

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 257**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011 E 11712054 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2552242**

54 Título: **Fórmula infantil baja en proteínas con aumento de los aminoácidos esenciales**

30 Prioridad:

26.03.2010 WO PCT/NL2010/050156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.12.2015

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**VAN GOUDOEVER, JOHANNES BERNARD;
VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;
ABRAHAMSE-BERKEVELD, MARIEKE y
BOEHM, GÜNTHER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 555 257 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 infantil baja en proteínas con aumento de los aminoácidos esenciales

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se sitúa en el campo de la nutrición de bebés y el contenido de aminoácidos de cadena ramificada esencial de la misma.

10 Antecedentes de la invención

[0002] El conocimiento de los requisitos de aminoácidos esenciales en bebés (prematuros) es importante desde el exceso o el defecto de los mismos pueden llevar a morbilidad a largo plazo, así como a obesidad (Singhal et al. (2002) son J Clin Nutr 75:993-9) o al crecimiento subóptimo y a un neurodesarrollo dañado (Stephens et al (2009) Pediatrics 2009,123:1337-43).

15

[0003] WO2008054200A2 se refiere a un método para evitar y/o tratar la adiposidad visceral y/o para alterar la distribución de grasa corporal mediante la administración de una determinada composición nutricional a un sujeto humano con edad entre 0 y 48 meses, y que previene la incidencia de enfermedades a lo largo de la vida.

20 La función de los BCAA no se discute en este documento.

[0004] En EP0418593A2 las proteínas, péptidos y mezclas de aminoácidos de composiciones de aminoácidos optimizadas que se proporcionan se pueden usar como la base de proteínas en la preparación de aditivos para leche materna y como una base de proteínas para producir alimentos lácteos para bebés prematuros y otros bebés.

25 Las mezclas según la invención contienen 18 aminoácidos esenciales en una proporción definida, esta proporción es calculada y seleccionada basándose en el contenido de proteína nutritiva de la leche materna.

[0005] Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val) contienen el 35-40% de los aminoácidos dietéticos indispensables en la proteína del cuerpo y el 14% de los aminoácidos totales en el músculo esquelético.

30

La nutrición infantil ha sido formulada usando leche materna de pecho como la composición más idónea. No obstante, debido a la diferente composición de aminoácidos de las fuentes de proteínas usadas en la producción de alimento para bebés, los niveles de proteínas son frecuentemente más altos en comparación con los de la leche materna para asegurar la ingesta suficiente de BCAA.

35

[0006] Ahora es cada vez más evidente que los primeros alimentos que consume el bebé tienen efectos metabólicos en él, también a lo largo de la vida, es decir, la impronta metabólica.

Por ejemplo, WO 2008/054200 divulga que la impronta metabólica es un mecanismo importante en la programación de la salud futura y que el alimento está específicamente diseñado para prevenir la obesidad a lo largo de la vida mediante dietas bajas en proteínas.

40

Por lo tanto, las dietas demasiado altas o demasiado bajas en proteínas pueden ser nocivas para los bebés.

En cualquier caso, se desconoce el requisito exacto de aminoácidos esenciales para bebés en término y prematuros.

Resumen de la invención

45

[0007] Históricamente, se han usado medidas descriptivas o gruesas, como crecimiento y equilibrio de nitrógeno, para estudiar los requisitos de aminoácidos.

Ninguno de los estudios han sido realizados usando técnicas de isótopos estables para medir los requisitos de aminoácidos esenciales para la correcta alimentación enteral de los bebés.

50 Por lo tanto, los inventores han investigado los requisitos de aminoácidos esenciales usando esta técnica preferida en la alimentación enteral de bebés para determinar la proporción óptima de aminoácidos en una composición nutricional y para determinar los requisitos absolutos de los tres BCAA esenciales: valina, isoleucina y leucina.

Los resultados de estos estudios cambian ahora radicalmente los conceptos conocidos sobre el requisito de aminoácidos.

55 Esto es particularmente relevante para fórmulas con una concentración baja de proteínas cuyo objetivo es prevenir efectos adversos en la impronta metabólica del bebé.

[0008] Sorprendentemente, los presentes inventores descubrieron que el requisito de valina, que se sitúa actualmente en 87 mg/kg/día, debería ser entre 100 y 175 mg/kg/día, con un intervalo preferido entre 110 y 160 mg/kg/día.

60 Los inventores también han establecido un aumento en los requisitos de isoleucina y leucina. Para la isoleucina se encuentra entre 100 y 160 mg/kg/día, preferiblemente entre 105 y 150 mg/kg/día; la recomendación

actual es de 88 mg/kg/día.

Como el requisito de leucina parece ser comparable a los valores actualmente recomendados, la consecuencia más prominente del presente hallazgo es que las proporciones de estos tres aminoácidos de cadena ramificada tienen que ser adaptadas a una proporción en peso Leu:Ile:Val entre (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0 en vez de la proporción en peso actualmente recomendada Leu:Ile:Val de 1,9:1,0:1,0.

Por consiguiente, en una forma de realización la invención afecta a una fórmula infantil que comprende proteínas, carbohidratos digeribles y grasas, donde la proteína incluye los aminoácidos leucina, isoleucina y valina en una relación en peso de leucina:isoleucina:valina entre (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, y donde el contenido total de proteínas es entre 1,3 y 1,9 gramos de proteínas/100 kcal.

Preferiblemente, la proporción en peso Leu:Ile:Val es entre (1,3-1,5):(0,9-1,1):1,0, preferiblemente entre (1,3-1,5):(0,9-1,0):1,0, preferiblemente entre 1,3:1,0:1,0 y 1,5:0,9:1,0

[0009] Una composición preferida según la invención comprende por lo tanto en 100 ml entre 40 y 120 mg de valina, preferiblemente entre 55 y 120 mg de valina, preferiblemente entre 70 y 110 mg de valina y entre 40 y 120 mg de isoleucina, preferiblemente entre 55 y 110 mg de isoleucina, preferiblemente entre 70 y 100 mg de isoleucina y entre 70 y 180 mg de leucina, preferiblemente entre 90 y 170 mg de leucina.

La composición según la invención está destinada para bebés entre 0-36 meses.

Con un contenido energético preferido de entre 60 y 70 kcal por 100 ml, una composición preferida según la invención comprende entre 90 y 180 mg de valina por 100 kcal en la composición total, preferiblemente entre 100 y 150 mg de valina por 100 kcal, preferiblemente entre 105 y 121 mg de valina por 100 kcal, y entre 90 y 180 mg de isoleucina por 100 kcal en la composición total, preferiblemente entre 95 y 170 mg, preferiblemente entre 100 y 150 mg de isoleucina por 100 kcal y entre 120 y 260 mg de leucina por 100 kcal en la composición total, preferiblemente entre 120 y 180 mg de leucina por 100 kcal, preferiblemente entre 130 y 160 mg de leucina por 100 kcal.

Preferiblemente la proporción leucina:isoleucina:valina es entre (1,3-1,5):(0,9-1,1):1,0

[0010] Las fórmulas para lactantes comprendiendo los intervalos de aminoácidos anteriormente mencionados son preferiblemente usados para la nutrición enteral o parental de bebés.

En particular, las fórmulas para lactantes se usan para evitar obesidad durante la infancia o a lo largo de la vida mientras se mantiene el crecimiento óptimo en el periodo en el que el bebé depende principalmente de la composición para la ingesta de proteínas.

Descripción detallada de la invención

[0011] Contenido en proteínas: el término 'contenido en proteínas' como se usa en el presente documento se puede calcular a partir del uso del contenido de nitrógeno utilizando la fórmula: contenido de nitrógeno x 6,25.

El contenido de nitrógeno se puede medir según procedimientos estándar conocidos por un experto en la técnica.

[0012] Bebé: el término 'bebé' según la presente invención se refiere a un humano con una edad comprendida entre 0 y 36 meses, preferiblemente entre 0 y 18 meses e incluso de forma más preferible entre 0 y 6 meses.

Cuanto más joven es el bebé, más dependiente es de la fórmula infantil para la ingesta de proteínas.

Por lo tanto, la fórmula se prefiere para el grupo de edad inferior a 12 meses o para bebés que debido a problemas digestivos o alergias dependen de la fórmula infantil para su ingesta de proteínas.

[0013] Bebés prematuros y/o pequeños para su edad gestacional: un bebé prematuro es un bebé nacido antes del periodo normal de embarazo que se completa antes o durante la semana 37 de embarazo de la madre, es decir, antes o durante las 37 semanas desde el principio del último periodo menstrual de la madre.

Los bebés PEG son aquellos cuyo peso de nacimiento es menor al percentil 10 correspondiente a su edad gestacional.

Normalmente han sido sujeto de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

Los bebés prematuros y/o PEG incluyen bebés con bajo peso al nacer (bebés BPN), bebés con muy bajo peso al nacer (bebés MBPN), y bebés con extremo bajo peso al nacer (bebés EBPN).

Los bebés BPN se definen como bebés con un peso inferior a 2500 g., los bebés MBPN se definen como bebés con un peso inferior a 1500 g, y los bebés EBPN se definen como bebés con peso inferior a 1000 g.

[0014] La fórmula infantil es una fórmula nutricionalmente completa que comprende proteínas, grasas, carbohidratos, y micronutrientes tales como vitaminas y minerales.

Preferiblemente, la fórmula infantil comprende fibras dietéticas, nucleótidos y los ácidos grasos de ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

El término fórmula infantil excluye la leche materna.

[0015] La buena nutrición es esencial para el crecimiento óptimo y el desarrollo de bebés prematuros o nacidos en término.

Las proteínas son un componente importante de una nutrición adecuada, ya que proporciona aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis proteica y el crecimiento críticos.

La nutrición es especialmente importante durante la primera fase de vida, ya que la ingesta proteica durante las primeras 4 semanas de vida puede tener una mayor influencia en la función cognitiva tardía y en la presión sanguínea.

5

[0016] El alarmante aumento de inquietud tanto en la prevalencia como en la gravedad de la obesidad en los niños ha renovado el interés en los patrones alimenticios durante la infancia.

Un alto aumento de peso temprano los primeros 1-2 años de vida se asocia con posteriores consecuencias adversas para salud, tales como presión sanguínea elevada, aumento del sobrepeso y la deposición de grasa corporal, y mayor riesgo de diabetes.

10

Una mayor ingesta de proteínas en bebés alimentados con fórmula infantil en comparación con bebés lactantes puede ser decisiva, ya que los bebés alimentados con fórmulas alcanzan un mayor peso corporal y por altura a la edad de un año.

La reducción del contenido proteico en los alimentos para bebés puede ser una estrategia que podría contribuir a disminuir estos efectos adversos.

15

Una buena calidad de las proteínas, es decir, cantidades adecuadas de aminoácidos nutricionalmente disponibles se vuelven más críticas.

[0017] De forma clásica, hay nueve aminoácidos considerados esenciales en la dieta; si estos aminoácidos no se administran en las proporciones adecuadas, la síntesis de proteínas se reducirá.

20

Los requisitos de los aminoácidos indispensables han sido determinados por varios métodos diferentes.

Históricamente, se han usado medidas descriptivas o gruesas como crecimiento y equilibrio de nitrógeno.

No se han realizado estudios utilizando técnicas de isótopos estables para medir los requisitos de aminoácidos esenciales para bebés alimentados adecuadamente por vía enteral.

25

[0018] Para poblaciones vulnerables como los neonatos es inaceptable a mantener una dieta deficitaria a largo plazo.

[0019] Brunton et al. (1998) Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1(5): p. 449-53 valida un protocolo mínimamente invasivo para usar la técnica de indicador de oxidación de aminoácidos (IAAO por sus siglas en inglés) en bebés y niños.

30

Este protocolo se ha usado recientemente para determinar las necesidades totales de aminoácidos de cadena ramificada en niños sanos en edad escolar.

Las necesidades estimadas en niños fueron similares a las estimadas en humanos adultos, lo que sugiere que los valores derivados de forma experimental predominantemente los requisitos de mantenimiento y no cuentan todas las necesidades del crecimiento.

35

[0020] Las recomendaciones actuales en bebés de 0-6 meses se basan en el contenido de aminoácidos de la leche humana que pueden ser inadecuados, ya que los bebés lactantes tener tomas de leche bastante variables y es el propio lactante quien regula en gran medida la toma requerida.

Las directivas de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA por sus siglas en inglés) requieren fórmulas infantiles que contengan 88 mg de valina, 92 mg de isoleucina y 167 mg de leucina por 100 kcal con un mínimo de 60 y un máximo de 70 kcal/100ml de fórmula, es decir entre 52,5 y 62,0 mg de valina por 100ml, 55 y 64,9 mg de isoleucina y entre 100 y 118 mg de leucina por 100 ml de fórmula.

40

Según la presente invención estos intervalos no son adecuados.

[0021] Según la presente invención, el contenido total de proteínas en la fórmula infantil es entre 1,3 y 1,9 g de proteínas/100 kcal, incluso de forma más preferible entre 1,3 y 1,8 g de proteínas/100 kcal, dando como resultado una fórmula infantil que comprende entre un 5,2 y un 7,6 % de proteínas basada en las calorías totales de la composición.

45

Una composición preferida comprende entre 90 y 180 mg de valina y entre 90 y 180 mg de isoleucina por 100 kcal y entre 130 y 260 mg de leucina por 100 kcal.

Según la presente invención, los intervalos preferidos para una composición basada en aminoácidos o proteínas hidrolizadas son entre 105 y 120 mg de valina y entre 100 y 120 mg de isoleucina por 100 kcal y entre 130 y 160 mg de isoleucina por 100 kcal, ya que éstos son los intervalos más cercanos al requisito de aminoácidos promedio determinado experimentalmente (ver ejemplos 1-2).

50

Para composiciones con base de proteínas no hidrolizadas (intactas), estos últimos rangos limitados son preferiblemente alrededor de un 10% más bajos, preferiblemente entre el 10 y el 20% más bajos.

55

Así, en una forma de realización para composiciones basadas en proteínas no hidrolizadas (intactas), los intervalos preferidos según la presente invención están entre 105 y 120 mg de valina y entre 100 y 120 mg de isoleucina por 100 kcal y entre 130 y 160 mg de isoleucina por 100 kcal.

[0022] En otra forma de realización preferida de la presente invención, una fórmula infantil comprende un lípido, proteína y componente de carbohidrato digerible, donde el componente de proteína proporciona entre el 5,0 y el 7,6% de las

60

calorías totales, el componente lipídico proporciona del 35 al 55% de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona del 30 al 60% de las calorías totales para la producción de una composición nutricional, donde la composición comprende por 100 ml entre 40 y 110 mg de valina, preferiblemente entre 40 y 70 mg de valina, y entre 40 y 110 mg de isoleucina.

5 Preferiblemente la proporción en peso leucina:valina está en el intervalo de 1,1:1,0 a 1,5:1,0, de forma más preferible en el intervalo de 1,3:1,0 a 1,5:1,0 y la proporción en peso isoleucina:valina está en el intervalo de 0,9:1,0 a 1,1:1,0, es preferiblemente aproximadamente 1,0:1,0, lo que significa que las cantidades de Ileu y Val no necesariamente deben ser exactamente las mismas, pero se encuentran dentro del margen redondeado del segundo decimal.

10 Así la proporción en peso leucina:isoleucina:valina se encuentra en el intervalo de (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, preferiblemente en el intervalo de (1,1-1,5):1,0:1,0.

[0023] La composición según la invención se usa preferiblemente para alimentar bebés cuya ingesta de proteínas depende en gran medida de la composición nutricional según la presente invención.

15 Estos bebés tienen preferiblemente un rango de edad entre 0 y 36 meses, preferiblemente entre 0 y 18 meses, e incluso de forma más preferible entre 0 y 6 meses.

La composición también puede utilizarse para bebés que sufren de (múltiples) alergias alimenticias que normalmente restringen su ingesta de proteínas intactas usando fórmulas de proteínas hidrolizadas o a base de fórmulas de aminoácidos.

20 Además, la composición se puede usar para el tratamiento dietético de enfermedades como la fenilcetonuria (PKU), la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD por sus siglas en inglés) o la tirosinemia.

[0024] Normalmente los bebés son alimentados con 150 ml de una fórmula de leche infantil por kg de peso corporal al día.

25 Preferiblemente, con este régimen de alimentación, un bebé ingiere las cantidades de leucina, isoleucina y valina ahora establecidas.

Así, en una forma de realización, la invención concierne a un uso no médico de una fórmula infantil para alimentar bebés, o un método no médico para alimentar bebés que comprende la administración de una fórmula infantil, donde la fórmula infantil comprende proteínas que proporcionan leucina, isoleucina y valina en una proporción de (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, y la fórmula infantil proporciona entre 100 y 175 mg de valina por kg de peso corporal al día, y entre 100 y 160 mg de isoleucina por kg de peso corporal al día cuando el bebé es alimentado con 150 ml de la composición nutricional por kg de peso corporal al día.

30

Proteínas

35 [0025] Preferiblemente la proteína está presente en la composición por debajo del 8% en base a las calorías totales de la composición.

Preferiblemente la composición nutricional comprende entre el 5,0 y el 8,0 % de proteínas en base a las calorías totales, de forma más preferible entre el 5,5 y 8,0%, e incluso de forma más preferible entre el 5,7 y 7,6 % de proteínas en base a las calorías totales.

40 Se entiende como calorías totales de la composición la suma de calorías aportadas por las grasas, proteínas y carbohidratos digeribles de la composición.

Una concentración baja de proteínas asegura una respuesta de insulina inferior, previniendo así la proliferación de adipocitos, especialmente de adipocitos viscerales en bebés.

45 La concentración de proteínas en una composición nutricional se calcula por la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres.

La concentración de proteínas se calcula mediante la determinación de la cantidad de nitrógeno, multiplicando éste por un factor de 6.25.

Un gramo de proteína es igual a 4 kcal.

50 En base al peso en seco, la composición comprende preferiblemente menos del 12 % en peso de proteínas, de forma más preferible entre el 6 y el 11 % en peso, de forma incluso más preferible del 7 al 10 % en peso.

En base a un líquido listo para beber o un producto reconstituido de polvo, la composición comprende preferiblemente menos de 1.5 g de proteína por 100 ml, de forma más preferible entre 0,8 y 1,35 g por 100 ml.

55 [0026] La fuente de las proteínas se selecciona preferiblemente de manera que se cumplen los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se asegura un crecimiento satisfactorio.

Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteínas basadas en proteínas de leche de vaca, tal como suero de leche, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja.

En caso de que se usen proteínas de suero de leche, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero de leche ácido o dulce, proteína de suero de leche aislada o mezclas de los mismos, y pueden incluir • lactoalbúmina y β-lactoglobulina.

60 De forma más preferible, la fuente de proteínas se basa en suero de leche ácido o dulce donde se ha eliminado el caseína

glicomacropéptido (CGMP).

La eliminación del CGMP de la proteína de suero de leche dulce o el uso de suero de leche ácido reduce ventajosamente el contenido de treonina.

5 Preferiblemente la proteína de suero de leche enriquecida con • -lactoalbúmina se usa para optimizar el perfil del aminoácido.

Utilizando fuentes de proteína con un perfil de aminoácido optimizado más cercano al de la leche materna permite que se provean todos los aminoácidos esenciales en una concentración proteica reducida, por debajo de 8 % en base al contenido energético total, preferiblemente entre el 5,5 y el 8,0% basado en el contenido energético total proporcionado por las proteínas, grasas y carbohidratos digeribles, y se sigue asegurando un crecimiento satisfactorio.

10 [0027] Para asegurar que los niveles bajos de proteínas se pueden alcanzar en las composiciones nutricionales según la presente invención, se comprende preferiblemente una fuente de proteínas donde la suma de leucina, isoleucina y valina proporciona al menos el 20 % en peso del contenido de aminoácidos total.

15 [0028] Si suero de leche de dulce modificado se usa como fuente de proteínas, se complementa preferiblemente con arginina libre en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso y/o histidina libre en una cantidad del 0,1 al 1,5 % en peso en base a las proteínas totales.

20 [0029] Las proteínas puede ser intactas o hidrolizadas o una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas, aunque generalmente se prefieren las proteínas intactas.

Preferiblemente la composición comprende caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizada.

Se ha observado que la administración de una composición donde la proteína comprende caseína hidrolizada y suero de leche hidrolizado produce niveles posprandiales reducidos en insulina y glucosa en comparación con la administración de una composición que comprende caseína intacta y proteína de suero de leche intacta.

25 Los niveles aumentados de insulina y glucosa indican una forma de insensibilidad y/o resistencia a la insulina en bebés alimentados con la fórmula.

La presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de péptidos con una longitud de cadena de 2 a 30 aminoácidos en base al peso en seco de la proteína.

30 La cantidad de péptidos con una longitud de cadena entre 2 y 30 aminoácidos pueden por ejemplo ser determinados como se describe en de Freitas et al, (1993), J. Agric. Food Chem. 41:1432-1438.

La presente composición puede incluir caseína hidrolizada o proteínas de suero de leche hidrolizadas o ambas.

La presente composición incluye preferiblemente ambas caseína y proteína de suero de leche hidrolizadas debido a que la composición de aminoácido de caseína bovina es más similar a la composición de aminoácido que se encuentra en la proteína de leche humana y la proteína de suero de leche es más fácil para asimilar y encontrar en proporciones superiores en la leche humana.

35 La composición comprende preferiblemente al menos el 50 % en peso, preferiblemente al menos el 80 % en peso, de la forma más preferible aproximadamente el 100 % en peso de proteínas hidrolizadas en base al en peso total de la proteína.

40 La presente composición comprende preferiblemente una proteína con un grado de hidrólisis proteico entre el 5 y el 25%, de forma más preferible entre el 7,5 y el 21%, de la forma más preferible entre el 10 y el 20%.

El grado de hidrólisis se define como el porcentaje de enlaces peptídicos que han sido descompuestos por hidrólisis enzimática, con 100% estando presentes el 100 % de los enlaces peptídicos potenciales.

Una forma adecuada para preparar la hidrólisis es la descrita en WO 01/41581.

45 [0030] Cuando se utiliza un aminoácido basado en una fuente de proteína será más fácil predecir cuántos de los aminoácidos realmente llegarán al bebé.

Por lo tanto, una composición preferida según la invención comprende aminoácidos como fuente de proteínas.

En una forma de realización de la composición según la presente invención las proteínas consisten esencialmente en aminoácidos libres.

50 Una forma de realización preferida se muestra en ejemplo 3.

Fibras dietéticas

55 [0031] Las primeras diferencias en la composición nucrobiota fecal de los niños pueden predecir sobrepeso (Kalliomaki et al. (2008) Am J Clin Nutr 87(3):534-538).

Se ha demostrado que el Bifidobacterium spp que afecta a la cantidad y calidad de la microbiota durante el primer año de vida fue más alto en número en niños con un peso normal a los 7 años que en niños con sobrepeso.

Sin pretender imponer ninguna teoría, los inventores creen que además de una ingesta baja de proteínas, el uso de fibra dietética capaz de estimular la flora bífida tendrá un efecto adicional en la prevención o el tratamiento de la obesidad en bebés.

60 Las fibras dietéticas son seleccionadas del grupo consistente en fibras que pueden estimular el crecimiento de

Bifidobacterium spp.

[0032] Preferiblemente los oligosacáridos no digeribles tienen un grado de polimerización (DP por sus siglas en inglés) entre 2 y 60.

5 El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo consistente en fructooligosacáridos (incluyendo inulina), galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalactooligosacáridos), glucooligosacáridos (incluyendo gentio-oligosacáridos, nigero-oligosacáridos y ciclodextrinas), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, ácido siálico comprendiendo oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.

10 Preferiblemente la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, de forma más preferible galacto-oligosacáridos, de la forma más preferible galacto-oligosacáridos beta-asociados.

En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de galacto-oligosacáridos β -asociados y fructo-oligosacáridos, de forma más preferible en una proporción en peso de 20-2:1, de forma más preferible 12-7:1.

15 Preferiblemente la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un grado de polimerización (DP) de 2-10 y/o fructooligosacáridos con un DP de 2-60.

El galacto-oligosacárido se selecciona preferiblemente del grupo consistente en galacto-oligosacáridos beta-asociados, transgalacto-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilado. Los galacto-oligosacáridos β -asociados son vendidos, por ejemplo bajo la

20 marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos).

Preferiblemente los sacáridos de los galacto-oligosacáridos son β -asociados, ya que esto también ocurre en el caso de los galacto-oligosacáridos de la leche humana.

Un fructooligosacárido es un oligosacárido no digerible (NDO por sus siglas en inglés) que comprende una cadena de

25 unidades de fructosa beta-asociadas con un DP o DP medio de 2 a 250, de forma más preferible de 10 a 100.

Un fructooligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifrufructano.

Un fructooligosacárido especialmente preferido es la inulina.

Un fructooligosacárido adecuado para usar en composiciones también está disponible comercialmente, por ejemplo

30 Raftiline®HP (Orafti).

Los oligosacáridos de ácido urónico se obtienen preferiblemente mediante la degradación de pectina, de forma más

preferible pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica.

Preferiblemente la composición comprende galacto-oligosacárido β -asociado: fructooligosacárido: oligosacárido de ácido

urónico en una proporción en peso de 20-2: 1: 1-3, de forma más preferible 12-7: 1: 1-2.

[0033] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, de forma

35 más preferible de 150 mg a 1,50 g, incluso de forma más preferible de 300 mg a 1 g. En base al peso en seco, la composición preferiblemente comprende de 0,25 % a 5,5 % en peso, de forma más preferible de 0,5 % a 4 % en peso, incluso de forma más preferible de 1,5 % a 3 % en peso.

Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz en la estimulación de las bacterias beneficiosas

40 en la microbiota, mientras que una cantidad demasiado alta supondrá efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

[0034] Un estudio determina que la estimulación de la flora bífida en bebés alimentados con fórmula muestra un efecto

45 bifidogénico mejorado de galacto-oligosacáridos e inulina de cadena larga cuando éstos se dan en la combinación, en comparación con una fórmula con una sola fibra dietética.

[0035] Los bebés de 9-10 meses mayor han tomado 500 ml al día de una fórmula de leche que comprende 1,2 g beta-

50 galacto-oligosacáridos más inulina de cadena larga durante 1 mes (grupo A).
Un grupo de control recibió una fórmula de leche sin beta-galacto-oligosacáridos ni inulina de cadena larga (grupo B).
En total 138 niños han participado en el estudio.

La flora fecal fue examinada antes y después este periodo mediante un análisis FISH.

[0036] Después del tiempo de intervención, la proporción de bifidobacterias/total de bacterias fue significativamente más

55 alta en el grupo A que en el grupo B. Por lo tanto, una composición preferida según la invención comprende una combinación de beta-galacto-oligosacáridos e inulina de cadena larga.

Grasas

[0037] Como se ha explicado anteriormente, el contenido proteico de la fórmula infantil tiene efectos en el metabolismo

60 lipídico y en la deposición de grasa en bebés.
Además la composición lipídica de las grasas en la fórmula infantil ha demostrado tener un impacto importante en la prevención de la obesidad, y en particular en la obesidad central o adiposidad visceral, véase por ejemplo

WO2008/054208.

El término 'adiposidad cerebral' se refiere a una condición con una masa de grasa visceral aumentada.

El término adiposidad visceral es también conocido como obesidad central.

La adiposidad visceral típicamente viene provocada por (la acumulación de) un exceso de masa de grasa visceral.

5 La grasa visceral, también conocida como grasa orgánica, grasa intraabdominal, grasa peritoneal o grasa central se localiza normalmente dentro de la cavidad peritoneal a diferencia de grasa subcutánea que se encuentra bajo la piel y la grasa intramuscular que está dispersa en los músculos esqueléticos.

La grasa visceral incluye grasa mesentérica, grasa perirenal y grasa retroperitoneal.

10 [0038] La investigación precedente, descrita en WO2008/054208, muestra que los ácidos grasos de cadena media (AGCM) contribuyen a una reducción de la masa de grasa a lo largo de la vida.

Por lo tanto, además de la proteína específica y el contenido de aminoácidos según las presentes reivindicaciones, la composición comprende ventajosamente AGCM.

15 [0039] El efecto en la deposición de grasa visceral se muestra específicamente cuando se usa una composición nutricional que comprende (i) una proporción ácido linoleico (LA)/ácido alfa-linoleico (ALA) entre 2 y 6 y (ii) un contenido en LA bajo (<14,5 % en peso basado en los ácidos grasos totales) y opcionalmente ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados o LC-PUFA (particularmente DHA).

Tal composición da como resultado una reducción en la adiposidad visceral a lo largo de la vida.

20 [0040] Por lo tanto, una composición nutricional preferida comprende proteínas, carbohidratos digeribles y grasas, donde la proteína comprende los aminoácidos leucina, isoleucina y valina en una proporción leucina:isoleucina:valina en el intervalo de (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, y la grasa comprende ácido linoleico y ácido alfa-linoleico en una proporción entre 2 y 6 y el contenido de ácido linoleico es inferior al 14,5 % en peso en base a los ácidos grasos totales.

25 Esta composición podría utilizarse preferiblemente para la alimentación enteral de bebés para la prevención de la obesidad a lo largo de la vida.

Aplicaciones

30 [0041] La presente fórmula infantil se ingiere o administra ventajosamente a bebés prematuros o pequeños para su edad gestacional y por lo tanto se destina para el tratamiento enteral o parenteral de bebés prematuros o pequeños para su edad gestacional.

Además, la presente fórmula infantil, y preferiblemente la forma en la cual la proteína consiste esencialmente en aminoácidos libres, se utiliza ventajosamente para el tratamiento de bebés con una enfermedad metabólica seleccionada

35 del grupo PKU, MSUD y tirosinemia, o para el tratamiento de bebés con alergias alimenticias. Preferiblemente la presente fórmula infantil se ingiere o administra ventajosamente a bebés con una edad entre 0 y 36 meses, preferiblemente entre 0 y 24 meses.

40 [0042] La invención también afecta al uso de la fórmula infantil según la presente invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de a) bebés con una edad entre 0 y 24 meses y/o b) bebés prematuros o c) bebés pequeños para su edad gestacional o d) bebés con una enfermedad metabólica seleccionada del grupo consistente en PKU, MSUD y tirosinemia o e) bebés con alergias alimenticias.

45 [0043] En una forma de realización preferida, la presente invención afecta a la utilización de la fórmula infantil según la presente invención para la producción de un medicamento para la prevención de la obesidad a lo largo de la vida.

[0044] Además la presente invención afecta al uso no médico de la fórmula infantil según la presente invención para la producción de una composición para la alimentación de bebés con un rango de edad entre 0 y 36 meses.

50 [0045] Además la presente invención afecta al uso no médico de una fórmula infantil para la alimentación de bebés, donde la fórmula infantil comprende proteínas que proporcionan leucina, isoleucina y valina en una proporción de (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, y la fórmula infantil proporciona entre 100 y 175 mg de valina por kg de peso corporal al día, y entre 100 y 160 mg de isoleucina por kg de peso corporal al día cuando el bebé es alimentado con 150 ml de la composición nutricional por kg de peso corporal al día.

55 Ejemplos

Ejemplo 1. Necesidad de valina e isoleucina en bebés

60 Diseño experimental

[0046] En este estudio se catalogaron bebés en término varones (n=28).

Éstos tenían una edad gestacional de 37- 43 semanas, un peso de nacimiento superior a 2500 gramos y una edad posnatal de 28 días.

5 [0047] Se utilizó la técnica IAAO (Zello et al. (1993) Am J Physiol 264:E677-85) para determinar las necesidades de valina y en un experimento separado se determinaron las necesidades de isoleucina.

Este método usa un indicador que se oxida cuando un aminoácido esencial se limita, ya que no hay almacenamiento de aminoácidos y los aminoácidos deben ser divididos entre la incorporación en la proteína o la oxidación.

10 Si el aminoácido evaluado es deficitario en la dieta, éste limitará la síntesis de proteína y el aminoácido indicador se oxidará.

Si la ingesta en la dieta del aminoácido de prueba aumenta, la oxidación del indicador se reducirá hasta alcanzar los requisitos del aminoácido de prueba.

Cuando la ingesta alcanza el requisito, entonces la síntesis de proteínas tiene lugar en su capacidad óptima y la degradación oxidante de todos los demás aminoácidos esenciales se estabiliza.

15 El requisito del aminoácido de prueba se identifica gracias a este punto de rotura.

[0048] Durante el periodo de estudio, los sujetos fueron sometidos aleatoriamente a ingestas graduadas de valina en un rango de 5 a 236 mg/kg al día o ingestas graduadas de isoleucina en un rango de 5 a 216 mg/kg al día.

20 Tras una adaptación de 24 horas a la dieta de estudio, se tomaron muestras respiratorias de referencia y comenzó un protocolo de trazado.

Los sujetos fueron pesados a diario, antes y al final del protocolo de trazado y se midió la circunferencia de la cabeza en el día de estudio.

Fórmula de estudio

25 [0049] Se ha usado una fórmula de estudio idéntica al Neocate normal, una fórmula basada en aminoácidos diseñada para cumplir los requisitos de aminoácidos en bebés (SHS, Liverpool, Reino Unido) pero sin el aminoácido de prueba y con una cantidad disminuida de fenilalanina.

La cantidad de valina fue ajustada por separado como L-valina.

30 La cantidad de isoleucina fue ajustada por separado como L-isoleucina.

Se administró L- fenilalanina durante el tiempo de adaptación y durante la infusión de bicarbonato [¹³C] para obtener una ingesta estable total de 166 mg/kg/día durante todo el estudio.

Para hacer la fórmula con isonitrógeno se añadió L-alanina por separado.

35 Ya que la fenilalanina fue usada como indicador y la fenilalanina se hidroxila a tirosina antes de que se produzca oxidación, se aseguró que la ingesta de tirosina era muy superior a los requisitos actuales.

Una ingesta de tirosina demasiado limitada puede reducir la recuperación de la etiqueta ¹³C en el aire expirado.

Para minimizar el efecto de alimentación en bicarbonato [¹³C] se dio alimentación por goteo continua estable durante la infusión de bicarbonato [¹³C].

40 Para minimizar la incomodidad de los sujetos éstos podían beber una botella cada hora durante la infusión de fenilalanina [1-¹³C].

Protocolo de trazado

45 [0050] El día de estudio los sujetos recibieron una imprimación (15 µmol/(kg) continua (10 µmol/(kg·h)) de infusión enteral de bicarbonato [¹³C] (pirógeno estéril libre, 99% ¹³C exceso de porcentaje de átomo (APE en inglés); Cambridge Isotopes, Woburn, MA) durante 3 h para cuantificar la producción individual de CO₂.

La infusión de bicarbonato sódico etiquetada fue directamente seguido de una imprimación (30 µmol/(kg), infusión enteral (30 µmol/(kg·h)) continua de fenilalanina [1-¹³C] (99% ¹³C APE; Cambridge Isotopes, Woburn, MA) durante cinco horas mediante una bomba de infusión por el tubo nasogástrico.

50 Las jeringas con trazadores fueron ponderadas antes y después de la infusión para determinar la cantidad exacta de trazador dado durante el estudio.

Recogida de muestras

55 [0051] Las muestras respiratorias fueron recogidas el día de adaptación en los primeros 8 pacientes para determinar el tiempo necesario para obtener un enriquecimiento estable de fondo, utilizando el método descrito por Van der Schoor et al. (2004) *Pediatr Res* 55:50-4.

El día de estudio fueron recogidas muestras de referencia 15 y 5 minutos antes de comenzar la infusión de trazado.

60 Durante el experimento se recogieron muestras respiratorias enriquecidas con ¹³C duplicadas cada 10 minutos durante el estado de equilibrio isotópico del inicio de la infusión de bicarbonato [¹³C] después de 1,75 horas, y cada 15 minutos durante el estado de equilibrio isotópico del inicio de la infusión de fenilalanina [1-¹³C] después de 3 horas.

Análisis y cálculos

5 [0052] El enriquecimiento isotópico $^{13}\text{CO}_2$ en aire expirado fue medido con espectrometría de masas de relación isotópica (ABCA; Europe Scientific, Van Loenen Instruments, Leiden, Países Bajos) y expresado como exceso de porcentaje de átomo (APE) en la referencia de arriba.

El estado de equilibrio fue definido como tres o más puntos consecutivos con una pendiente no diferente de cero ($p < 0,05$).

10 El cuerpo estimado de la producción de CO_2 ($\text{mmol}/(\text{kg}\cdot\text{h})$) fue calculado en cada bebé como se ha descrito anteriormente (Riedijk et al. (2005) *Pediatr Res* 58:861-4).

El índice fraccional [$1-^{13}\text{C}$] de oxidación de fenilalanina fue calculado utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{oxidación fraccional de fenilalanina (\%)} = [\text{IE}_{\text{PHE}} \times \text{i}_{\text{B}}] / [\text{i}_{\text{PHE}} \times \text{IE}_{\text{B}}] \times 100 \%$$

15 donde IE_{PHE} es el ^{13}C enriquecimiento isotópico en aire expirado durante la infusión (APE) de fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$], i_{B} es el índice de infusión del bicarbonato [^{13}C] ($\mu\text{mol}/(\text{kg}\cdot\text{h})$), i_{PHE} es el índice de infusión de la fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$] ($\mu\text{mol}/(\text{kg}\cdot\text{h})$) e IE_{B} es el crecimiento isotópico en aire expirado durante la infusión de bicarbonato [^{13}C] (van der Schoor et al. (2004) *Gut* 53: 38-43).

20 Análisis estadístico

[0053] Los datos descriptivos fueron expresados como \pm SD.

El estado de equilibrio de $^{13}\text{CO}_2$ en respiración expirada durante la fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$] se consiguió cuando el factor lineal de la pendiente resultó ser una diferencia no significativa de cero ($p < 0.05$).

25 El requisito de valina fue determinado aplicando un modelo de regresión lineal bifásico (Ball and Bayley (1984) *J Nutr* 114: 1741-6 ; Seber GAF. *Linear Regression Analysis*. Nueva York: John Wiley, 1977) en los índices fraccionales de oxidación.

El nivel seguro de ingesta (superior a 95% de intervalo de confianza o CI en inglés) fue determinado utilizando el teorema de Fieller (Seber GAF. *Ibid.*). Todos análisis estadísticos se realizaron usando SPSS (SPSS versión 15.0, Chicago, IL, USA).

30 Resultados

[0054] Todos sujetos consiguieron un estado isotópico estable (mesetas) en ambas infusiones de bicarbonato [^{13}C] y fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$], definidas por la ausencia de una pendiente significativa entre los puntos de datos en cada meseta.

35 [0055] El coeficiente de correlación Spearman entre la ingesta de valina y la oxidación fraccional fue 0,63 ($p=0,000$). Utilizando el análisis de regresión bifásico con la ingesta de valina como variable independiente y la oxidación fraccional del trazado de fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$] como variable dependiente, el punto de rotura fue determinado en 110 mg/kg/día.

La ingesta segura para la población determinada por un intervalo de confianza o CI superior al 95% fue 164,6 mg/kg/día.

40 [0056] El coeficiente de correlación Spearman entre la ingesta de isoleucina y la oxidación fraccional fue 0,74 ($p=0,000$). Del análisis de regresión bifásico con la ingesta de isoleucina como variable independiente y la oxidación fraccional del trazado de fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$] como variable dependiente, el punto de rotura fue determinado en 105 mg/kg/día.

La ingesta segura para la población determinada por un intervalo de confianza o CI superior al 95% fue 152 mg/kg/día.

45 Ejemplo 2. Necesidad de leucina en bebés

[0057] Se ha determinado el requisito de leucina en bebés siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1.

50 [0058] En este estudio se catalogaron bebés en término varones ($n=33$).

Éstos tenían una edad gestacional de 37- 43 semanas, un peso de nacimiento superior a 2500 gramos y una edad posnatal de 28 días.

Resultados

55 [0059] Todos sujetos consiguieron un estado isotópico estable (mesetas) en ambas infusiones de bicarbonato [^{13}C] y fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$], definidas por la ausencia de una pendiente significativa entre los puntos de datos en cada meseta.

60 [0060] Utilizando el análisis de regresión bifásico con la ingesta de leucina como variable independiente y la oxidación fraccional la del trazado de fenilalanina [$1-^{13}\text{C}$] como variable dependiente, el punto de rotura fue determinado en 140 mg/kg/día.

ES 2 555 257 T3

La ingesta segura para la población determinada por un intervalo de confianza o CI superior al 95% fue 245 mg/kg/día.

Ejemplo 3. Nutrición basada en aminoácidos adecuada para tratar bebés alérgicos

5 [0061]

NOMBRE DEL NUTRIENTE	POR 100 kcal	
PROTEÍNA EQUIVALENTE (N x 6,25)	1,36	g
NITRÓGENO	0,22	g
CARBOHIDRATOS	12,94	g
GRASA (TOTAL)	4,75	g
AMINOÁCIDOS DE CADENA MEDIA (MCT)	0,19	g
AMINOÁCIDOS DE CADENA LARGA (LCT)	4,28	g

MINERALES

SODIO	24,98	mg
POTASIO	138,45	mg
CLORURO	106,96	mg
CALCIO	96,47	mg
FÓSFORO	70,20	mg
MAGNESIO	5,11	mg

APROX: ÍNDICE DE PARTICIÓN 1,37

TRAZAS

HIERRO	1,48	mg
ZINC	1,03	mg
YODO	14,22	µg
MANGANESO	0,08	mg
COBRE	0,08	mg
MOLIBDENO	2,97	µg
SELENIO	2,28	µg
CROMO	2,06	µg

VITAMINAS

VITAMINA A	151,24	µg
VITAMINA E	1,12	UI
ÁCIDO L-ASCÓRBICO	21,90	mg

ES 2 555 257 T3

TIAMINA	0,11	mg
RIBOFLAVINA	0,15	mg
PIRIDOXINA	0,13	mg
NIACINA	1,16	mg
ÁCIDO PANTOTÉNICO	0,60	mg
MIOINOSITOL	25,05	mg
COLINA	12,42	mg
VITAMINA D3	1,94	µg
CIANOCOBALAMINA	0,31	µg
FOLACINA	10,33	µg
D-BIOTINA	6,82	µg
VITAMINA K1	7,23	µg
NIACINA (equivalente)	1,64	mg

AMINOÁCIDOS

L-ALANINA	55,4	mg
L-ARGININA	98,3	mg
ÁCIDO L-ASPÁRTICO	91,7	mg
L-CISTINA	36,3	mg
ÁCIDO L-GLUTÁMICO	0	mg
GLICINA	86,5	mg
L-HISTIDINA	56,2	mg
L-ISOLEUCINA	108,5	mg
L-LEUCINA	148,4	mg
L-LISINA	100,9	mg
L-METIONINA	23,7	mg
L-PROLINA	105,2	mg
L- FENILALANINA	66,1	mg
L-SERINA	64,7	mg
L-TREONINA	72,8	mg
L-TRIPTÓFANO	29,1	mg
L-TIROSINA	66,1	mg

ES 2 555 257 T3

L-VALINA		109,7 mg
L-ASPARAGINA	0	mg
L-CITRULINA	0	mg
L-CARNITINA	1,2	mg

Ejemplo 4. Fórmula infantil que comprende aminoácidos de proteínas de leche intactas según la invención.

[0062]

COMPONENTE	UNIDAD	Por 100 kcal
1. Proteínas (equivalente)	g	1,4
2. Carbohidratos	g	11,7
- Azúcares	g	11,5
3. Grasas	g	5,12
- Saturadas	g	2,22
4. Fibra, dietética	g	0,856
5. Sodio	g	25,8

5

D. Propiedades nutricionales

Porcentajes de energía:

10 [0063]

1. Proteínas (equivalente)	En%	5,6
2. Carbohidratos	En%	46,4 *
3. Grasas	En%	46,3
4. Fibra	En%	1,7
Total	En%	100
* Incluyendo ácidos orgánicos y polioles		

E. Composición

15 [0064]

1. Proteínas (equivalente), total	g	1,4
- Nitrógeno (Proteína)	g	0,224
- Proteína animal	g	1,428
Proteína de suero de leche	g	0,861

20

ES 2 555 257 T3

	· Caseína	g	0,574
	· isoleucina y valina cada una	mg	25
5		g	11,7
	2. Carbohidratos		
	- Azúcares	g	11,5
10	glucosa	g	0,4
	· Fructosa	g	
15	· Galactosa	g	0,026
	· Lactosa	g	11,1
	3. Grasas		
20		g	5,12
	- Vegetales	g	5,02
	- Animales	g	0,11
25	· de las cuales leche	g	0,06
	Saturadas	g	2,22
	· de las cuales aminoácidos de cadena media (MCT)	g	
30	Monoinsaturadas	g	2,06
	Poliinsaturadas	g	0,84
35	4. Fibra, dietética		
	- Soluble	g	0,86
	- Insoluble	g	
40	5. Humedad / Agua		
		g	136

F. Composición de aminoácidos

ES 2 555 257 T3

[0065]

L-Alanina	mg	65,8	
L-Arginina	mg	46,9	
Ácido L-Aspártico / L-Asparagina	mg	116,2	
L-Cist(e)ina	mg	25,2	
Ácido L-Glutámico / L-Glutamina	mg	263,2	
Glicina	mg	29,4	
L-Histidine	mg	33,6	
L-Isoleucina	mg	109,7	(84,7 de proteína)
L-Leucina	mg	158,2	
L-Lisina	mg	136,5	
L-Metionina	mg	37,1	
L-Fenilalanina	mg	63,7	
L-Prolina	mg	110,6	
L-Serina	mg	86,8	
L-Treonina	mg	86,8	
L-Triptófano	mg	23,1	
L-Tirosina	mg	59,5	
L-Valina	mg	114,6	
(89,6 de proteínas) proporción leucina:isoleucina:valina=1,4:1,0:1,0			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Fórmula infantil que comprende proteínas, carbohidratos digeribles y grasas, donde la proteína comprende aminoácidos de leucina, isoleucina y valina en una proporción en peso leucina:isoleucina:valina entre (1,1-1,5):(0,9-1,1):1,0, y donde el contenido de proteína es entre 1,3 y 1,9 g proteína/100 kcal.
2. Fórmula infantil según la reivindicación 1 donde la proporción en peso leucina:isoleucina:valina es entre (1,3-1,5):(0,9-1,1):1,0.
- 10 3. Fórmula infantil según la reivindicación 1 o 2 donde la suma de leucina, isoleucina y valina proporciona al menos el 20 % en peso del contenido de aminoácido total.
- 15 4. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proteína comprende entre 120 y 180 mg de leucina por 100 kcal en la composición total, entre 90 y 180 mg de isoleucina por 100 kcal en la composición total, y entre 90 y 180 mg de valina por 100 kcal en la composición total.
- 20 5. Fórmula infantil según la reivindicación 4, donde la proteína comprende entre 130 y 160 mg de leucina por 100 kcal en la composición total, entre 100 y 120 mg de isoleucina por 100 kcal en la composición total y entre 105 y 121 mg de valina por 100 kcal en la composición total.
- 25 6. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proteína está presente entre el 5 y 8 % en base a las calorías totales de la composición.
7. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además al menos una fibra dietética bifidogénica seleccionada del grupo consistente en galacto-oligosacáridos beta-asociados, transgalacto-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada, neo-LNT fucosilada, y xilooligosacáridos.
- 30 8. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un PUFA seleccionado del grupo consistente en ARA, DHA y EPA.
- 35 9. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la proteína consta esencialmente de aminoácidos libres.
- 40 10. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el contenido de proteína es entre 1,3 y 1,8 g de proteínas/100 kcal.
11. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento enteral o parenteral de bebés prematuros o pequeños para su edad gestacional.
- 45 12. Fórmula infantil según la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de bebés con enfermedades metabólicas seleccionadas del grupo PKU, MSUD y tirosinemia, o para el tratamiento de bebés con alergias alimenticias.
13. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para usar en el tratamiento de:
- 50 A. bebés prematuros; o
- B. bebés pequeños para su edad gestacional; o
- C. bebés con enfermedades metabólicas seleccionadas del grupo PKU, MSUD y tirosinemia; o
- D. bebés con alergias alimenticias.
- 55 14. Fórmula infantil según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la prevención de la obesidad a lo largo la vida.
15. Fórmula infantil de uso no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la alimentación de bebés con un rango de edad entre 0 y 36 meses.