

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 916**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23L 33/17** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**A61K 38/06** (2006.01)

**A61K 31/702** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2013 PCT/NL2013/050008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13105852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13703889 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2802222**

54 Título: **Compuesto nutricional enriquecido con glutamina para bebés prematuros**

30 Prioridad:

**09.01.2012 EP 12150499**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAN ELBURG, ROELOF MATTHIJS y  
BOEHM, GÜNTHER**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 589 916 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**

Compuesto nutricional enriquecido con glutamina para bebés prematuros

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos nutricionales para bebés prematuros y/o de bajo peso de nacimiento y a los efectos a largo plazo de tales composiciones para la salud.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Con los avances en cuidados intensivos a neonatos, ha mejorado considerablemente la supervivencia de niños muy prematuros (nacidos <32 semanas de gestación) y con un peso de nacimiento muy bajo (MBPN; peso <1500 gramos).

15 Sin embargo, una variedad de factores de riesgo asociada al nacimiento prematuro y al bajo peso de nacimiento, incluyendo infecciones neonatales y respuestas inflamatorias, afectan negativamente a los procesos de maduración normal cerebral de estos niños.

Como consecuencia, se han descubierto las diferencias generales en el desarrollo cerebral en comparación con términos semejantes, como indica una reducción total en volúmenes de sustancia blanca y gris, como mide la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), al igual que como mide la sustancia blanca reducida y como mide la formación de imágenes de tensor de difusión (DTI).

20 Desafortunadamente, estas diferencias desfavorables en el desarrollo cerebral parece que forman parte de la infancia y adolescencia, y aumentan los riesgos para el desarrollo motriz pobre, cognitivo y de conducta en niños muy prematuros/MBPN.

25 [0003] Muchas fórmulas infantiles para bebés a término están disponibles en el mercado. Sin embargo, estas no son óptimas para la administración a bebés prematuros o bebés con un peso de nacimiento bajo, ya que no se han encontrado las necesidades nutricionales completas de un bebé prematuro de rápido crecimiento.

30 Asimismo, la composición de leche humana no reúne por completo los requisitos nutricionales. El mayor objetivo del suministro de nutriente enteral para estos bebés es conseguir el crecimiento similar al crecimiento fetal unido a un desarrollo funcional satisfactorio.

Por lo tanto, el alimento que se prefiere para bebés con un peso de nacimiento bajo es leche humana fortificada o, alternativamente, una fórmula especialmente diseñada para estos bebés.

35 Las fórmulas para bebés prematuros y fortificantes de leche humana (HMF) están disponibles en el mercado. Típicamente, el HMF comprende además proteína, así como carbohidratos o grasa, minerales y vitaminas.

Típicamente, las fórmulas para bebés prematuros tienen una mayor concentración de proteínas. La alimentación enteral de bebés de peso de nacimiento muy bajo (MBPN) es un desafío, ya que las exigencias metabólicas son altas y la administración de nutrición enteral está limitada por la inmadurez del tracto gastrointestinal.

40 [0004] La glutamina de aminoácido se ha utilizado en composiciones nutricionales para bebés prematuros. Van den Berg et al, 2005, Am J Clin Nutr 81:1397-1404 revelan que el suplemento de glutamina disminuye la morbilidad infecciosa en bebés MBPN.

45 Van den Berg et al, 2007, Arch. Pediatría & Medicina Adolescente, 161:1095-1101 revelan que el suplemento de glutamina reduce el riesgo de dermatitis atópica en el primer año de vida y a la edad de 6 años.

Van Zwol et al, 2008, Acta Pediatrica, 97:562-567 informa de que el suplemento de glutamina en bebés MBPN no tiene efecto en los resultados de neurodesarrollo a la edad de 2 años.

50 WO 2011/047107 divulga el uso de un dipéptido de glutamina de arginina para sostener el desarrollo del sistema retinal, intestinal y/o nervioso en un neonato.

Hasta el momento, no se conocen efectos en el desarrollo estructural del cerebro ni en el desarrollo funcional del cerebro a largo plazo.

55 Resumen de la invención

[0005] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina en el primer mes después del nacimiento tiene un efecto a largo plazo en medidas de desarrollo del cerebro en bebés muy prematuros y/o MBPN.

60 En total 52 niños muy prematuros y/o MBPN, que originalmente formaron parte de una prueba controlada aleatorizada del suplemento de glutamina enteral entre los 3 y 30 días de vida, participaron en este estudio de seguimiento a la edad escolar, con una edad media de 8.6 años (SD = 0.3 años).

Las medidas del desarrollo cerebral incluían consecuencias volumétricas de varias estructuras cerebrales al igual que valores de anisotropía fraccional (FA) de tractos de sustancia blanca mayor, que usan la formación de imágenes de Resonancia Magnética (MRI) e incluyen formación de imágenes de Tensor de Difusión (DTI) técnicas, respectivamente.

65

[0006] Se observó en los bebés a término en seguimiento en edad escolar un volumen cortical y subcortical aumentado en comparación con el grupo de nacidos prematuros.

Como ventaja, también se observó un volumen de cerebro cortical y subcortical aumentado en niños nacidos prematuros y que habían recibido un suplemento de glutamina-L en el primer mes después de su nacimiento,

cuando se les comparó con el grupo de control de bebés prematuros que no había recibido glutamina-L. En particular, se observó un volumen de sustancia blanca aumentada significativamente, un volumen de tronco cerebral y un volumen de hipocampo.

Descripción detallada de la invención

[0007] Así, la presente invención se refiere a una composición nutricional enriquecida con glutamina para su uso en la provisión de nutrición de un bebé prematuro y/o con un peso de nacimiento bajo para emplear en

- el aumento del volumen cerebral y/o masa cerebral
- la mejora del crecimiento de volumen y/o masa cerebral
- el aumento del volumen de sustancia y/o masa blanca, volumen de tronco cerebral y/o masa, y/o volumen de hipocampo y/o masa y/o
- la mejora del volumen de sustancia blanca y/o crecimiento de masa, volumen de tronco cerebral y/o crecimiento de masa, y/o volumen de hipocampo y/o crecimiento de masa.

[0008] Según la invención, para el aumento del volumen y/o masa y/o la mejora en el crecimiento de volumen y/o masa en bebés prematuros y/o con un peso de nacimiento bajo, con respecto al volumen y/o masa en bebés prematuros y/o de bajo peso de nacimiento no se les ha estado administrando la composición nutricional enriquecida con glutamina.

Bebés prematuros y BPN

[0009] La presente invención se refiere a un método para alimentar a un bebé seleccionado del grupo que consta de bebés con peso de nacimiento bajo (bebés BPN), bebés con un peso de nacimiento muy bajo (bebés MBPN), bebés con un peso de nacimiento extremadamente bajo (EBPN), bebés pretérmino (=prematuros) y bebés muy prematuros.

Los bebés BPN tienen un peso inferior a 2500 gramos en su nacimiento.

Los bebés MBPN tienen un peso por debajo de 1500 gramos en su nacimiento.

Los bebés EBPN tienen un peso de nacimiento por debajo de 1000 gramos en su nacimiento.

Los bebés prematuros nacen antes del fin de la 37<sup>o</sup> semana de embarazo.

Los bebés muy prematuros nacen antes del fin de la 32<sup>o</sup> semana del embarazo.

Preferiblemente, se selecciona a los bebés del grupo de EBPN, MBPN y bebés muy prematuros.

Glutamina

[0010] La composición nutricional de la presente invención comprende glutamina.

Toda esta descripción también se refiere a ella como composición nutricional que comprende glutamina o composición nutricional enriquecida con glutamina.

La glutamina de la presente invención hace referencia a la glutamina-L.

La glutamina es uno de los aminoácidos más abundantes en el plasma y la leche humana, y se considera condicionalmente esencial para bebés prematuros.

La glutamina se utiliza como una fuente de energía y para la síntesis de nucleótido en todas las células de división rápida, tal como el revestimiento intestinal y determinadas células inmunológicas.

En el cerebro, la glutamina es un sustrato para neurotransmisores y una importante fuente de energía para el sistema nervioso.

Loa bebés BPN o prematuros, en particular MBPN y/o bebés muy prematuros, pueden ser especialmente susceptibles de una disminución de glutamina, puesto que el suministro nutricional de glutamina es limitado en las primeras semanas después nacimiento.

Además, la capacidad endógena para sintetizar glutamina de glutamato no está completamente desarrollada en estos bebés.

[0011] Preferiblemente, la glutamina se dispone en una forma fácilmente absorbible.

Debido a la inmadurez del tracto intestinal del bebé BPN y/o prematuro, la glutamina presente en proteína intacta es más difícil de absorber.

Por lo tanto, la glutamina se presenta preferiblemente en forma de aminoácidos libres y/o di- y/o tripéptidos, de la forma más preferible como dipéptido de glutamina y/o glutamina libre.

La glutamina libre y dipéptido de glutamina están disponibles en el mercado, por ejemplo en Ajinomoto, EE.UU.

En una forma de realización, el dipéptido de glutamina está en forma de un dipéptido de 2 residuos de glutamina.

En una forma de realización, el dipéptido de glutamina está en forma de un dipéptido de una glutamina y un aminoácido, además de la glutamina.

Por ejemplo, un dipéptido de glutamina también puede estar en forma de dipéptido de glutamina de alanina.

En el contexto de esta invención, la glutamina a término libre hace referencia a glutamina en forma de un aminoácido único.

Este incluye glutamina como un aminoácido único en forma de sal.

5 [0012] La composición nutricional de la presente invención comprende mayores niveles de glutamina y además esta presente normalmente en proteínas de leche humana o la fórmula estándar para prematuros, basada en proteína derivada de leche de vaca.

Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende glutamina en al menos un 12 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso y aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso, basada en proteína total.

10 Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4 % en peso de glutamina, basada en peso en seco de la composición nutricional.

15 Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g, aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, basada en 100 kcal.

Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos un 12 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total.

20 Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en peso en seco de la composición nutricional.

25 Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g, aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en 100 kcal.

[0013] La dosis diaria de glutamina, preferiblemente de glutamina libre, basada en kg de peso corporal, es preferiblemente de 0.01 a 0.5 g, más preferiblemente 0.03 a 0.4 g y aún más preferiblemente de 0.07 a 0.35 g.

30 Composición nutricional

[0014] En una forma de realización, la composición enriquecida de glutamina de la presente invención es una composición nutricional.

35 En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones nutricionales para su uso en la alimentación de BPN y/o bebés prematuros, más preferiblemente MBPN y/o bebés muy prematuros.

[0015] En una forma de realización, la composición nutricional enriquecida de glutamina de la presente invención es una fórmula prematura.

40 La fórmula prematura comprende todos los macro y micronutrientes que necesitan los bebés prematuros para conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal, unido a un desarrollo funcional satisfactorio.

[0016] En una forma de realización, la invención se refiere a una fórmula para prematuros que comprende entre un 1.5 % y un 20 % en peso de glutamina, basada en peso en seco de la composición nutricional y que comprende proteína en tal cantidad que la glutamina se presenta entre un 12 % y un 80 % en peso, basado en proteína total y comprende de un 12 a un 15 % de proteína, basado en calorías totales.

45 Preferiblemente, la glutamina está en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina.

[0017] En una forma de realización preferida, la fórmula para prematuros comprende de un 5 a 25 % en peso de proteína, preferiblemente de un 9 a 20 % en peso, más preferiblemente de un 13 a 18 % en peso de proteína, basado en el peso en seco de la fórmula para prematuros.

50 En una forma de realización preferida, la fórmula para prematuros comprende de 1.8 a 3.0 g de proteína, preferiblemente de 2.0 a 3.0 g, preferiblemente de 2.5 g a 2.6 g de proteína, por 100 ml.

[0018] En una forma de realización preferida, la fórmula prematura comprende de 12 a 20, aún más preferiblemente de un 12 a 15 % de proteína, basado en calorías totales.

La redacción "% de proteínas basadas en calorías totales" se refiere a la energía de 1 g de proteína siendo 4.0 kcal. Para la determinación de la cantidad de proteína, se debería tener en cuenta la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres, además de la glutamina.

60 Preferiblemente, el contenido de proteína se determina según el método de Kjeldahl, que utiliza un factor de conversión de 6.25 y preferiblemente utiliza un factor de conversión de 6.38 en caso de fórmula de dominante de caseína.

[0019] La proteína de suero de leche es altamente adecuada como una fuente de proteína para bebés prematuros con un peso corporal bajo.

65 Sin embargo, ya que generalmente la proteína de suero de leche dulce tiene un alto contenido de treonina, que puede suponer hipertreoninemia, la presente fórmula prematura, comprende preferiblemente proteína de suero de

leche ácido o proteína de suero de leche dulce donde al menos se elimina la parte del glicomacropéptido (GMP).

La presente fórmula para prematuros contiene preferiblemente de 4.7 a 7.5 g de treonina por 100 g de aminoácidos, preferiblemente de 3.9 a 4.6 g de treonina por 100 g de aminoácidos.

5 Preferiblemente, la presente fórmula para prematuros contiene proteína no hidrolizada, para reducir la osmolaridad de la fórmula prematura reconstituida, que es beneficioso para bebés BPN y/o bebés prematuros, especialmente en bebés MBPN y EBPN, y/o bebés muy prematuros.

Ventajosamente, la proteína de la presente fórmula para prematuros se hidroliza para aumentar la digestibilidad y la tolerancia gastro-intestinal.

10 Este proceso se prefiere particularmente en BPN y/o bebés prematuros y, en particular, en MBPN y EBPN y/o bebés muy prematuros, ya que ellos tienen un tracto intestinal inmaduro que perjudica la digestión y la capacidad de absorción.

Ventajosamente y preferiblemente, la proteína está presente en la fórmula prematura de forma parcialmente hidrolizada, de manera que permite una mejor solubilidad y digestión que la proteína intacta, sin aumentar demasiado la osmolaridad, como es el caso con la proteína intensamente hidrolizada o aminoácidos libres.

15 La proteína parcialmente hidrolizada en esta invención se refiere a una proteína con un grado de hidrólisis de un 3 a un 20 %.

En una forma de realización preferida de la invención, la fórmula para prematuros comprende una proteína con un grado de hidrólisis de un 3 a un 20%, preferiblemente de un 5 a un 18% y de la forma más preferible de un 5 a un 15 %.

20 En una forma de realización preferida de la invención, la fórmula para prematuros comprende caseína y/o proteína de suero de leche.

En una forma de realización preferida de la invención, la fórmula para prematuros comprende caseína.

En una forma de realización preferida de la invención, la fórmula para prematuros comprende proteína de suero de leche.

25 Preferiblemente, la fórmula prematura comprende proteína de suero de leche y caseína derivada de leche no-humana, preferiblemente leche de vaca.

Preferiblemente, la proporción en peso (basada en peso en seco) de caseína para la proteína de suero de leche es de 80/20 a 20/80, más preferiblemente de 40/60 a 50/50.

30 [0020] Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende al menos un 12 % en peso, más preferiblemente, al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso y, de la forma más preferible, al menos un 30 % en peso de glutamina, basado en proteína total.

Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de un 80 % en peso, más preferiblemente no más de un 50 % en peso de glutamina, basado en proteína total.

35 Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso y, de la forma más preferible, al menos un 4 % en peso de glutamina, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de un 20 % en peso, más preferiblemente no más de un 10 % en peso de glutamina, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

40 Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g y, de la forma más preferible, al menos 1 g de glutamina, basado en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de 5 g, aún más preferiblemente no más de 2 g de glutamina, basado en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

45 Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende al menos un 12 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso y de la forma más preferible al menos un 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total.

50 Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de un 80 % en peso, más preferiblemente no más de un 50 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total.

Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

55 Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de un 20 % en peso, más preferiblemente no más de un 10 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

Preferiblemente, la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g y aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

60 Preferiblemente, la fórmula para prematuros de la presente invención comprende no más de 5 g, aún más preferiblemente no más de 2 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

65 [0021] En una forma de realización preferida, la fórmula para prematuros de la presente invención, que está dispuesta para beber, tiene aproximadamente de 70 a 90 kcal, preferiblemente de 75 a 85 kcal por 100 ml.

[0022] Preferiblemente, la fórmula para prematuros tiene una osmolaridad por debajo de 450 mOsmol/l, más preferiblemente por debajo de 400 y aún más preferiblemente por debajo de 350.  
Particularmente, en bebés prematuros, una osmolaridad demasiado alta es una desventaja.

5 [0023] Preferiblemente, la fórmula para prematuros comprende aproximadamente de 3.5 a 5.5 g, preferiblemente de 3.9 a 5.0 g de grasa por 100 ml.

Preferiblemente la fórmula para prematuros comprende aproximadamente de un 20 a un 50 % en peso, preferiblemente de un 26 a un 35 % en peso de grasa, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

10 Preferiblemente, la fórmula para prematuros comprende aproximadamente de 3.5 a 7.0 g, más preferiblemente de 5.0 a 6.5 g y más preferiblemente de 5.3 a 5.8 g de grasa, basados en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

La grasa es preferiblemente grasa vegetal.

Preferiblemente, el componente de grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, tales como ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico.

15 Estos ácidos grasos son beneficiosos para el cerebro y el desarrollo visual en bebés prematuros y/o bebés BPN.

Preferiblemente el componente de grasa comprende ácidos grasos de cadena media, preferiblemente al menos un 10 % en peso y como mucho un 40 % en peso, basado en ácidos grasos totales.

Los bebés prematuros y/o bebés BPN absorben más fácilmente los ácidos grasos de cadena media.

20 [0024] Preferiblemente, la fórmula para prematuros comprende de 6 a 10 g, preferiblemente de 7 a 8 g de carbohidratos digeribles por 100 ml.

Preferiblemente, la fórmula para prematuros comprende de un 40 a un 80 % en peso, preferiblemente de un 40 a un 50 % en peso de carbohidratos digeribles, basado en peso en seco de la fórmula para prematuros.

25 Preferiblemente, la fórmula para prematuros comprende aproximadamente de 5 a 20 g, más preferiblemente de 6 a 15 g y más preferiblemente de 7 a 10 g de carbohidratos digeribles, basados en 100 kcal de la fórmula para prematuros.

Los carbohidratos digeribles adecuados son lactosa y maltodextrina.

30 [0025] Preferiblemente, la fórmula para prematuros, según la presente invención, comprende al menos un oligosacárido no digerible.

Ventajosamente y de la forma preferida, el oligosacárido no digerible es hidrosoluble (según el método descrito en L. Prosky et al, J.

Asoc. Anal. Chem 71: 1017-1023,1988).

35 Oligosacáridos no digeribles, también llamados prebióticos, no se digieren en el intestino por la acción de enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior de humano (intestino delgado y estómago), sin embargo fermentan por la microbiota intestinal humana.

Por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa y las maltodextrinas se consideran digeribles.

De manera ventajosa, los oligosacáridos no digeribles mejoran además el efecto de la glutamina presente en el volumen estructural o crecimiento del cerebro.

40 Los oligosacáridos no digeribles favorecen que la zona del intestino esté sana, así ayuda la comprensión de glutamina.

[0026] Preferiblemente, el oligosacárido no digerible tiene un grado de polimerización (DP) de 2 a 200.

45 El DP medio del oligosacárido no digerible está preferiblemente por debajo de 200, más preferiblemente por debajo de 100, aún más preferiblemente por debajo de 60 y de la forma más preferible por debajo de 40.

El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo consistente en fructo-oligosacáridos, tal como inulina, dextrina no digerible, galacto-oligosacárido, tal como trans-galacto-oligosacárido, xilo-oligosacárido, arabino-oligosacárido, arabinogalacto-oligosacárido, gluco-oligosacárido, tal como gentio-oligosacárido y ciclodextrina, glucomanno-oligosacárido, galactomanno-oligosacárido, manano-oligosacárido, chito-oligosacárido, oligosacárido sialilado, tal como 3-SL, 6-SL, LSTa,b,c, DSLNT, LNH a S, LNH de DS, y fuco-oligosacárido, tal como fucoidano (no sulfatado OS, 2-FL, 3-FL, LNFP I, II, III, V, LNnFPI, LNDH y sus mezclas derivadas, más preferiblemente fructo-oligosacárido, tal como inulina, galacto-oligosacárido, tal como transgalacto-oligosacárido, que está  $\beta$ -vinculado, y fuco-oligosacárido y sus mezclas derivadas, aún más preferiblemente transgalacto-oligosacárido.

50 Cuando el oligosacárido no digerible es una mezcla, los promedios de los respectivos parámetros se usan para la definición de la presente invención.

[0027] La presente invención proporciona preferiblemente una composición con dos oligosacáridos no digeribles diferentes, con un tipo diferente de enlace glicosídico, un grado diferente de polimerización y/o una composición monosacárida diferente.

60 Aquí abajo, también se hace referencia a los dos oligosacáridos no digeribles diferentes como oligosacárido no digerible A y B.

[0028] Preferiblemente, al menos un 60 %, más preferiblemente al menos un 75 %, aún más preferiblemente un 90 % y de la forma más preferible un 98 % de las unidades monosacáridas totales del oligosacárido no digerible son monosacáridos seleccionados del grupo consistente en galactosa (gal), fructosa (fru) y monosacáridos de glucosa (glu).

[0029] Preferiblemente el oligosacárido no digerible es un oligosacárido seleccionado del grupo consistente en  $\beta$ -galacto-oligosacárido,  $\alpha$ -galacto-oligosacárido y galactano.

Según la forma de realización preferida, un oligosacárido no digerible A es un  $\beta$ -galacto-oligosacárido. A veces también se ha referido un  $\beta$ -galacto-oligosacárido a un transgalacto-oligosacárido.

Oligosacárido preferiblemente no digerible A comprende galacto-oligosacáridos con  $\beta$  (1,4),  $\beta$  (1,3) y/o  $\beta$  (1,6) enlaces glicosídicos y una glucosa terminal.

El transgalacto-oligosacárido, por ejemplo, está disponible bajo el nombre comercial Vivinal®GOS (Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos), Bi2muno (Clasado), Cup-oligo (Nissin azúcar) y Oligomate55 (Yakult).

[0030] Oligosacárido preferiblemente no digerible es un fructo-oligosacárido.

En otro contexto, un fructo-oligosacárido puede tener nombres como fructopolisacáridos, oligofructosa, polifructosa, polifructano, inulina, levano y fructano, y puede referirse a oligosacáridos que comprenden unidades de fructosa  $\beta$ -vinculada, que están preferiblemente unidas por  $\beta$  (2,1) y/o  $\beta$  (2,6) enlaces glicosídicos, y un DP preferible entre 2 y 200.

Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene un terminal  $\beta$  (2,1) de glucosa enlazada glicosídica.

Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene al menos 7 unidades de  $\beta$ -fructosa- $\beta$ -vinculada.

En otra forma de realización preferida, la inulina se usa como oligosacárido no digerible B. La inulina es un tipo de fructo-oligosacárido donde al menos un 75% de los enlaces glicosídicos son enlaces  $\beta$  (2,1).

Típicamente, la inulina tiene una longitud de cadena media entre 8 y 60 unidades monosacáridas.

Está disponible en el mercado un fructo-oligosacárido adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención, con el nombre comercial de Raftiline®HP (Orafti).

Otras fuentes adecuadas son raftilose (Orafti), fibrulosa y fibrulina (Cosucra), y Frutafit y frutalosa (Sensus).

[0031] Lo que se prefiere es una mezcla de transgalacto-oligosacárido con un DP medio por debajo de 10, preferiblemente por debajo de 6 y un fructo-oligosacárido con un DP medio por encima de 7, preferiblemente por encima de 11 y aún más preferiblemente por encima de 20.

[0032] Si la presente fórmula para prematuros comprende galacto- y fructo-oligosacáridos, la proporción en peso es preferiblemente de 1/99 a 99/1, más preferiblemente de 1/19 a 19/1 y aún más preferiblemente de 1 a 19/1.

[0033] Preferiblemente, la presente fórmula para prematuros comprende el transgalacto-oligosacárido de oligosacáridos no digeribles y fructo-oligosacárido.

[0034] Preferiblemente, la presente invención se refiere a una fórmula para prematuros, donde el oligosacárido no digerible es seleccionado del grupo consistente en fructo-oligosacárido y galacto-oligosacárido.

La presente composición nutricional comprende preferiblemente de un 0.05 a un 20 % en peso del de total de oligosacáridos no digeribles, más preferiblemente de un 0.5 a un 15 % en peso, incluso más preferiblemente de un 1 a un 10 % en peso y de la forma más preferible de un 2.0 a un 10 % en peso, basado en peso en seco de la presente composición.

Basándose en 100 ml, la presente composición nutricional comprende preferiblemente de un 0.01 a un 2.5 % en peso total de oligosacárido no digerible, más preferiblemente de un 0.05 a un 1.5 % en peso y más preferiblemente de un 0.25 a un 1.5 % en peso, basado en 100 ml de la presente composición.

[0035] En una forma de realización, la presente invención consiste en un suplemento a base de glutamina, adecuado para enriquecer la leche humana, para enriquecer leche humana fortificada con un fortificante de leche humana estándar o enriquecer una fórmula estándar para prematuros.

En el contexto de esta invención, un suplemento no comprende todos los macro y micronutrientes que necesitan los bebés prematuros, para conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal, unido al un desarrollo funcional satisfactorio.

[0036] La fórmula estándar para prematuros y la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar comprende todos los macro y micronutrientes que necesitan los bebés prematuros para conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal, unido a un desarrollo funcional satisfactorio.

En la fórmula estándar para prematuros, fortificante estándar de leche humana, leche humana y leche humana fortificada con fortificante estándar de leche humana, la cantidad de glutamina, más preferiblemente glutamina libre o glutamina en forma de dipéptido está por debajo del 12 % en peso, basada en proteína total, la cantidad de glutamina también está por debajo de un 1.5 % en peso, basado en peso en seco y la cantidad de glutamina también está por debajo de 0.3 g por 100 kcal.

La composición de una fórmula estándar para prematuros es similar a como se ha descrito anteriormente, salvo las cantidades de glutamina, que son inferiores.

[0037] Según la presente invención, el suplemento a base de glutamina está envasado preferiblemente en forma de dosis unitaria.

Preferiblemente, el suplemento a base de glutamina está presente en un recipiente.

El recipiente puede contener más de una dosis unitaria, preferiblemente el recipiente contiene una única dosis

unitaria.

Preferiblemente el recipiente es un sobre.

También preferiblemente el recipiente es una cápsula o una ampolla.

5 En una forma de realización preferida de la invención, el suplemento basado en glutamina está presente en un recipiente, en forma de dosis unitaria y de forma seca, preferiblemente en forma de polvo y está presente en una cantidad de 0.05 a 10 g, preferiblemente de 0.05 g a aproximadamente 8 g de polvo, preferiblemente de 0.1 a 4 g y de la forma óptima de 0.2 a 1 g de polvo por recipiente.

10 Preferiblemente el recipiente dispone de instrucciones para añadir al menos una porción de dicho suplemento basado en glutamina a la leche humana, a la fórmula estándar para prematuros o a la leche humana reforzada con HMF estándar.

Preferiblemente, el suplemento nutricional es un polvo reconstituible.

Los suplementos nutricionales en polvo tienen la ventaja de que minimizan el volumen de desplazamiento de la fórmula para prematuros o leche humana.

15 [0038] En una forma de realización, la invención se refiere a un suplemento a base de glutamina en forma de polvo, en una dosis unitaria que comprende al menos un 15 % en peso de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina en el peso en seco del polvo.

20 [0039] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso de glutamina basado en proteína total, aún más preferiblemente más del 50 % en peso y de la forma más preferible más del 75 % en peso de glutamina basada en proteína total.

25 Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, más preferiblemente al menos un 4 % en peso de glutamina, aún más preferiblemente al menos un 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 40 % en peso y de la forma más preferible al menos un 75 % en peso de glutamina, basado en peso en seco del suplemento.

30 Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g, más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, aún más preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10 y de la forma más preferible al menos 20 g de glutamina basada en 100 kcal.

35 [0040] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 15 % de glutamina en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total, aún más preferiblemente más del 50 % en peso y de la forma más preferible más del 75 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total.

40 Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 1.5 % de glutamina en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, más preferiblemente al menos un 4 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 40 % en peso y de la forma más preferible al menos un 75 % en peso en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en peso en seco del suplemento.

45 Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g, más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, aún más preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10 y de la forma más preferible al menos 20 g de glutamina en forma de aminoácidos libres y/o dipéptido, basado en 100 kcal.

[0041] En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende otros componentes tales como proteínas, además de la glutamina libre, carbohidratos, grasas, minerales como calcio y/o vitaminas.

50 En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende oligosacáridos no digeribles, como se ha mencionado con anterioridad.

55 [0042] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para prematuros o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos un 12 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 20 % en peso y aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso de glutamina, basado en proteína total.

60 Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para prematuros o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos un 1.5 % en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4 % de glutamina en peso, basado en peso en seco de la composición nutricional.

65 Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para prematuros o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos 0.5 g y aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, basado en 100 kcal.

[0043] Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para

- prematurus o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos un 12 % de glutamina en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso y aún más preferiblemente al menos un 30 % en peso en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en proteína total.
- 5 Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para prematurus o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional enriquecida final de glutamina comprende al menos un 1.5 % de glutamina en peso, más preferiblemente al menos un 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4 % en peso en forma de aminoácido y/o dipéptido, basado en peso en seco de la composición nutricional.
- 10 Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a la leche humana, a la fórmula estándar para prematurus o a la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad, que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 0.3 g de glutamina, más preferiblemente al menos 0.5 g y aún más preferiblemente al menos 1 g en forma de aminoácido libre y/o dipéptido, basado en 100 kcal.
- 15 [0044] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende al menos un 10 % en peso de oligosacáridos no digeribles, basado en peso en seco del suplemento basado en glutamina, preferiblemente al menos un 15 % en peso de oligosacáridos, más preferiblemente al menos un 15 % en peso, más preferiblemente al menos 25 % en peso o al menos un 30 % en peso o al menos un 15 % en peso hasta un máximo de un 50 % en peso no digeribles, basado en peso en seco del suplemento a base de glutamina.
- 20 [0045] Preferiblemente, los oligosacáridos no digeribles en la invención del suplemento basado en glutamina están seleccionados del grupo consistente en fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos.
- [0046] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende el transgalacto-oligosacárido de los oligosacáridos no digeribles y el fructo-oligosacárido.
- 25 [0047] Preferiblemente, la presente composición nutricional que comprende glutamina es de forma seca, preferiblemente en polvo.  
Este polvo es adecuado para su reconstitución con agua u otra fase acuosa.
- 30 De forma favorable, cuando la glutamina está en polvo dispone de un tiempo de conservación mejor.  
La glutamina, en particular, la glutamina libre y el dipéptido de glutamina es más estable cuando se almacena en seco.
- [0048] En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición nutricional enriquecida con glutamina que comprende la adición de glutamina a una composición nutricional.  
Preferiblemente, la glutamina que se añade está en forma de aminoácido libre de glutamina, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina, preferiblemente en forma de glutamina libre o dipéptido de glutamina.
- 40 **Aplicación**
- [0049] La administración de la presente composición nutricional al bebé prematuro y/o bebé LBW se realiza por vía enteral o parenteral, más preferiblemente por vía enteral, más preferiblemente por vía oral, mediante un biberón y aún más preferiblemente por vía enteral por alimentación por sonda nasogástrica.
- 45 La Alimentación Enteral tiene la ventaja de que la glutamina proporcionará un efecto beneficioso al tracto intestinal, así como en relación a infecciones intestinales y a la mejora de función de barrera.
- [0050] La administración de la composición nutricional que comprende glutamina se lleva a cabo preferiblemente durante el primer mes después del nacimiento, más preferiblemente hasta que se alcance un peso corporal de 2500.  
Preferiblemente, la administración es diaria.  
Preferiblemente, la administración es diaria para al menos un periodo de una semana, más preferiblemente 30 días.
- [0051] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina en el primer mes después del nacimiento en bebés muy prematurus y/o bebés VLBW tiene un efecto a largo plazo en medidas de desarrollo del cerebro.  
De forma favorable, en comparación con el grupo de control de bebés prematurus que no recibieron glutamina, se observó en niños que nacieron prematurus y se les había proporcionado un suplemento de glutamina en el primer mes después de su nacimiento, un volumen del cerebro cortical aumentado y un volumen del cerebro subcortical.  
En particular, se observó un volumen de sustancia blanca aumentado estadísticamente de forma significativa, un volumen de tronco cerebral y un volumen de hipocampo.
- 60 [0052] La presente invención hace referencia preferiblemente a una composición nutricional que comprende glutamina para su uso en el aumento del volumen del cerebro y/o masa cerebral en bebés prematurus y/o bebés LBW.
- 65 Con el aumento del volumen del cerebro y/o masa cerebral se entiende un aumento de un valor más similar al grupo de control de bebés a término.

Alternativamente, con el aumento del volumen del cerebro y/o masa cerebral se entiende un aumento en comparación con un grupo de control de bebés prematuros que no han recibido la composición nutricional que comprende glutamina de la presente invención.

5 Alternativamente, con el aumento de masa cerebral y/o volumen cerebral también se entiende un aumento del tamaño cerebral o tejido cerebral.

10 [0053] En particular, un aumento del volumen y/o masa cerebral hace referencia a un aumento de volumen y/o masa en la estructura cerebral seleccionada del grupo, consistente en cerebro cortical, volumen intracraneal, material gris, sustancia blanca y cerebelo, cerebro subcortical, tronco cerebral, tálamo, putamen, núcleo caudado, hipocampo, globus pallidum, amígdala, núcleo accumbens y el cuerpo caloso, más en particular sustancia blanca, tronco cerebral e hipocampo.

15 [0054] Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición nutricional que comprende glutamina para su uso en mejorar el crecimiento del volumen y/o masa cerebral en bebés prematuros y/o bebés BPN.

Con la mejora del crecimiento de volumen del cerebro y/o masa cerebral se tiende a un aumento del crecimiento a un valor más similar al grupo de control de bebés a término, por tanto, preferiblemente a un aumento del crecimiento en comparación con el crecimiento en un grupo de control a término para llegar a un valor de volumen cerebral y/o masa cerebral más similar al del grupo de control a término.

20 Alternativamente, con la mejora de crecimiento del volumen y/o masa cerebral en bebés prematuros y/o bebés BPN se tiende a un crecimiento aumentado en comparación con un grupo de control prematuro que no ha recibido el compuesto nutricional que comprende glutamina de la presente invención.

Con el crecimiento de mejora de masa de cerebro y/o volumen cerebral también se tiende la mejorar del desarrollo estructural del cerebro.

25 Con el crecimiento de mejora de masa de cerebro y/o volumen cerebral también se entiende la estimulación del crecimiento de la masa cerebral y/o volumen cerebral y la estimulación del desarrollo estructural del cerebro.

Con la mejora del crecimiento de la masa cerebral y/o volumen cerebral también se entiende el aumento del crecimiento de la masa cerebral y/o volumen cerebral, y del desarrollo estructural del cerebro.

30 [0055] En particular una mejora de crecimiento del volumen del cerebro y/o masa se refiere a una mejora de crecimiento del volumen y/o masa de la estructura del cerebro, seleccionada del grupo consistente en cerebro cortical, volumen intracraneal, materia gris, sustancia blanca y cerebelo, cerebro subcortical, tronco cerebral, tálamo, putamen, núcleo caudado, hipocampo, globus pallidum, amígdala cerebral, núcleo accumbens y el cuerpo caloso, sustancia blanca, más en particular, tronco cerebral e hipocampo.

35 [0056] Como se ha descrito con anterioridad, los efectos en la estructura cerebral y/o funcionamiento están preferiblemente establecidos más tarde en la vida.

Como se ha descrito con anterioridad, los efectos en el cerebro están preferiblemente establecidos durante la edad escolar.

40 Con edad escolar se entiende una edad entre 4 y 12 años.

Ejemplo 1: el efecto del suplemento de glutamina en bebés MBPN y/o muy prematuros en el volumen cerebral más tarde en la vida.

45 [0057] Se realizó aleatoriamente una prueba clínica controlada de placebo.

Para un protocolo detallado del estudio, véase van den Berg et al, 2004, Glutamine-enriched enteral nutrition in very low birth weight infants. Design of a double-blind randomised controlled trial [ISRCTN73254583], BMC Pediatría 4:17.

50 [0058] En resumen: se catalogó a bebés con una edad de gestación de <32 semanas y/o peso de nacimiento <1500 g.

En total 52 niños muy prematuros y/o MBPN, que habían formado parte de una prueba controlada aleatoriamente en el suplemento enteral de glutamina entre día 3 y 30 de vida, participaron en este estudio de seguimiento a la edad media de 8.6 años (SD = 0.3 años). En el grupo de control había 30 bebés y 22 estaban en el grupo de la suplementación de glutamina.

55 También se hicieron comparaciones con un grupo de control (n=52) de bebés nacidos a término.

[0059] El suplemento nutricional de glutamina era en polvo y contenía un 82 % en peso de glutamina-L en total y un 18 % en peso de glucosa (15.5 en peso/peso% de nitrógeno; 371 kcal/100 g), mientras que el polvo de control de isonitrógeno contenía 100 % en peso de alanina-L (15.7 en peso/peso% de nitrógeno, 435 kcal/100 g).

60 Los dos polvos se distinguían por apariencia, color y olor.

Entre los días 3 y 30 de vida, el suplemento se administró en dosis en aumento a un máximo de 0.3 g/kg de glutamina al día en el grupo de glutamina.

Inicialmente, la dosis de suplemento estaba basada en el peso de nacimiento.

Después de 2 semanas la dosis se ajustó al peso corporal real.

65 Dos miembros del personal de enfermería añadían diariamente de forma adicional el suplemento a la leche materna o a la fórmula para prematuros (Nenatal®, Nutricia Nederland B.V., Zoetermeer, Países Bajos), según la elección de

los padres.

Por 100 ml, Nenatal® proporciona 78 kcal, 2.1 g de proteína (proporción de peso de proteína de suero de leche de caseína 40:60), 4.4 g de grasa y 7.5 g de carbohidrato.

Nenatal® no contiene glutamina libre y alanina o glutamina y alanina en forma de dipéptido.

5 Se describen pautas de protocolo para la introducción de nutrición enteral y parenteral en van den Berg et al., 2004.

[0060] Todos análisis estadísticos están realizados en base a un análisis por intención de tratar.

Además, se han realizado análisis alternativos por protocolo, excluyendo a todos los pacientes que no se han tratado según el protocolo, caracterizado como más de los 3 días consecutivos o más de un total de 5 días en la alimentación enteral mínima o sin suplemento.

10

Un valor A p <0.05 se considera significativo (de dos colas).

SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU) y STAT 7.0 (Stat-Corp LP, Colleague Station, TX, EE.UU) se usan para el análisis de datos.

Un valor A p de 0.1 o menor se considera una tendencia que representa un efecto realista.

15 Debido al pequeño tamaño de los grupos, también se tiene en cuenta el tamaño de efecto.

Una magnitud del efecto por encima de 0.4 se considera que representa una tendencia.

Resultados:

20 [0061] No se presentaron diferencias estadísticamente significativas del grupo prematuro de control y el grupo de bebés prematuros suplementado con glutamina por el seguimiento, con relación a las características de línea de base, tales como edad, estado económico social, etnicidad, peso de nacimiento, edad de gestación, circunferencia de cabeza, síndrome HELLP, BPD (displasia broncopulmonar), HIV (hemorragia intraventricular) grado I/II, HIV grado III/IV, ROP (retinopatía de premadurez) grado III/IV, puntuación de Apgar después de 5 min., modo de entrega, género y bajas.

25

El grupo de control tuvo más infecciones y un uso más alto de corticosteroides prenatales.

El peso medio de nacimiento fue 1186 (sd 336) gramos en el grupo de control, y 1252 (sd 380) en el grupo de glutamina.

30 La edad de gestación fue de 28.9 (sd 1.7) semanas en el grupo de control y 29.4 (sd 1.7) en el grupo de glutamina.

[0062] Los volúmenes corticales cerebrales fueron determinados por MRI y calculados usando el software FSL "FAST" y corregido por edad en el escáner MRI, género y peso corporal para la edad de gestación.

Los volúmenes corticales cerebrales fueron significativamente más altos en el grupo de control a término que en el grupo de bebés prematuros.

35 Este fue el caso para el volumen intracraneal, materia gris, sustancia blanca y volumen de cerebelo.

En el grupo de bebés prematuros, el grupo suplementado con glutamina tuvo un volumen de sustancia blanca significativamente más alto.

También se observó una tendencia a un aumento del volumen intracraneal y volumen de cerebelo, véase Tabla 1.

40 Los volúmenes del cerebro cortical en el grupo de glutamina fueron más altos que en el grupo de control y fueron más en comparación con el término grupo de control.

Tabla 1: volúmenes corticales de niños nacidos prematuros y que han recibido suplemento de glutamina-L o con control durante el primer mes de vida.

Estructuras cerebrales (en cm <sup>3</sup> )	Control	Glutamina	Bebés a término	Magnitud del efecto *	Valor-P*
Volumen intracraneal (sd)	1574.1 (134.4)	1649.8 (179.3)	1654.1 (132.7)	0.48	0.07
Materia gris (sd)	705.4 (63.3)	727.4 (85.60)	735.8 (53.6)	0.29	0.39
Substancia blanca (sd)	466.5 (49.2)	496.5 (60.4)	494.5 (49.6)	0.54	0.03
Cerebelo (sd)	105.7 (9.5)	110.89 (15.3)	113.2 (11.1)	0.41	0.13
* para control frente al grupo de glutamina					

45 [0063] Los volúmenes subcorticales cerebrales fueron determinados por MRI y calculados usando FSL software "FAST" y corregidos por edad en la exploración MRI, género y peso corporal por edad de gestación.

Los volúmenes subcorticales cerebrales fueron significativamente más altos en términos de control que en el grupo de bebés prematuros.

50

Este fue el caso del tronco cerebral, tálamo, putamen, núcleo caudado, hipocampo, globo pálido, amígdala cerebral, núcleo accumbens y de volumen cuerpo calloso.

En el grupo de bebés prematuros, el grupo suplementado con glutamina tenía un volumen subcortical más alto, volumen de tronco cerebral y de hipocampo significativamente más alto y una tendencia al aumento en otro volumen de estructuras de cerebro subcorticales, véase Tabla 2.

55

Los volúmenes de cerebro subcortical en el grupo de glutamina fueron más altos que en el grupo de control y fueron

más comparables en términos de grupo de control.

Tabla 2: los volúmenes subcorticales de niños nacidos prematuros y que reciben un suplemento de glutamina-L o que llevan un control durante el primer mes de vida.

Estructuras cerebrales (en cm <sup>3</sup> )	Control	Glutamina	Bebés a término	Magnitud del efecto *	Valor-P*
Estructuras subcorticales	62.9(5.81)	66.5 (8.2)	68.5 (4.9)	0.50	0.06
-Tronco cerebral	17.6 (2.2)	18.9 (2.5)	19.2 (1.8)	0.54	0.04
-Tálamo	14.6 (1.5)	15.3 (2.1)	16.0 (1.1)	0.39	0.14
-Putamen	10.1(1.1)	10.9 (1.6)	10.9(1.0)	0.55	0.06
-Núcleo caudado	7.3(1.1)	7.4 (1.4)	8.0(1.0)	0.10	0.86
-Hipocampo	6.9 (0.6)	7.2 (0.8)	7.4 (0.8)	0.47	0.04
-Globo pálido	3.3 (0.3)	3.5 (0.4)	3.5 (0.3)	0.48	0.10
-Amígdala cerebral	2.2 (0.39)	2.3 (0.4)	2.3 (0.4)	0.46	0.08
-Núcleo accumbens	1.0 (0.18)	1.0 (0.3)	1.1 (0.2)	0.04	0.82
Cuerpo calloso (en mm <sup>2</sup> )	521.0 (72.0)	535.7 (90.0)	558.4 (80.7)	0.18	0.40

\* para control frente al grupo de glutamina

5

Ejemplo 2: fórmula para prematuros enriquecida con glutamina

[0064] Fórmula en polvo para bebés prematuros que comprende por 100 g aproximadamente 486 kcal, 15.1 g de proteína, 46.1 g de carbohidratos digeribles, 26.7 g de grasa y 4.8 g de oligosacáridos no digeribles.

10 Además, la composición comprende minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina-L, colina, mioinositol y taurina como se conoce en la técnica y según las pautas para bebés prematuros.

Para una forma preparada para beber, se reconstituye aproximadamente 16.5 g de polvo con agua hasta un volumen final de 100 ml.

15 [0065] La proteína comprende aproximadamente 85 % en peso de caseína y proteína de suero de leche de vaca, basada en proteína total en una proporción en peso de 1:1.5. Aproximadamente un 15 % en peso de la proteína es glutamina libre.

Los oligosacáridos no digeribles son galacto-oligosacáridos (Vivinal GOS) y fructopolisacáridos (RaftilinHP) en una proporción en peso de 9:1.

20

Ejemplo 3: suplemento nutricional enriquecido con glutamina.

[0066] Fortificante de leche humana en polvo envasada en sobres que comprenden aproximadamente 2 g.

25 Basada en 100 g de polvo, la composición comprende 361 kcal, 19 g de proteína, 71.5 g de carbohidratos digeribles, el resto son minerales, oligoelementos y vitaminas.

La proteína consiste en glutamina libre.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición nutricional enriquecida con glutamina A para su uso en la provisión nutricional para bebés con bajo peso de nacimiento y/o prematuros para usar en:
- el aumento de volumen cerebral y/o masa cerebral;
  - la mejora de crecimiento de volumen cerebral y/o masa;
  - el aumento de volumen de sustancia blanca y/o masa, volumen de tronco cerebral y/o masa, y/o volumen de hipocampo y/o masa; y/o
  - la mejora del volumen de sustancia blanca y/o crecimiento de masa, volumen de tronco cerebral y/o crecimiento de masa y/o volumen de hipocampo y/o crecimiento de masa.
- 10
- 15 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende al menos un 12 % en peso de glutamina, basado en proteína total y la glutamina está en una cantidad de al menos un 1.5 % en peso, basado en peso en seco de la composición nutricional.
- 20 3. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la glutamina está en forma de glutamina libre y/o dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina, y la suma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y tripéptido de glutamina al menos en un 1.5 % en peso, basado en peso en seco de la composición nutricional.
- 25 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bebé es un bebé de bajo peso de nacimiento muy bajo y/o un bebé muy prematuro.
- 30 5. Composición para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis diaria de glutamina proporcionada al bebé es al menos de 0.01 a 0.5 g/kg del peso corporal, preferiblemente de 0.03 a 0.4, aún más preferiblemente de 0.07 a 0.35 g/kg del peso corporal.
- 35 6. Composición para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional se administra al bebé durante el primer mes después de su nacimiento.
- 40 7. Composición para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aumento del volumen cerebral y/o masa y la mejora en el crecimiento de volumen de cerebro y/o masa se establecen en el bebé a la edad de 4 a 12 años.
- 45 8. Fórmula para bebés prematuros que comprende entre un 1.5 % en peso y un 20 % en peso de glutamina, basado en peso en seco de la composición nutricional, y que comprende proteína en tal cantidad que la glutamina está presente entre un 12 % en peso y un 80 % en peso, basado en proteína total y comprende un 12-30 % de proteína, basado en calorías totales.
- 50 9. Fórmula para bebés prematuros, según la reivindicación 7 u 8, donde la glutamina está en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina.
- 55 10. Fórmula para bebés prematuros, según cualquiera de las reivindicaciones 8-9, que comprende además oligosacáridos no digeribles, seleccionados del grupo consistente en galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos.
11. Fórmula para bebés prematuros, según la reivindicación 10, que comprende al menos un 0.5 % en peso de oligosacáridos no digeribles, basado en peso en seco de la composición.
12. Suplemento basado en glutamina en polvo en una dosis unitaria que comprende al menos un 15 % en peso de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina en peso en seco del polvo y que, además, comprende oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo consistente en galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos.
13. Suplemento basado en glutamina, según la reivindicación 12, que comprende al menos un 10 % en peso de oligosacáridos no digeribles, basado en peso en seco del suplemento basado en glutamina.