

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 314**

51 Int. Cl.:

A23L 33/175 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2013 PCT/NL2013/050009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14109632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13703647 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2943082**

54 Título: **Mejora de la función cognitiva en bebés prematuros que son pequeños para su edad gestacional**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VAN ELBURG, ROELOF MATTHIJS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 630 314 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

Mejora de la función cognitiva en bebés prematuros que son pequeños para su edad gestacional

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se enmarca en el campo de la nutrición infantil y está relacionada con proporcionar nutrición a bebés que han nacido de manera prematura y que son pequeños para su edad gestacional (PEG), y en particular la invención se refiere al efecto cognitivo beneficioso a largo plazo en tales bebés prematuros-PEG.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Con los avances en los cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de los niños muy prematuros (nacidos con <32 semanas de gestación) y con un peso muy bajo al nacer (PMBN; con un peso <1500 gramos) ha mejorado considerablemente. Sin embargo, una variedad de factores de riesgo asociados con los nacimientos prematuros y con el bajo peso al nacer, incluyendo infecciones neonatales y respuestas inflamatorias, afectan negativamente a los procesos normales de maduración cerebral de estos niños. Como consecuencia, se encuentran diferencias generales en el desarrollo cerebral en comparación con los nacidos a término, según lo indica una reducción general en los volúmenes de sustancia blanca y gris medidos por imagen por resonancia magnética (IRM) así como una integridad de sustancia blanca reducida medida por imágenes con tensor de difusión (ITD). Desafortunadamente, estas diferencias desfavorables en el desarrollo cerebral parecen estar relacionadas con la infancia y la adolescencia, y aumentan el riesgo de un desarrollo pobre en los aspectos motor, cognitivo y de la conducta en niños muy prematuros / PMBN.

15

20

25

[0003] Muchos preparados de alimento infantil para bebés nacidos a término están disponibles en el mercado. Sin embargo, no son óptimos para administrar a bebés prematuros o bebés con un bajo peso al nacer, ya que no satisfacen las necesidades nutricionales completas de un bebé prematuro en rápido crecimiento. Asimismo, la composición de la leche humana no satisface completamente los requisitos nutricionales. El objetivo principal del suministro enteral de nutrientes a estos bebés es conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal además de un desarrollo funcional satisfactorio. El alimento preferido para los bebés con un bajo peso al nacer es, por lo tanto, la leche humana fortificada, o, alternativamente, un preparado especialmente diseñado para estos bebés. Hay fortificadores de leche humana (FLH) y preparados para bebés prematuros disponibles comercialmente. Típicamente, un FLH, además de proteína, también comprende carbohidratos o grasas, minerales y vitaminas. Típicamente, los preparados para bebés prematuros tienen una concentración aumentada de proteína. La alimentación enteral de bebés con peso muy bajo al nacer (PMBN) y de bebés muy pequeños para su edad gestacional es un desafío, ya que las exigencias metabólicas son elevadas y la administración de nutrición enteral está limitada por la inmadurez del tubo digestivo.

30

35

40

[0004] El aminoácido glutamina se ha usado en composiciones nutricionales para bebés prematuros. Van den Berg et al, 2005, Am J Clin Nutr 81:1397-1404 divulga que la suplementación con glutamina reduce la morbilidad infecciosa en bebés con PMBN. Van den Berg et al, 2007, Arch. Pediatrics & Adolescent Medicine, 161:1095-1101 divulga que la suplementación con glutamina reduce el riesgo de dermatitis atópica en el primer año de vida y a los 6 años. Van Zwol et al, 2008, Acta Paediatrica, 97:562-567 informa de que no hay ningún efecto de la suplementación con glutamina en bebés con PMBN en cuanto al resultado del neurodesarrollo a edad de 2 años. Kievet et al. divulga los efectos de la suplementación enteral con glutamina en neonatos sobre los resultados cognitivos en niños (British Journal of Nutrition, 2012, 108, 2215-2220). Se ha descubierto volúmenes cerebrales totales y volúmenes de sustancia blanca y gris más pequeños, así como volúmenes más pequeños del cerebelo, hipocampo y cuerpo caloso asociados a resultados inferiores en cuanto al cociente intelectual (CI), Allin et al., Brain 2001, 1: 60-6; Taylor et al., Dev Neuropsychol 2011, 1: 96-117; Parker et al., Brain 2008, 5: 1344-51; Allin et al., Arch Pediatr Adolesc Med 2007, 12: 1183-9; Martinussen et al., J Pediatr 2009, 6: 848-53; Narberhaus et al., Neuropsychologia 2008, 1: 111-6; Reiss et al., J Pediatr 2004, 2:242-9; Yung et al., Pediatr Res 2007, 6: 732-6; Northam et al., Ann Neurol 2011, 4: 702-11.

45

50

55

[0005] WO 2011/047107 divulga el uso de un dipéptido de arginina-glutamina para apoyar el desarrollo del sistema retinal, intestinal y/o nervioso en un neonato.

Resumen de la invención

[0006] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina en el primer mes después del nacimiento en bebés muy prematuros y/o con PMBN tiene un efecto a largo plazo en las medidas de desarrollo cerebral. En total 52 niños muy prematuros y/o con PMBN, que originalmente habían participado en un ensayo controlado aleatorizado con suplementación enteral de glutamina entre los días 3 y 30 de vida, participaron en este estudio de seguimiento en edad escolar, con una edad media de 8,6 años (desviación estándar = 0,3 años). Las mediciones del desarrollo cerebral incluyen los resultados volumétricos de varias estructuras cerebrales así como valores de anisotropía fraccional (AF) de los tractos de sustancia blanca principales, usando imágenes por resonancia magnética (IRM) incluyendo técnicas de imagen con tensor de difusión (ITD), respectivamente.

60

65

5 [0007] Se observó un volumen aumentado de la corteza cerebral y de la subcorteza cerebral en niños que habían nacido prematuros y cuya alimentación se suplementó en el primer mes después del nacimiento con L-glutamina en comparación con el grupo de control de bebés prematuros que no había recibido L-glutamina. En particular, se observó un aumento significativo del volumen de sustancia blanca, del volumen del tronco cerebral y del volumen del hipocampo.

10 [0008] Sorprendentemente, se ha observado que la alimentación enriquecida con glutamina en el primer mes después del nacimiento en bebés prematuros que nacieron pequeños para su edad gestacional tiene un efecto de mejora a largo plazo de la función cognitiva. En particular, se midió un CI mejorado más adelante en la vida de bebés prematuros que habían nacido pequeños para su edad gestacional y a los que se había alimentado con una alimentación enriquecida con glutamina en comparación con un grupo de control de bebés prematuros que habían nacido pequeños para su edad gestacional que no había recibido una alimentación enriquecida con glutamina.

15 Descripción detallada de la invención

20 [0009] El presente objeto, por lo tanto, concierne un método para mejorar el funcionamiento cognitivo en un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional, que comprende administrar una composición nutricional enriquecida con glutamina a dicho bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

25 [0010] El presente objeto también concierne un método para mejorar el CI de un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional, que comprende administrar una composición nutricional enriquecida con glutamina a dicho bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

30 [0011] En una forma de realización, se considera que el presente objeto es un método no médico para mejorar el funcionamiento cognitivo y/o mejorar el CI.

35 [0012] Preferiblemente, la composición nutricional enriquecida con glutamina se administra durante los seis primeros meses, preferiblemente los cuatro primeros, más preferiblemente los dos primeros y de la forma más preferible al menos el primer mes después del nacimiento del bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

40 [0013] Preferiblemente, la mejora del funcionamiento cognitivo y/o mejora del CI se establece más adelante en la vida del bebé, preferiblemente a una edad por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de entre 4 y 12 años.

45 [0014] El presente objeto también se puede expresar como una composición nutricional que comprende glutamina para usar para mejorar el funcionamiento cognitivo más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años en un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

50 [0015] El presente objeto también se puede expresar como una composición nutricional que comprende glutamina para usar para mejorar el CI más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años en un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

55 [0016] Preferiblemente la composición nutricional que comprende glutamina es para usar para proporcionar nutrición a un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional. La composición nutricional que comprende glutamina es para usar para proporcionar nutrición a un muy bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

60 [0017] Más en particular, el presente objeto concierne una composición nutricional que comprende glutamina para usar para proporcionar nutrición a un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional para usar para mejorar el CI y el funcionamiento cognitivo más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años.

65 [0018] Además, más particularmente, el presente objeto concierne una composición nutricional que comprende glutamina para usar para proporcionar nutrición a un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional para usar con el fin de mejorar su CI más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años.

[0019] El presente objeto también se puede expresar como el uso de glutamina o de una composición que comprende glutamina para la producción de una composición nutricional enriquecida con glutamina para usar para proporcionar nutrición a un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional, para usar con el fin

de mejorar el CI y el funcionamiento cognitivo más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años.

5 [0020] Además, el presente objeto también se puede expresar como el uso de glutamina o de una composición que comprende glutamina para la producción de una composición nutricional enriquecida con glutamina para usar con el fin de proporcionar nutrición a un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional, para usar con el fin de mejorar el CI más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de 4 a 12 años.

10 [0021] Según el presente objeto, la mejora del funcionamiento cognitivo y/o la mejora del CI en un bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional es respecto al funcionamiento cognitivo y/o al CI en bebés prematuros nacidos pequeños para su edad gestacional a los que no se ha administrado la composición nutricional enriquecida con glutamina.

15 *Bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional*

[0022] La presente invención se refiere a un método para alimentar a bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional. Los bebés prematuros son bebés que han nacido antes del final de la 37ª semana de embarazo. Los bebés muy prematuros son los nacidos antes del final de la 32ª semana de embarazo. Los bebés pequeños para su edad gestacional (PEG) son aquellos cuyo peso al nacer está por debajo del percentil 10 para dicha edad gestacional. Este es un (sub)grupo diferente de los niños con bajo peso al nacer (BPN) o con peso muy bajo al nacer (PMBN), dicho último grupo que también abarca niños que son adecuados para su edad gestacional (AEG). Según la invención, el bebé prematuro nacido pequeño para su edad gestacional es un bebé muy prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.

25 *Glutamina*

[0023] La composición nutricional de la presente invención comprende glutamina. A lo largo de esta descripción también se la denomina composición nutricional que comprende glutamina o composición nutricional enriquecida con glutamina. Glutamina en la presente invención se refiere a L-glutamina. La glutamina es uno de los aminoácidos más abundantes en el plasma y en la leche humana y se considera condicionalmente esencial para los bebés prematuros. La glutamina se utiliza como fuente de energía y para la síntesis de nucleótidos en todas las células de división rápida, tales como el revestimiento intestinal y determinadas células inmunitarias. En el cerebro, la glutamina es un sustrato para los neurotransmisores y una fuente de energía importante para el sistema nervioso. Los bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional pueden ser especialmente susceptibles a la disminución de glutamina, ya que el suministro nutricional de glutamina es limitado en las primeras semanas después del nacimiento. Además, la capacidad endógena de síntesis de glutamina a partir de glutamato no está completamente desarrollada en estos bebés.

40 [0024] La glutamina preferiblemente está presente en una forma fácilmente absorbible. A causa de la inmadurez del tubo digestivo de los bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional, la glutamina presente en las proteínas intactas es absorbida con menor facilidad. Por lo tanto, la glutamina preferiblemente está presente en forma de aminoácidos libres y/o di- y/o tripéptidos, de forma más preferible de dipéptido de glutamina y/o glutamina libre. La glutamina libre y el dipéptido de glutamina están disponibles comercialmente, por ejemplo de 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 distinto de la glutamina. Por ejemplo, el dipéptido de glutamina también puede estar en forma de dipéptido de alanina-glutamina. El término glutamina libre en el contexto de esta invención significa en forma de un único aminoácido. Esto incluye glutamina como un único aminoácido en forma de una sal.

[0025] La composición nutricional de la presente invención comprende niveles de glutamina más elevados que los que están presentes normalmente en la proteína de la leche humana o en un preparado estándar para prematuros basado en proteína derivada de leche de vaca. Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina basándose en la proteína total. Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso basándose en el peso en seco de glutamina de la composición nutricional. 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 basándose en 100 kcal. Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en la proteína total. Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso de glutamina en forma de ácido de amino libre y/o dipéptido basándose

en el peso en seco de la composición nutricional. Preferiblemente la composición nutricional de la presente invención comprende al menos 0,3 g, más preferiblemente al menos 0,5 g, incluso más preferiblemente al menos 1 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en 100 kcal.

- 5 [0026] La dosis diaria de glutamina, preferiblemente glutamina libre, basándose en kg de peso corporal, es preferiblemente de 0,01 a 0,5 g, más preferiblemente de 0,03 a 0,4 g, aún más preferiblemente de 0,07 a 0,35 g.

Composición nutricional del presente método o uso

- 10 [0027] En una forma de realización, la composición enriquecida con glutamina para uso según la actual invención es una composición nutricional. En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones nutricionales para usar para alimentar a bebés muy prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional.

- 15 [0028] En una forma de realización, la composición nutricional enriquecida con glutamina para uso según la presente invención es un preparado para prematuros. El preparado para prematuros comprende todos los macro y micronutrientes necesarios para que los bebés prematuros consigan un crecimiento similar al crecimiento fetal junto con un desarrollo funcional satisfactorio.

- 20 [0029] En una forma de realización según la invención, la composición nutricional comprende entre 1,5 % en peso y 20 % en peso de glutamina basándose en el peso en seco de la composición nutricional, y comprende proteína en una cantidad por la cual la glutamina está presente entre 12 % en peso y 80 % en peso basándose en la proteína total. Preferiblemente, la composición nutricional es un preparado para prematuros. Preferiblemente, la glutamina está en forma de glutamina libre, de dipéptido de glutamina y/o de tripéptido de glutamina.
- 25

- [0030] En una forma de realización preferida, el preparado para prematuros comprende de 5 a 25 % en peso de proteína, preferiblemente de 9 a 20 % en peso, más preferiblemente de 13 a 18 % en peso de proteína basándose en el peso en seco del preparado para prematuros. En una forma de realización preferida, el preparado para prematuros comprende de 1,8 a 3,0 g de proteína, preferiblemente, preferiblemente de 2,0 a 3,0 g, preferiblemente de 2,5 g a 2,6 g de proteína, por 100 ml.
- 30

- [0031] En una forma de realización preferida según la invención, el preparado para prematuros comprende de 6 a 30 % proteína, más preferiblemente de 10 a 20, incluso más preferiblemente de 12 a 15 % de proteína, basándose en las calorías totales. La expresión "% de proteína basándose en las calorías totales" se refiere a que la energía de 1 g de proteína es 4,0 kcal. Para determinar la cantidad de proteína, la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres, incluyendo la glutamina, debería tenerse en cuenta. Preferiblemente, el contenido de proteína se determina según el método Kjeldahl utilizando un factor de conversión de 6,25 y preferiblemente utilizando un factor de conversión de 6,38 en caso de preparados donde la caseína es dominante.
- 35

- [0032] La proteína de suero de leche es altamente adecuada como fuente de proteína para bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional. Sin embargo, ya que la proteína de suero de leche dulce tiene generalmente un contenido alto de treonina, que puede resultar en una hipertreoninemia, preferiblemente el preparado para prematuros del presente método o uso comprende proteína de suero de leche ácida o proteína de suero de leche dulce de la cual se ha eliminado al menos parte del glicomacropéptido (GMP). El preparado para prematuros del presente método o uso 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. Preferiblemente, el preparado para prematuros del presente método o uso contiene proteína no hidrolizada para reducir la osmolaridad del preparado para prematuros reconstituido, lo cual es beneficioso para bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional. Ventajosamente, la proteína del preparado para prematuros del presente método o uso se hidroliza para aumentar la digestibilidad y la tolerancia gastrointestinal. Esto es particularmente preferido en bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional, ya que éstos tienen un tubo digestivo inmaduro con una digestión y capacidad de absorción deficientes. De manera ventajosa y preferible, la proteína está presente en el preparado para prematuros en forma parcialmente hidrolizada, permitiendo así una mejor solubilidad y digestión que la proteína intacta, sin aumentar demasiado la osmolaridad, como es el caso de la proteína hidrolizada extensivamente o de los aminoácidos libres. La proteína parcialmente hidrolizada en esta invención se refiere a proteína con un grado de hidrólisis del 3 al 20 %. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para prematuros comprende una proteína con un grado de hidrólisis del 3 al 20%, preferiblemente del 5 al 18%, de la forma más preferible del 5 al 15 %.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- [0033] En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para prematuros comprende caseína y/o proteína de suero de leche. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para prematuros comprende caseína. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para prematuros comprende proteína de suero de leche. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende proteína de suero de leche y caseína derivados de leche no humana, preferiblemente leche de vaca.
- 65

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

5 [0034] Preferiblemente, el preparado para prematuros del método o uso según la presente invención comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina basándose en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 80 % en peso, más preferiblemente no más de 50 % en peso de glutamina basándose en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para prematuros del presente método o uso comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 %
10 en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso de glutamina basándose en el peso en seco del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 20 % en peso, más preferiblemente no más de 10 % en peso basándose en el peso en seco de glutamina del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros del presente método o uso comprende al menos 0,3 g, más preferiblemente al menos 0,5 g, aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina
15 basándose en 100 kcal del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 5 g, aún más preferiblemente no más de 2 g de glutamina basándose en 100 kcal del preparado para prematuros.

20 [0035] Preferiblemente, el preparado para prematuros en el método o uso según la presente invención comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 80 % en peso, más preferiblemente no más de 50 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para prematuros del presente método o
25 uso comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en el peso en seco del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 20 % en peso, más preferiblemente no más de 10 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en el peso seco del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros del
30 presente método o uso 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 basándose en 100 kcal del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende no más de 5 g, aún más preferiblemente no más de 2 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en 100 kcal
35 del preparado para prematuros.

[0036] El preparado para prematuros del presente método o uso en forma lista para beber tiene, en una forma de realización preferida, aproximadamente de 70 a 90 kcal, preferiblemente de 75 a 85 kcal por 100 ml.

40 [0037] Preferiblemente, el preparado para prematuros tiene una osmolaridad por debajo de 450 mOsmol/l, más preferiblemente por debajo de 400, aún más preferiblemente por debajo de 350. Particularmente en bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional, una osmolaridad demasiado alta es una desventaja.

45 [0038] En el presente método o uso, el preparado para prematuros preferiblemente comprende aproximadamente de 3,5 a 5,5 g, preferiblemente de 3,9 a 5,0 g, de grasa por 100 ml. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende aproximadamente 20 a 50 % en peso, preferiblemente 26 a 35 % en peso basándose en el peso en seco de grasa del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros comprende aproximadamente de 3,5 a 7,0 g, más preferiblemente de 5,0 a 6,5 g, más preferiblemente de 5,3 a 5,8 g de grasa, basándose en 100 kcal del preparado para prematuros. La grasa
50 preferiblemente es grasa vegetal. Preferiblemente el componente graso comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tal como el ácido docosahexaenoico y el ácido araquidónico. Estos ácidos grasos son beneficiosos para el desarrollo cerebral y visual de bebés prematuros que han nacido pequeños para su edad gestacional. Preferiblemente, el componente graso comprende ácidos grasos de cadena media, preferiblemente al menos 10 % en peso y como mucho 40 % en peso basándose en los ácidos grasos totales.
55 Los ácidos grasos de cadena media son absorbidos más fácilmente por los bebés prematuros y/o con BPN.

[0039] En el presente método o uso, preferiblemente el preparado para prematuros comprende de 6 a 10 g, preferiblemente de 7 a 8 g, de carbohidratos digeribles por 100 ml. Preferiblemente el preparado para prematuros comprende de 40 a 80 % en peso, preferiblemente de 40 a 50 % en peso basándose en peso en seco de carbohidratos digeribles del preparado para prematuros. Preferiblemente, el preparado para prematuros
60 comprende aproximadamente de 5 a 20 g, más preferiblemente de 6 a 15 g, más preferiblemente de 7 a 10 g carbohidratos digeribles, basándose en 100 kcal del preparado para prematuros. La lactosa y la maltodextrina son carbohidratos digeribles adecuados.

65 [0040] En el presente método o uso, el preparado para prematuros comprende preferiblemente al menos un oligosacárido no digerible. De manera ventajosa y más preferida, el oligosacárido no digerible es hidrosoluble

(según el método descrito en L. Prosky et al, J. Assoc. Anal. Chem 71: 1017-1023,1988). Los oligosacáridos no digeribles, también llamados prebióticos, no se digieren en el intestino por la acción de enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) sino que, en cambio, son fermentados por la microbiota intestinal humana. Por ejemplo, la glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa y las maltodextrinas se consideran digeribles. Los oligosacáridos no digeribles mejoran ventajosamente aún más el efecto de la presente glutamina en el volumen o crecimiento cerebral estructural. Los oligosacáridos no digeribles estimulan un entorno intestinal sano, ayudando así a la absorción de glutamina.

[0041] Preferiblemente, el oligosacárido no digerible tiene un grado de polimerización (GP) de 2 a 200. El GP medio del oligosacárido no digerible preferiblemente está por debajo de 200, más preferiblemente por debajo de 100, incluso más preferiblemente por debajo de 60, de la forma más preferible por debajo de 40. El oligosacárido no digerible preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en fructooligosacáridos, tal como inulina, dextrina no digerible, galactooligosacáridos, tal como transgalactooligosacárido, xilooligosacárido, arabinooligosacárido, arabinogalactooligosacárido, glucooligosacárido, gentiooligosacárido y ciclodextrina, glucomananooligosacárido, galactomananoligosacárido, mananoligosacárido, quitooligosacárido, sialil oligosacáridos, tales como 3-SL, 6-SL, LSTa,b,c, DSLNT, S-LNH, DS-LNH, y fucooligosacáridos, tal como fucoidano OS (no) sulfatado, 2-FL, 3-FL, LNFP I, II, III, V, INnFPI LNDH, y mezclas de los mismos, más preferiblemente fructooligosacáridos, tal como inulina, galactooligosacáridos, tal como transgalactooligosacárido, que es β -enlazado, y fucooligosacárido y mezclas de los mismos, incluso más preferiblemente transgalactooligosacárido. Cuando el oligosacárido no digerible es una mezcla, los promedios de los parámetros respectivos se usan para definir la presente invención.

[0042] En el presente método o uso, preferiblemente la composición comprende dos oligosacáridos no digeribles diferentes, con un tipo diferente de enlace glucosídico, un grado diferente de polimerización y/o una composición monosacárida diferente. A continuación los dos oligosacáridos no digeribles diferentes también se denominan oligosacáridos no digeribles A y B.

[0043] Preferiblemente, al menos 60%, más preferiblemente al menos 75% aún más preferiblemente 90%, de la forma más preferible 98% de las unidades de monosacáridos totales del oligosacárido no digerible son monosacáridos seleccionados del grupo consistente en galactosa (gal), fructosa (fru) y monosacáridos de glucosa (glu).

[0044] Preferiblemente, el oligosacárido no digerible es un oligosacárido seleccionado del grupo que consiste en β -galactooligosacárido, α -galactooligosacárido y galactano. Según una forma de realización más preferida, el oligosacárido no digerible A es β -galactooligosacárido. Al β -galactooligosacárido a veces también se le denomina transgalactooligosacárido. Preferiblemente el oligosacárido no digerible A comprende galactooligosacáridos con enlaces $\beta(1,4)$, $\beta(1,3)$ y/o $\beta(1,6)$ glucosídicos y una glucosa terminal. El transgalactooligosacárido está disponible, por ejemplo, con el nombre comercial Vivinal®GOS (Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos), Bi2muno (Clasado), Cup-oligo (Nissin Sugar) y Oligomate55 (Yakult).

[0045] El oligosacárido no digerible es preferiblemente un fructooligosacárido. Un fructooligosacárido en otro contexto puede tener nombres como fructopolisacáridos, oligofructosa, polifructosa, polifructano, inulina, levano y fructano y puede referirse a oligosacáridos que comprenden unidades de fructosa β -enlazadas, que son preferiblemente enlazadas por enlaces $\beta(2,1)$ y/o $\beta(2,6)$ glucosídicos, y un GP preferible entre 2 y 200. Preferiblemente, el fructooligosacárido contiene una glucosa terminal con enlace $\beta(2,1)$ glucosídico. Preferiblemente, el fructooligosacárido contiene al menos 7 unidades de fructosa β -enlazadas. En otra forma de realización preferida, se usa inulina como el oligosacárido no digerible B. La inulina es un tipo de fructooligosacárido en el que al menos 75% de los enlaces glucosídicos son enlaces $\beta(2,1)$. Típicamente, la inulina tiene una longitud de cadena media entre 8 y 60 unidades de monosacáridos. Un fructooligosacárido adecuado para usar en las composiciones de la presente invención está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Raftiline®HP (Orafti). Otras fuentes adecuadas son raftilosa (Orafti), fibrulosa y fibrulina (Cosucra) y Frutafit y frutalosa (Sensus).

[0046] La más preferida es una mezcla de transgalactooligosacárido con un GP medio por debajo de 10, preferiblemente por debajo de 6 y un fructooligosacárido con un GP medio por encima de 7, preferiblemente por encima de 11, aún más preferiblemente por encima de 20.

[0047] Si el preparado para prematuros comprende galacto y fructooligosacáridos, la proporción en peso es preferiblemente de 1/99 a 99/1, más preferiblemente de 1/19 a 19/1, aún más preferiblemente de 1 a 19/1.

[0048] Preferiblemente, el preparado para prematuros del presente método o uso comprende los oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo que consiste en fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, preferiblemente el preparado para prematuros comprende al menos galactooligosacáridos, preferiblemente el preparado para prematuros comprende transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos.

- 5 [0049] La composición nutricional del presente método o uso comprende preferiblemente de 0,05 a 20 % en peso de oligosacárido no digerible total, más preferiblemente de 0,5 a 15 % en peso, aún más preferiblemente de 1 a 10 % en peso, muchos preferiblemente de 2,0 a 10 % en peso, basándose en el peso en seco de la presente composición. Sobre una base de 100 ml, la composición nutricional comprende preferiblemente de 0,01 a 2,5 % en peso de oligosacárido no digerible total, más preferiblemente de 0,05 a 1,5 % en peso, aún más preferiblemente de 0,25 a 1,5 % en peso, basándose en 100 ml de la presente composición.
- 10 [0050] En una forma de realización, en el método o uso según la presente invención la composición nutricional es un suplemento basado en glutamina, adecuado para fortificar leche humana, para fortificar leche humana fortificada con un fortificante de leche humana estándar o para fortificar un preparado 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 junto con un desarrollo funcional satisfactorio.
- 15 [0051] Los preparados estándar para prematuros y la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar comprenden todos los macro y micronutrientes necesitados por los bebés prematuros para conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal junto con un desarrollo funcional satisfactorio. En el preparado estándar para prematuros, el fortificante de leche humana estándar, la leche humana y la leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar, la cantidad de glutamina, más preferiblemente glutamina libre o glutamina en forma de un dipéptido, está por debajo de 12 % en peso basándose en la proteína total, y también la cantidad de glutamina está por debajo de 1,5 % en peso basándose en peso en seco, y también la cantidad de glutamina está por debajo de 0,3g por 100 kcal. La composición de un preparado para prematuros estándar es similar a como se ha descrito anteriormente, salvo por las cantidades de glutamina, que son inferiores.
- 20 [0052] El suplemento a base de glutamina del método o uso según la presente invención preferiblemente se envasa en forma de dosis unitaria. Preferiblemente, el suplemento a base de glutamina está presente en un contenedor. El contenedor puede contener más de una dosis unitaria, preferiblemente el contenedor contiene una única dosis unitaria. Preferiblemente el contenedor es un sobre. También preferiblemente el contenedor es una cápsula o una ampolla. En una forma de realización preferida, el suplemento basado en glutamina está presente en un contenedor, en forma de dosis unitaria, y en 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, aún más preferiblemente de 0,2 a 1 g de polvo por contenedor. Preferiblemente, el contenedor dispone de instrucciones para añadir al menos una porción de dicho suplemento basado en glutamina a leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a leche humana fortificada con FLH estándar. Preferiblemente, el suplemento nutricional es un polvo reconstituible. Los suplementos nutricionales en polvo tienen la ventaja de que minimizan el desplazamiento en volumen del preparado para prematuros o leche humana.
- 25 [0053] En una forma de realización según el método o uso de la invención, la composición nutricional es un suplemento basado en glutamina en forma de polvo en una dosis unitaria que comprende al menos 15 % en peso de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina en peso en seco del polvo.
- 30 [0054] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina del presente método o uso comprende al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina basándose en la proteína total, aún más preferiblemente más del 50 % en peso, de la forma más preferible más del 75 % en peso de glutamina basándose en la proteína total. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, más preferiblemente al menos 4 % en peso de glutamina, aún más preferiblemente al menos 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos 40 % en peso, de la forma más preferible al menos 75 % en peso basándose en el peso en seco de glutamina del suplemento. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende al menos 0,3 g, más preferiblemente al menos 0,5 g, más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, incluso más preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10, lo más preferiblemente al menos 20 g de glutamina basándose en 100 kcal.
- 35 [0055] Preferiblemente el suplemento basado en glutamina del presente método o uso comprende al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en la proteína total, aún más preferiblemente más del 50 % en peso, de la forma más preferible más del 75 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en la proteína total. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, más preferiblemente al menos 4 % en peso, aún más preferiblemente al menos 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos 40 % en peso, de la forma más preferible al menos 75 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o basándose en el peso en seco de dipéptido del suplemento. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos 0,3 g, más preferiblemente al
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

menos 0,5 g, más preferiblemente al menos 1 g de glutamina, aún más preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10, de la forma más preferible al menos 20 g de glutamina en forma de aminoácidos libres y/o dipéptido basándose en 100 kcal.

5 [0056] 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. En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende oligosacáridos no digeribles como los mencionados anteriormente.

10 [0057] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina se añade a leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina basándose en la proteína total. Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a
15 leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso basándose en el peso en seco de glutamina de la composición nutricional. Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a leche humana fortificada
20 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, aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina basándose en 100 kcal.

[0058] Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a leche humana, a un preparado estándar para
25 prematuros, o a leche humana fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 30 % en peso de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en proteína total. Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a leche humana
30 fortificada con fortificante de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutricional final enriquecida con glutamina comprende al menos 1,5 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, aún más preferiblemente al menos 4 % en peso de glutamina en forma de aminoácido y/o basándose en el peso en seco de dipéptido de la composición nutricional. Preferiblemente, el suplemento nutricional se añade a leche humana, a un preparado estándar para prematuros, o a 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, aún más preferiblemente al menos 1 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basándose en 100 kcal. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina
35 comprende al menos 10 % en peso basándose en el peso en seco de oligosacáridos no digeribles del suplemento basado en glutamina, preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, más preferiblemente al menos 25 % en peso, o al menos 30 % en peso o al menos 40 % en peso hasta como máximo 50 % en peso basándose en el peso en seco de oligosacáridos no digeribles del suplemento basado en glutamina.

40 [0059] Preferiblemente, los oligosacáridos no digeribles en la invención del suplemento basado en glutamina se seleccionan del grupo que consiste en fructooligosacáridos y galactooligosacáridos.

[0060] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende los oligosacáridos no digeribles transgalactooligosacárido y fructooligosacárido.

50 [0061] Preferiblemente, la composición nutricional que comprende glutamina está en forma seca, preferiblemente un polvo. Este polvo es adecuado para su reconstitución con agua u otra fase acuosa. Cuando la glutamina está en polvo, ventajosamente tiene un mejor tiempo de conservación. La glutamina, en particular la glutamina libre y el dipéptido de glutamina, es más estable cuando se almacena en forma seca.

55 *Aplicación*

[0062] La administración de la composición nutricional al bebé muy prematuro nacido pequeño para su edad gestacional es de manera enteral o parenteral, más preferiblemente de manera enteral, más preferiblemente por
60 vía oral mediante una botella, aún más preferiblemente de manera enteral por alimentación mediante sonda nasogástrica. La alimentación enteral tiene la ventaja de que la glutamina proporcionará un efecto beneficioso en el tubo digestivo también en cuanto a las infecciones intestinales y la mejora de la función de barrera.

[0063] La administración de la composición nutricional que comprende glutamina se realiza preferiblemente durante el primer mes después del nacimiento, más preferiblemente hasta que se alcanza un peso corporal de
65 2500. Preferiblemente, la administración es diaria. Preferiblemente, la administración es diaria durante al menos un periodo de una semana, más preferiblemente 30 días.

[0064] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina en el primer mes después del nacimiento en bebés prematuros nacidos pequeños para su edad gestacional tiene un efecto a largo plazo en el desarrollo cerebral funcional. Ventajosamente, se observó una mejora en el funcionamiento cognitivo en niños que habían nacido prematuros y que eran pequeños para su edad gestacional y a los que se suplementó en el primer mes después del nacimiento con glutamina en comparación con el grupo de control de bebés prematuros pequeños para su edad gestacional que no recibieron glutamina. En particular, se observó un aumento estadísticamente significativo en el CI.

[0065] CI significa el cociente intelectual y es una puntuación derivada de una de varias pruebas estandarizadas diseñadas para evaluar la inteligencia.

[0066] La presente invención preferiblemente se refiere a la mejora del funcionamiento cognitivo más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de entre 4 y 12 años, y/o a la mejora del CI más adelante en la vida, preferiblemente a una edad de por encima de 4 años, más preferiblemente a una edad de entre 4 y 12 años, en bebés prematuros pequeños para su edad gestacional, mediante la administración de una composición nutricional que comprende glutamina a los bebés en los primeros meses de vida. Por mejora del funcionamiento cognitivo y la mejora del CI se entiende una mejora en comparación con un grupo de control de prematuros nacidos pequeños para su edad gestacional que no ha recibido la composición nutricional que comprende glutamina.

[0067] Los efectos en el funcionamiento cognitivo y/o en el CI preferiblemente se establecen más adelante en la vida. Los efectos en el funcionamiento cognitivo y/o en el CI preferiblemente se establecen durante la edad escolar. Por edad escolar se entiende una edad de entre 4 y 12 años. Es particularmente provechoso que los efectos observados de la composición nutricional que comprende glutamina en el funcionamiento cognitivo se establezcan durante la edad escolar, ya que a partir de ese momento la función cognitiva es más evidente.

Ejemplos

Ejemplo 1: efecto de la suplementación con glutamina en bebés con PMBN y/o muy prematuros en el volumen cerebral más adelante en la vida y en el resultado funcional en niños prematuros pequeños para su edad gestacional más adelante en la vida

[0068] Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 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 Pediatrics 4:17.

[0069] En resumen: participaron bebés con una edad gestacional <32 semanas y/o un peso de nacimiento <1500 g. En total 52 niños muy prematuros y/o con PMBN, que habían participado en un ensayo controlado aleatorizado con suplementación con glutamina enteral entre el día 3 y 30 de vida, participaron en este estudio de seguimiento a una edad media de 8,6 años (desviación estándar = 0,3 años). 30 bebés estaban en el grupo de control y 22 en el grupo de suplementación con glutamina. También se hicieron comparaciones con un grupo de control (n=52) de bebés nacidos a término.

[0070] El suplemento nutricional de glutamina era en polvo y contenía un 82 % en peso de L-glutamina en total y un 18 % en peso de glucosa (nitrógeno 15,5 % peso/peso; 371 kcal/100 g), mientras que el polvo de control de isonitrógeno contenía un 100 % en peso de L-alanina (nitrógeno 15,7 % peso/peso, 435 kcal/100 g). Los dos polvos eran idénticos en apariencia, color y olor. Entre los días 3 y 30 de vida, se administró una suplementación 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 suplementación se basó en el peso de nacimiento. Después de 2 semanas, las dosis se ajustaron al peso corporal real. Dos miembros del equipo de enfermeros añadieron a diario la suplementación a la leche materna o a preparado 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 proteínas (proporción de peso de proteína de suero de leche-caseína 40:60), 4,4 g de grasas y 7,5 g de carbohidratos. Nenatal® no contiene glutamina y alanina libres o glutamina y alanina en forma de dipéptido. Las pautas de protocolo para la introducción de la nutrición parenteral y enteral se describen en van den Berg et al., 2004.

[0071] Todos los análisis estadísticos se realizan según el principio de intención de tratar. Además, se realizan análisis por protocolo alternativos, excluyendo a todos los pacientes que no reciben tratamiento según protocolo, definido como más de 3 días consecutivos o más de un total de 5 días con alimentación enteral mínima o sin suplementación. Un valor p <0,05 se considera significativo (bilateral). SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU) y STAT 7.0 (Stat-Corp Lp(a), College Station, TX, EE.UU.) se usan para el análisis de los datos. Se considera que un valor p de 0,1 o inferior representa un efecto realista, una tendencia. Debido al pequeño tamaño de los grupos, también se tiene en cuenta el tamaño del efecto. Se considera que un tamaño del efecto por encima de 0,4 representa una tendencia.

Resultados:

[0072] No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa del grupo de prematuros de control y del grupo de prematuros suplementado con glutamina en relación a las características de referencia, tales como la edad, estado económico-social, etnia, peso de nacimiento, edad gestacional, perímetro craneal, síndrome HELLP, BPD (displasia broncopulmonar), HIV (hemorragia intraventricular) de grado I/II, grado IVH III/IV, ROP (retinopatía del prematuro) de grado III/IV, puntuación de Apgar después de 5 min., modo de administración, género y abandonos. El grupo de control tuvo más infecciones y un uso más alto de corticosteroides prenatales. El peso de nacimiento medio fue 1186 gramos (desviación estándar 336) en el grupo de control, y 1252 (desviación estándar 380) en el grupo de glutamina. La edad gestacional fue 28,9 semanas (desviación estándar 1,7) en el grupo de control y 29,4 (desviación estándar 1,7) en el grupo de glutamina.

[0073] Los volúmenes de la corteza cerebral se determinaron por IRM y se calcularon usando el software FSL "FAST" y se corrigieron según la edad en la exploración con IRM, género y peso corporal para su edad gestacional. Los volúmenes de la corteza cerebral fueron significativamente más altos en el grupo de control de bebés a término que en el grupo de prematuros. Este fue el caso para el volumen intracraneal, sustancia gris, sustancia blanca y volumen del cerebelo. En el grupo de prematuros, el grupo suplementado con glutamina tuvo un volumen de sustancia blanca significativamente más alto. También se observó una tendencia a un aumento en el volumen intracraneal y en el volumen del cerebelo, véase la tabla 1. Los volúmenes de la corteza cerebral en el grupo de glutamina fueron superiores que en el grupo de control, y fueron más comparables al grupo de control de bebés a término.

Tabla 1: volúmenes de corteza en niños nacidos de manera prematura y suplementados con L-glutamina o con control durante el primer mes de vida.

Estructuras cerebrales (en cm ³)	Control	Glutamina	Bebés nacidos a término	Tamaño del efecto *	Valor P*
Volumen intracraneal (desv.est.)	1574,1 (134,4)	1649,8 (179,3)	1654,1 (132,7)	0,48	0,07
Sustancia gris (desv.est.)	705,4 (63,3)	727,4 (85,60)	735,8 (53,6)	0,29	0,39
Sustancia blanca (desv.est.)	466,5 (49,2)	496,5 (60,4)	494,5 (49,6)	0,54	0,03
Cerebelo (desv.est.)	105,7(9,5)	110,89 (15,3)	113,2 (11,1)	0,41	0,13

*para el control frente al grupo de glutamina

[0074] Los volúmenes subcorticales cerebrales se determinaron por IRM y se calcularon usando el software FSL "FAST" y se corrigieron según la edad en la exploración con IRM, género y peso corporal para su edad gestacional. Los volúmenes de subcorteza cerebral fueron significativamente más altos en los controles de bebés a término que en el grupo de prematuros. Este fue el caso para el volumen del tronco cerebral, tálamo, putamen, núcleo caudado, hipocampo, globo pálido, cuerpo amigdaliano, núcleo accumbens y el cuerpo calloso. En el grupo de prematuros, el grupo suplementado con glutamina tuvo un volumen de la subcorteza más alto, y un volumen del tronco cerebral y volumen del hipocampo significativamente más altos, y una tendencia al aumento en el volumen de otras estructuras subcorticales del cerebro, véase la Tabla 2. Los volúmenes del cerebro subcortical en el grupo de glutamina fueron superiores que en el grupo de control, y fueron más comparables al grupo de control de bebés a término.

Tabla 2: volúmenes subcorticales en niños nacidos prematuros y suplementados con L-glutamina o con control durante el primer mes de vida.

Estructuras cerebrales (en cm ³)	Control	Glutamina	Bebés nacidos a término	Tamaño 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
- Cuerpo amigdaliano	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 ²)	521,0 (72,0)	535,7 (90,0)	558,4 (80,7)	0,18	0,40

*para el control frente al grupo de glutamina

[0075] Un subgrupo de bebés nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG < percentil 10) se identificó y se analizó por separado. El desarrollo intelectual se analizó en este subgrupo de bebés mediante una forma breve

de la escala de inteligencia de Wechsler para niños-III (WISC-III), incluyendo las subpruebas de vocabulario y de diseño con bloques. Ambas subpruebas están estrechamente correlacionadas ($r = 0.90$) con el cociente intelectual total (FSIQ). Las puntuaciones en esta prueba se normalizaron con una media de 100 (desviación estándar 15).

5 *Resultados*

[0076] Los niños prematuros-PEG tenían volúmenes cerebrales menores que los adecuados para su edad gestacional (AEG) niños ($d=1.36$, $p<.001$). Un grupo de nueve bebés PEG que recibieron placebo se comparó con un grupo de nueve bebés PEG que había recibido tratamiento con glutamina.

10

[0077] Hubo una interacción significativa entre el estado de los PEG y el grupo de glutamina para la puntuación del CI total ($p < 0.05$). Se descubrió una mejora significativa en el CI (WISC-III FSIQ siendo 102.3 desv.est.11,2; $n=9$) en el grupo de glutamina en comparación con el grupo de control (WISC-III FSIQ 81,7 desv. est. 15,4 $n=9$). Los niños prematuros nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG < percentil 10) tienen reducciones relativamente mayores en sus volúmenes cerebrales. Los volúmenes cerebrales aumentados en edad escolar después de la suplementación con glutamina en el nacimiento se consideran beneficiosos para la mejora de la función cognitiva, en particular la mejora del CI, de niños PEG con volúmenes cerebrales relativamente pequeños al nacer.

15

20 *Ejemplo 2: preparado para prematuros enriquecido con glutamina*

[0078] Preparado para prematuros en polvo 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. Además, la composición comprende minerales, oligoelementos, vitaminas, L-carnitina, colina, mioinositol y taurina como se conoce en la técnica y según las pautas para bebés prematuros. Para una forma lista para beber, aproximadamente 16,5 g de polvo se reconstituyeron con agua hasta que se alcanzó un volumen final de 100 ml. La proteína comprende aproximadamente 85 % en peso de caseína y proteína de suero de leche procedente de leche de vaca basándose en la proteína total en una proporción en peso de 1:1,5. Aproximadamente 15 % en peso de la proteína es glutamina libre. Los oligosacáridos no digeribles son galactooligosacáridos (Vivinal GOS) y fructopolisacáridos (RaftilinHP) en una proporción en peso de 9:1.

25

30

Ejemplo 3: suplemento nutricional enriquecido con glutamina.

[0079] Fortificante de leche humana en polvo envasada en sobres que comprende aproximadamente 2 g. Basándose en 100 g de polvo, la composición comprende 361 kcal, 19 g de proteína, 71,5 g de carbohidratos digeribles, y el resto son minerales, oligoelementos y vitaminas. La proteína consiste en glutamina libre.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Glutamina, o composición nutricional que comprende glutamina, para usar para mejorar el funcionamiento cognitivo más adelante en la vida de un bebé muy prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.
2. Glutamina, o composición nutricional que comprende glutamina, para usar para mejorar el CI más adelante en la vida de un bebé muy prematuro nacido pequeño para su edad gestacional.
- 10 3. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según la reivindicación 1 o 2, donde la dosis diaria de glutamina proporcionada al bebé es de como mínimo 0,01 a 0,5 g/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,03 a 0,4, aún más preferiblemente de 0,07 a 0,35 g/kg de peso corporal.
- 15 4. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición nutricional se administra al bebé durante el primer mes después del nacimiento.
- 20 5. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición nutricional es un preparado para prematuros.
6. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la mejora en el funcionamiento cognitivo se establece a una edad superior a los 4 años, preferiblemente a una edad de entre 4 y 12 años.
- 25 7. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición nutricional comprende entre 1,5 % en peso y 20 % en peso basándose en el peso en seco de glutamina de la composición nutricional, y comprende proteína en tal cantidad que la glutamina está presente entre el 12 % en peso y el 80 % en peso basándose en la proteína total.
- 30 8. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la glutamina de la composición nutricional está en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina, preferiblemente glutamina libre y/o dipéptido de glutamina.
- 35 9. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición nutricional comprende además oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo consistente en galactooligosacáridos y fructooligosacáridos.
- 40 10. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según la reivindicación 9, donde la composición nutricional comprende al menos 0,5 % en peso basándose en el peso en seco de oligosacáridos no digeribles de la composición.
- 45 11. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, donde la composición nutricional comprende galactooligosacáridos.
12. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la composición nutricional es un suplemento basado en glutamina en forma de polvo en dosis unitaria que comprende al menos 15 % en peso de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina basándose en el peso en seco del polvo o que comprende al menos 30 % en peso de glutamina basándose en la proteína total.
- 50 13. Glutamina o composición nutricional que comprende glutamina para usar según la reivindicación 12, donde el suplemento basado en glutamina comprende al menos 10 % en peso basándose en el peso en seco de oligosacáridos no digeribles del suplemento basado en glutamina.