de leche, pectina y mezclas de los mismos.
- 25 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende al menos 3 nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en citidina 5'-monofosfato (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanósina 5'-monofosfato (GMP), e inosina 5'-monofosfato (IMP).
- 30 6. Composición nutricional comprendiendo proteína, grasa, carbohidratos digeribles y no digeribles y nucleótidos, donde la composición tiene
- a. una densidad energética de 0.95-1.15 kcal/ml; y
 - b. un componente proteínico que proporciona al menos un 9.5 % de las calorías totales;
 - c. entre 0.1 - 5 % en peso de ácidos poliinsaturados grasos de cadena larga basado en los ácidos grasos
 - 35 totales en la composición;
 - d. entre 0.1 - 5 % en peso de carbohidrato no digerible basado en el peso en seco de la composición; y
 - e. al menos 3 nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en citidina 5'-monofosfato (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanósina 5'-monofosfato (GMP), e inosina 5'-monofosfato (IMP) presentes en una cantidad de al menos 1.10^{-4} % en peso basado en el peso en seco de la
 - 40 composición.

Fig 1a

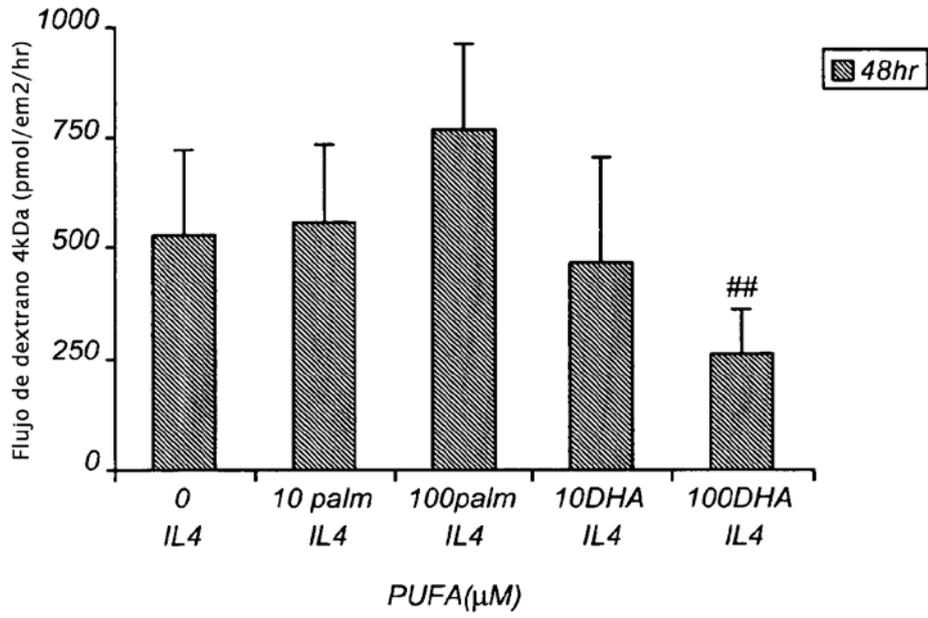


Fig 1b

