

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 787**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/06** (2006.01)

**A23L 33/175** (2006.01)

**A23L 33/00** (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/NL2013/050007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13105851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13703888 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2802223**

54 Título: **Composición nutritiva enriquecida con glutamina para bebés pretérmino**

30 Prioridad:

**09.01.2012 EP 12150499**  
**10.01.2012 EP 12150668**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.09.2017**

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 2 633 787 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**

Composición nutritiva enriquecida con glutamina para bebés pretérmino

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones nutritivas para bebés pretérmino y/o de bajo peso al nacer y a los efectos a largo plazo de dichas composiciones en la salud.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Con los avances en cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de los pretérmino extremos (nacidos <32 semanas de gestación) y de los bebés de muy bajo peso al nacer (MBPN; peso <1500 gramos) ha mejorado considerablemente. No obstante, varios factores de riesgo asociados a los pretérmino y a los niños de bajo peso al nacer, incluidas las infecciones neonatales y las respuestas inflamatorias, afectan negativamente a los procesos de maduración cerebral normal en estos bebés. Como consecuencia, se encuentran diferencias generalizadas en el desarrollo cerebral en comparación con bebés a término coetáneos, tal y como indica una reducción general de los volúmenes de materia gris y blanca medidos mediante imagen por resonancia magnética (IRM) al igual que una reducción de la integridad de materia blanca medida mediante imagen con tensor de difusión (ITD). Desafortunadamente, estas diferencias desfavorables en el desarrollo cerebral parecen estar relacionadas con la infancia y la adolescencia, y aumentan los riesgos de un desarrollo motor, cognitivo y conductual deficiente en bebés pretérmino extremos/MBPN.

[0003] Hay muchos preparados para bebés a término disponibles en el mercado. No obstante, estos no son ideales para bebés pretérmino o bebés de bajo peso al nacer, puesto que no satisfacen todas las necesidades nutricionales de un bebé pretérmino que crece rápidamente. Del mismo modo, la composición de la leche humana no cumple con los requisitos nutricionales completamente. El objetivo más importante de nutrir de manera enteral a estos bebés es conseguir un crecimiento similar al crecimiento fetal junto a un desarrollo funcional satisfactorio. El mejor alimento para bebés de bajo peso al nacer es en consecuencia leche humana fortificada, o, de forma alternativa, preparados especialmente diseñados para estos bebés. Los fortificadores de leche humana (FLM) y los preparados para bebés pretérmino están disponibles en el mercado. Normalmente, el FLM se compone, además de proteína, de carbohidratos o grasa, minerales y vitaminas. Normalmente, los preparados para bebés pretérmino tienen una concentración de proteína aumentada. La alimentación enteral de los bebés de muy bajo peso al nacer (MBPN) supone un desafío, puesto que las necesidades metabólicas son altas y la nutrición enteral está limitada por la inmadurez del tracto gastrointestinal.

[0004] Se ha usado el aminoácido glutamina en composiciones nutritivas para bebés pretérmino. Van den Berg et al, 2005, Am J Clin Nutr 81:1397-1404 muestra que el suplemento de glutamina disminuye la morbilidad infecciosa en bebés MBPN. Van den Berg et al, 2007, Arch. Pediatrics & Adolescent Medicine, 161:1095-1101 muestra que el suplemento de 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 el suplemento de glutamina no tiene ningún efecto en bebés MBPN en los resultados de neurodesarrollo a los 2 años. WO 2011/047107 expone el uso de un dipéptido de arginina-glutamina para ayudar en el desarrollo intestinal, de la retina y/o del sistema nervioso en un neonato. Hasta el momento no se han demostrado los efectos en el desarrollo cerebral estructural y en el desarrollo cerebral funcional a largo plazo.

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina durante el primer mes después del nacimiento en bebés pretérmino extremos y/o bebés MBPN tiene un efecto a largo plazo en las medidas de desarrollo cerebral. En total 52 niños pretérmino extremos y/o MBPN, quienes inicialmente habían participado en un ensayo aleatorizado controlado con el suplemento de glutamina enteral entre el día 3 y 30 de vida, participaron en este estudio posterior en edad escolar, con una edad media de 8,6 años (DE = 0,3 años). Las medidas de desarrollo cerebral incluyeron resultados volumétricos de varias estructuras cerebrales al igual que valores de anisotropía fraccional (AF) de los tractos de materia blanca más importantes, usando técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM), incluida la imagen con tensor por difusión (ITD), respectivamente.

[0006] En los bebés a término a los que se hizo seguimiento en edad escolar se observó un aumento en el volumen cortical y subcortical en comparación con el grupo de bebés pretérmino. Ventajosamente, también se observó un aumento en el volumen cortical cerebral y el volumen subcortical cerebral en niños pretérmino a quienes se les dio un suplemento de L-glutamina en el primer mes después del nacimiento en comparación con el grupo de control de bebés pretérmino que no habían recibido la L-glutamina. En particular, se observó un aumento significativo en el volumen de la materia blanca, del tronco encefálico y del hipocampo.

65

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0007] La presente invención, por tanto, concierne una composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso tal y como se describe en la presente reivindicación 1.

5 [0008] Preferiblemente la composición nutritiva enriquecida con glutamina se suministra durante los primeros seis, preferiblemente los primeros cuatro, más preferiblemente los primeros dos y de la forma más preferible al menos durante el primer mes después del nacimiento del bebé de bajo peso al nacer y/o pretérmino.

*Bebés pretérmino y BPN*

10 [0009] La presente invención se refiere a un método para alimentar a un bebé seleccionado del grupo formado por bebés de bajo peso al nacer (bebés BPN), bebés de muy bajo peso al nacer (bebés MBPN), bebés de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN), bebés pretérmino (=prematuros) y bebés muy prematuros. Los bebés BPN tienen un peso inferior a los 2.500 gramos al nacer. Los bebés MBPN tienen un peso inferior a los 1.500 gramos al nacer. Los bebés EBPN tienen un peso inferior a los 1.000 gramos al nacer. Los bebés pretérmino nacen antes del final de la 37<sup>a</sup> semana de embarazo. Los bebés pretérmino extremos nacen antes del final de la 32<sup>a</sup> semana de embarazo. Preferiblemente los bebés se seleccionan del grupo de bebés EBPN, MBPN y pretérmino extremos.

*Glutamina*

20 [0010] La composición nutritiva de la presente invención comprende glutamina. Durante toda esta descripción a esta también se le hace referencia como composición nutritiva con glutamina o composición nutritiva enriquecida con glutamina. La 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 con reservas esencial en bebés pretérmino. La glutamina se utiliza como fuente de energía y para la síntesis de nucleótidos en todas las células que se dividen rápidamente, tales como las células de la mucosa intestinal y determinadas células inmunológicas. En el cerebro, la glutamina es un sustrato para los neurotransmisores y una fuente de energía importante para el sistema nervioso. Los BPN o pretérmino, en particular los MBPN y/o bebés pretérmino extremos, pueden ser especialmente susceptibles a una disminución de la glutamina dado que el suministro nutritivo de glutamina es limitado durante las primeras semanas después del nacimiento. Además, la capacidad endógena para sintetizar glutamina a partir de glutamato no está completamente desarrollada en estos bebés.

35 [0011] La glutamina está presente preferiblemente en una forma fácilmente absorbible. Debido a la inmadurez del tracto intestinal del BPN y/o pretérmino, la glutamina presente en la proteína intacta se absorbe menos fácilmente. Por tanto, la glutamina está presente preferiblemente en forma de aminoácidos y/o dipéptidos y/o tripéptidos libres, de la forma más preferible dipéptido de glutamina y/o glutamina libre y el dipéptido de glutamina se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo en Ajinomoto, EE.UU. En una forma de realización, el dipéptido de glutamina se encuentra en forma de un dipéptido de 2 residuos de glutamina. En una forma de realización, el dipéptido de glutamina se encuentra en forma de un dipéptido de una glutamina y un aminoácido que no es 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 se refiere a que se encuentra en forma de un único aminoácido. Esto incluye glutamina como un único aminoácido en forma de una sal.

45 [0012] La composición nutritiva de la presente invención comprende niveles de glutamina más altos que los presentes normalmente en las proteínas de la leche humana o en preparados estándar para bebés pretérmino basados en proteínas derivadas de la leche de vaca. Preferiblemente la composición nutritiva de la presente invención comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos 30 % m/m de glutamina basado en la proteína total. Preferiblemente la composición nutritiva de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina basado en el peso en seco de la composición nutritiva. Preferiblemente la composición nutritiva 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 basado en 100 kcal. Preferiblemente la composición nutritiva de la presente invención comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en la proteína total. Preferiblemente la composición nutritiva de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en el peso en seco de la composición nutritiva. Preferiblemente la composición nutritiva 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 basado en 100 kcal.

65 [0013] La dosis diaria de glutamina, preferiblemente glutamina libre, basada en kg de masa corporal, es preferiblemente de 0,01 a 0,5 g, más preferiblemente de 0,03 a 0,4 g, incluso más preferiblemente de 0,07 a 0,35 g.

*Composición nutritiva*

- 5 [0014] En una forma de realización la composición enriquecida con glutamina de la presente invención es una composición nutritiva. En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones nutritivas para su uso en la alimentación de bebés BPN y/o bebés pretérmino, más preferiblemente bebés MBPN y/o bebés pretérmino extremos.
- 10 [0015] En una forma de realización, la composición nutritiva enriquecida con glutamina de la presente invención es un preparado para bebés pretérmino. El preparado para bebés pretérmino comprende todos los macronutrientes y micronutrientes necesarios para que los bebés pretérmino consigan un crecimiento similar al crecimiento fetal junto a un desarrollo funcional satisfactorio.
- 15 [0016] En una forma de realización, la invención hace referencia a una composición nutritiva que comprende entre un 1,5 % m/m y un 20 % m/m de glutamina basado en el peso en seco de la composición nutritiva, y proteína en tal cantidad que la glutamina esté presente entre un 12 % m/m y un 80 % m/m basado en la proteína total. Preferiblemente la composición nutritiva es un preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente la glutamina se encuentra en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina.
- 20 [0017] En una forma de realización preferida, el preparado para bebés pretérmino comprende de 5 a 25 % m/m de proteína, preferiblemente de 9 a 20 % m/m, más preferiblemente de 13 a 18 % m/m de proteína basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. En una forma de realización preferida, el preparado para bebés pretérmino comprende preferiblemente 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 cada 100 ml.
- 25 [0018] En una forma de realización preferida, el preparado para bebés pretérmino comprende de un 6 a un 30 % de proteína, más preferiblemente de un 10 a un 20, incluso más preferiblemente de un 12 a un 15 % de proteína, basado en las calorías totales. La expresión "% de proteína basado en las calorías totales" se refiere a que la energía de 1 g de proteína es de 4,0 kcal. Para determinar la cantidad de proteína, se debe tener en cuenta la suma de las proteínas, los péptidos y los aminoácidos libres, incluida la glutamina. Preferiblemente, el contenido de proteína se determina según el método Kjeldahl usando un factor de conversión de 6,25 y preferiblemente usando un factor de conversión de 6,38 si se trata de un preparado en el que predomina la caseína.
- 30 [0019] La proteína de lactosuero es sumamente adecuada como fuente de proteína para bebés pretérmino con una masa corporal baja. No obstante, puesto que la proteína de lactosuero dulce generalmente tiene un alto contenido de treonina, lo cual puede provocar hipertreoninemia, preferiblemente, el presente preparado para bebés pretérmino comprende proteína de lactosuero ácido o proteína de lactosuero dulce, de la cual se quita al menos parte del glicomacropéptido (GMP). El presente preparado para bebés pretérmino, preferiblemente contiene de 4,7 a 7,5 g de treonina por cada 100 g de aminoácidos, preferiblemente de 3,9 a 4,6 g de treonina por cada 100 g de aminoácidos. Preferiblemente, el presente preparado para bebés pretérmino contiene proteína no hidrolizada para reducir la osmolaridad del preparado para bebés pretérmino reconstruido, que es beneficioso para los BPN y/o bebés pretérmino, especialmente para los bebés MBPN y EBPN y/o pretérmino extremos. Ventajosamente, la proteína de la presente preparado para bebés pretérmino se hidroliza para aumentar la digestibilidad y la tolerancia gastrointestinal. Esto se prefiere particularmente para los bebés BPN y/o pretérmino y en particular para los bebés MBPN y EBPN y/o pretérmino extremos, puesto que tienen un tracto intestinal inmaduro que perjudica la digestión y la capacidad de absorción. Ventajosamente y preferiblemente, la proteína se encuentra presente en el preparado para bebés pretérmino en una forma parcialmente hidrolizada, permitiendo de ese modo una mejor solubilidad y digestión que la proteína intacta, sin aumentar demasiado la osmolaridad, como ocurre con la proteína muy hidrolizada o con los aminoácidos libres. La proteína parcialmente hidrolizada en esta invención se refiere a la proteína con cierto grado de hidrólisis de un 3 a un 20 %. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para bebés pretérmino comprende una proteína con cierto grado de hidrólisis de un 3 a un 20 %, preferiblemente de un 5 a un 18 %, de la forma más preferible de un 5 a un 15 %.
- 35 [0020] En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para bebés pretérmino comprende caseína y/o proteína de lactosuero. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para bebés pretérmino comprende caseína. En una forma de realización preferida de la invención, el preparado para bebés pretérmino comprende proteína de lactosuero. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino comprende proteína de lactosuero y caseína derivada de leche no humana, preferiblemente leche de vaca. Preferiblemente, la proporción de masa (basada en el peso en seco) de caseína y proteína de lactosuero es de 80/20 a 20/80, más preferiblemente de 40/60 a 50/50.
- 40 [0021] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % m/m de glutamina basado en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de un 80 % m/m, más
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

preferiblemente no más de un 50 % m/m de glutamina basado en la proteína total. Preferiblemente el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de un 20 % m/m, más preferiblemente no más de un 10 % m/m de glutamina basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, la composición nutritiva 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 basado en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de 5 g, incluso más preferiblemente no más de 2 g de glutamina basado en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino.

[0022] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos 30 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de un 80 % m/m, más preferiblemente no más de 50 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en la proteína total. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de un 20 % m/m, más preferiblemente no más de un 10 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, la composición nutritiva 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 basado en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino de la presente invención comprende no más de 5 g, incluso más preferiblemente no más de 2 g de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino.

[0023] El preparado para bebés pretérmino de la presente invención listo para beberse tiene, en una forma de realización preferida, aproximadamente de 70 a 90 kcal, preferiblemente de 75 a 85 kcal por 100 ml.

[0024] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino tiene una osmolaridad por debajo de los 450 mOsmol/l, más preferiblemente por debajo de 400, incluso más preferiblemente por debajo de 350. Particularmente en bebés pretérmino, una osmolaridad demasiado alta es una desventaja.

[0025] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino comprende aproximadamente de 3,5 a 5,5 g, preferiblemente de 3,9 a 5,0 g de grasa por cada 100 ml. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino comprende aproximadamente de un 20 a un 50 % m/m, preferiblemente de un 26 a un 35 % m/m de grasa basado en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino 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, basado en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino. La grasa es preferiblemente grasa vegetal. Preferiblemente, el componente de grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tales como ácido docosaheptaenoico y ácido araquidónico. Estos ácidos grasos son provechosos para el desarrollo cerebral y visual en bebés pretérmino y/o BPN. Preferiblemente, el componente de grasa comprende ácidos grasos de cadena media, preferiblemente al menos un 10 % m/m y como mucho un 40 % m/m basado en los ácidos grasos totales. Los ácidos grasos de cadena media son más fácilmente absorbidos por los bebés pretérmino y/o BPN.

[0026] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino comprende de 6 a 10 g, preferiblemente de 7 a 8 g, de carbohidratos digeribles por 100 ml. Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino comprende de un 40 a un 80 % m/m, preferiblemente de un 40 a un 50 % m/m, de carbohidratos digeribles basados en el peso en seco del preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente el preparado para bebés pretérmino comprende aproximadamente de 5 a 20 g, más preferiblemente de 6 a 15 g, más preferiblemente de 7 a 10 g de carbohidratos digeribles, basados en 100 kcal de preparado para bebés pretérmino. Los carbohidratos digeribles adecuados son la lactosa y la maltodextrina.

[0027] Preferiblemente, el preparado para bebés pretérmino según la presente invención comprende al menos un oligosacárido no digerible. Ventajosamente y más preferiblemente, el oligosacárido no digerible es hidrosoluble (de acuerdo con 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 tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago), sino que son fermentados por la microbiota intestinal humana. Por ejemplo, la glucosa, la fructosa, la galactosa, la sacarosa, la lactosa, la maltosa y las maltodextrinas son consideradas digeribles. Los oligosacáridos no digeribles ventajosamente mejoran en mayor medida el efecto de la glutamina presente en el volumen cerebral estructural o en el crecimiento. Los oligosacáridos no digeribles estimulan unas condiciones saludables del intestino y de ese modo ayudan a la absorción de glutamina.

[0028] Preferiblemente, el oligosacárido no digerible tiene cierto grado de polimerización (GP) de 2 a 200. El GP promedio del oligosacárido no digerible se encuentra preferiblemente por debajo de los 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 se selecciona preferiblemente del grupo formado por fructo-oligosacárido, como la inulina, dextrina no digerible, galacto-oligosacárido, como el transgalacto-oligosacárido, xilo-oligosacárido, arabino-oligosacárido, arabinogalacto-oligosacárido, gluco-oligosacárido, como el gentio-oligosacárido y la ciclodextrina, glucomanano-oligosacárido, galactomanano-oligosacárido, manano-oligosacárido, quito-oligosacárido, sialil-oligosacárido, como 3-SL, 6-SL, LSTa,b,c, DSLNT, S-LNH, DS-LNH, y fuco-oligosacárido, como el fucoidan (in)sulfatado OS, 2-FL, 3-FL, LNFP I, II, III, V, LNnFPI, LNDH, y sus mezclas derivadas, más preferiblemente fructo-oligosacárido, como la inulina, galacto-oligosacárido, como el transgalacto-oligosacárido, unido por enlaces  $\beta$ , y fuco-oligosacárido y sus mezclas derivadas, incluso más preferiblemente transgalacto-oligosacárido. Cuando el oligosacárido no digerible es una mezcla, se usan los promedios de los respectivos parámetros para definir la presente invención.

[0029] La presente invención preferiblemente proporciona una composición con dos oligosacáridos no digeribles diferentes, con un tipo de conexión glicosídica diferente, un grado de polimerización diferente y/o una composición de monosacáridos diferente. A continuación, se hace referencia también a los dos oligosacáridos no digeribles diferentes como oligosacárido no digerible A y B.

[0030] Preferiblemente, al menos un 60 %, más preferiblemente al menos un 75 %, incluso más preferiblemente un 90 %, de la forma más preferible un 98 % de las unidades totales de monosacárido del oligosacárido no digerible, son monosacáridos seleccionados del grupo formado por los monosacáridos galactosa (gal), fructosa (fru) y glucosa (glu).

[0031] Preferiblemente el oligosacárido no digerible es un oligosacárido seleccionado del grupo formado por  $\beta$ -galacto-oligosacárido,  $\alpha$ -galacto-oligosacárido y galactano. Según una forma de realización más preferida, el oligosacárido no digerible A es  $\beta$ -galacto-oligosacárido. Al  $\beta$ -galacto-oligosacárido también se le llama a veces transgalacto-oligosacárido. Preferiblemente, el oligosacárido A no digerible comprende galacto-oligosacáridos con enlaces glicosídicos  $\beta(1,4)$ ,  $\beta(1,3)$  y/o  $\beta(1,6)$  y una glucosa terminal. El transgalacto-oligosacárido se encuentra disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Vivinal®GOS (Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos), Bi2muno (Clasado), Cup Oligo (Nissin Sugar) y Oligomate55 (Yakult).

[0032] Preferiblemente, el oligosacárido no digerible es un fructo-oligosacárido. Un fructo-oligosacárido puede tener en otro contexto nombres como fructo-polisacáridos, oligofructosa, polifructosa, polifructosano, inulina, levano y fructano y pueden referirse a oligosacáridos que comprenden unidades de fructosa unidas por enlace  $\beta$ , que están unidas preferiblemente por enlaces glicosídicos  $\beta(2,1)$  y/o  $\beta(2,6)$ , y un GP preferible de entre 2 y 200. Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene una glucosa terminal glicosídica enlazada  $\beta(2,1)$ . Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene al menos 7 unidades de fructosa unidas por enlace  $\beta$ . En una forma de realización preferida adicional, se usa inulina como oligosacárido B no digerible. La inulina es un tipo de fructo-oligosacárido en el que al menos un 75 % de los enlaces glicosídicos son enlaces  $\beta(2,1)$ . Normalmente, la inulina tiene una longitud media de cadena de entre 8 y 60 unidades monosacáridas. Un fructo-oligosacárido adecuado para el uso en las composiciones de la presente invención se encuentra disponible en el mercado bajo el nombre comercial Raftiline®HP (Orafti). Otras fuentes adecuadas son Raftilose (Orafti), Fibulose y Fibuline (Cosucra) y Frutafit y Frutalose (Sensus).

[0033] Lo más preferible es una mezcla de transgalacto-oligosacárido con un GP promedio por debajo de 10, preferiblemente por debajo de 6 y un fructo-oligosacárido con un GP promedio por encima de 7, preferiblemente por encima de 11, incluso más preferiblemente por encima de 20.

[0034] Si el presente preparado para bebés pretérmino comprende galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos, la proporción de masa es preferiblemente de 1/99 a 99/1, más preferiblemente de 1/19 a 19/1, incluso más preferiblemente de 1 a 19/1.

[0035] Preferiblemente, el presente preparado para bebés pretérmino comprende los oligosacáridos no digeribles transgalacto-oligosacárido y fructo-oligosacárido.

[0036] Preferiblemente, la presente invención se refiere a un preparado para bebés pretérmino, donde el oligosacárido no digerible se selecciona del grupo formado por fructo-oligosacárido y galacto-oligosacárido. La presente composición nutritiva preferiblemente comprende de un 0,05 a un 20 % m/m del oligosacárido no digerible total, más preferiblemente de un 0,5 a un 15 % m/m, incluso más preferiblemente de un 1 a un 10 % m/m, de la forma más preferible de un 2,0 a un 10 % m/m, basado en el peso en seco de la presente composición. Basado en 100 ml, la presente composición nutritiva preferiblemente comprende de un 0,01 a un 2,5 % m/m del oligosacárido no digerible total, más preferiblemente de un 0,05 a un 1,5 % m/m, incluso más preferiblemente de un 0,25 a un 1,5 % m/m, basado en 100 ml de la presente composición.

[0037] En una forma de realización la presente invención concierne un suplemento basado en glutamina, adecuado para fortificar leche humana, para fortificar leche humana fortificada con un fortificador de leche humana estándar o para fortificar un preparado para bebés pretérmino estándar. En el contexto de esta invención, un suplemento no comprende todos los macronutrientes y micronutrientes necesarios para que los bebés pretérmino consigan un crecimiento similar al crecimiento fetal junto a un desarrollo funcional satisfactorio.

[0038] El preparado para bebés pretérmino estándar y la leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar comprenden todos los macronutrientes y micronutrientes necesarios para que los bebés pretérmino consigan un crecimiento similar al crecimiento fetal junto a un desarrollo funcional satisfactorio. En el preparado para bebés pretérmino estándar, el fortificador de leche humana estándar, la leche humana y la leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar, la cantidad de glutamina, más preferiblemente glutamina libre o glutamina en forma de un dipéptido, se encuentra por debajo de los 12 % m/m basado en la proteína total, también la cantidad de glutamina se encuentra por debajo de un 1,5 % m/m basado en el peso en seco, y también la cantidad de glutamina se encuentra por debajo de 0,3 g por 100 kcal. La composición de un preparado para bebés pretérmino estándar es similar a lo que se ha descrito anteriormente, excepto por las cantidades de glutamina, que son inferiores.

[0039] El suplemento basado en glutamina según la presente invención se envasa preferiblemente en forma de dosis unitaria. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina se encuentra 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. En una forma de realización preferida de la invención, el suplemento basado en glutamina se encuentra presente en un recipiente, en forma de dosis unitaria, y en seco, preferiblemente en polvo, y se encuentra 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, incluso más preferiblemente de 0,2 a 1 g de polvo por recipiente. Preferiblemente el recipiente está provisto de instrucciones para añadir al menos una parte de dicho suplemento basado en glutamina a la leche humana, a preparado para bebés pretérmino estándar, o a leche humana fortificada con FLM estándar. Preferiblemente, el suplemento nutritivo es un polvo rehidratable. Los suplementos nutritivos en polvo tienen la ventaja de que minimizan el desplazamiento de volumen del preparado para bebés pretérmino o la leche humana.

[0040] En una forma de realización, la invención concierne un suplemento basado en glutamina en polvo en una dosis unitaria que comprende al menos 15 % m/m de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina del peso en seco del polvo.

[0041] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % m/m de glutamina basado en la proteína total, incluso más preferiblemente más de un 50 % m/m, de la forma más preferible más de un 75 % m/m de glutamina basado en la proteína total. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina, incluso más preferiblemente al menos un 15 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 40 % m/m, de la forma más preferible al menos un 75 % m/m de glutamina basado en el peso en seco del suplemento. 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, incluso más preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10, de la forma más preferible al menos 20 g de glutamina basados en 100 kcal.

[0042] Preferiblemente el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en proteína, incluso más preferiblemente más de un 50 % m/m, de la forma más preferible más de un 75 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en proteína. Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina de la presente invención comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, más preferiblemente al menos un 4 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 15 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 40 % m/m, de la forma más preferible al menos un 75 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en el peso en seco del suplemento. 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 glutamina, incluso 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 basados en 100 kcal.

[0043] En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende componentes adicionales tales como proteínas que no son glutamina libre, carbohidratos, grasas, minerales como el calcio y/o vitaminas. En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende oligosacáridos no digeribles como se ha explicado anteriormente.

5 [0044] Preferiblemente el suplemento basado en glutamina se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % de glutamina basado en la proteína total. Preferiblemente el suplemento nutritivo se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina basado en el peso en seco de la composición nutritiva. Preferiblemente el suplemento nutritivo se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final comprende al menos 0,3 g, más preferiblemente al menos un 0,5 g, incluso más preferiblemente al menos 1 g de glutamina basados en 100 kcal.

15 [0045] Preferiblemente el suplemento nutritivo se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final comprende al menos un 12 % m/m, más preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 30 % m/m de glutamina en forma de aminoácido libre y/o dipéptido basado en la proteína total. Preferiblemente el suplemento nutritivo se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final comprende al menos un 1,5 % m/m, más preferiblemente al menos un 2 % m/m, incluso más preferiblemente al menos un 4 % m/m de glutamina en forma de aminoácido y/o dipéptido basado en el peso en seco de la composición nutritiva. Preferiblemente, el suplemento nutritivo se añade a leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar, o leche humana fortificada con fortificador de leche humana estándar en tal cantidad que la composición nutritiva enriquecida con glutamina final 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 basados en 100 kcal.

30 [0046] Preferiblemente el suplemento basado en glutamina comprende al menos un 10 % m/m de oligosacáridos no digeribles basados en el peso en seco del suplemento basado en glutamina, preferiblemente al menos un 15 % m/m, más preferiblemente al menos un 20 % m/m, más preferiblemente al menos un 25 % m/m, o al menos un 30 % m/m, o al menos un 40 % m/m, hasta como mucho 50 % m/m de oligosacáridos no digeribles basados en el peso en seco del suplemento basado en glutamina.

35 [0047] Preferiblemente, los oligosacáridos no digeribles de la invención del suplemento basado en glutamina se seleccionan del grupo formado por fructo-oligosacárido y galacto-oligosacárido.

40 [0048] Preferiblemente, el suplemento basado en glutamina comprende los oligosacáridos no digeribles transgalacto-oligosacárido y fructo-oligosacárido.

45 [0049] Preferiblemente, la presente composición nutritiva que comprende glutamina se encuentra en seco, preferiblemente en polvo. Este polvo es adecuado para rehidratarlo con agua u otra fase acuosa. Cuando la glutamina se encuentra en forma de polvo, ventajosamente tiene un período de caducidad más largo. La glutamina, en particular la glutamina libre y el dipéptido de glutamina, es más estable cuando se almacena en seco.

50 [0050] En una forma de realización, la presente invención concierne un método para preparar una composición nutritiva enriquecida con glutamina que comprende añadir glutamina a la composición nutritiva. Preferiblemente, la glutamina que se añade se encuentra en forma de aminoácido libre de glutamina, dipéptido de glutamina, y/o tripéptido de glutamina, preferiblemente en forma de glutamina libre y/o dipéptido de glutamina. Preferiblemente, la composición nutritiva a la cual se añade la glutamina es leche humana, preparado para bebés pretérmino estándar o leche humana fortificada con fortificador de leche de materna estándar.

55 *Aplicación*

60 [0051] La administración de la presente composición nutritiva al bebé pretérmino y/o BPN se lleva a cabo enteralmente o parenteralmente, más preferiblemente enteralmente, más preferiblemente oralmente mediante un biberón, incluso más preferiblemente enteralmente por alimentación mediante tubo nasogástrico. La alimentación enteral tiene la ventaja de que la glutamina tendrá un efecto beneficioso en el tracto intestinal, también respecto a las infecciones intestinales y mejorará la función de barrera.

65 [0052] La administración de la composición nutritiva que comprende glutamina se lleva a cabo preferiblemente durante el primer mes después del nacimiento, más preferiblemente hasta que se alcanza una masa corporal de 2.500. Preferiblemente, la administración es diaria. Preferiblemente, la administración es diaria durante al menos un periodo de una semana, más preferiblemente 30 días.



[0053] Los inventores descubrieron que la alimentación enriquecida con glutamina durante el primer mes después del nacimiento en bebés pretérmino extremo y/o bebés MBPN tiene un efecto a largo plazo en las medidas de desarrollo cerebral. Ventajosamente, se observó también un aumento en el volumen cortical cerebral y en el volumen subcortical cerebral en niños pretérmino a quienes se les dio un suplemento de glutamina durante el primer mes después del nacimiento en comparación con el grupo de control de bebés pretérmino que no habían recibido la glutamina. En particular se observó un aumento estadísticamente significativo en el volumen de la materia blanca, del tronco encefálico y del hipocampo. En el presente documento se revela una composición nutritiva que comprende glutamina para su uso en el aumento del volumen cerebral y/o de la masa cerebral en los bebés pretérmino y/o bebés BPN. Con aumento del volumen cerebral y/o de la masa cerebral se entiende un aumento a un valor más parecido al del grupo de control de bebés a término. De forma alternativa, con aumento del volumen cerebral y/o masa cerebral se entiende un aumento en comparación con un grupo de control de bebés pretérmino que no hayan recibido la composición nutritiva que comprende glutamina de la presente invención. De forma alternativa, con aumento de la masa cerebral y/o volumen cerebral también se entiende un aumento del tamaño del cerebro o del tejido cerebral. En particular, un aumento en el volumen y/o en la masa cerebral se refiere a un aumento del volumen y/o la masa en la estructura cerebral seleccionada del grupo formado por el cerebro cortical, el volumen intracraneal, la materia gris, la materia blanca y el cerebelo, el cerebro subcortical, el tronco encefálico, el tálamo, el putamen, el núcleo caudado, el hipocampo, el globo pálido, la amígdala, el núcleo accumbens y el cuerpo calloso, más particularmente la materia blanca, el tronco encefálico y el hipocampo. En el presente documento se revela una composición nutritiva que comprende glutamina para su uso en la mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o de la masa en bebés pretérmino y/o bebés BPN. Con mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o masa cerebral se entiende un aumento del crecimiento a un valor más parecido al del grupo de control de bebés a término, por tanto preferiblemente un aumento del crecimiento en comparación con el crecimiento de un grupo de control de bebés a término hasta llegar a un valor de volumen cerebral y/o masa cerebral más parecido al del grupo de control de bebés a término. De forma alternativa, con mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o de la masa cerebral en bebés pretérmino o en bebés BPN se entiende un aumento del crecimiento en comparación con un grupo de control de bebés pretérmino que no habían recibido la composición nutritiva que comprende glutamina de la presente invención. Con mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o masa cerebral también se entiende mejora del desarrollo cerebral estructural. Con mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o de la masa cerebral también se entiende estímulo del crecimiento de la masa cerebral y/o el volumen cerebral y estímulo del desarrollo cerebral estructural. Con mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o de la masa cerebral también se entiende un aumento en el crecimiento de la masa cerebral y/o el volumen cerebral y una mejora del desarrollo cerebral estructural

[0054] En particular, una mejora del crecimiento del volumen cerebral y/o de la masa se refiere a una mejora del crecimiento del volumen y/o de la masa de la estructura cerebral seleccionada del grupo formado por el cerebro cortical, el volumen intracraneal, la materia gris, la materia blanca y el cerebelo, el cerebro subcortical, el tronco encefálico, el tálamo, el putamen, el núcleo caudado, el hipocampo, el globo pálido, la amígdala, el núcleo accumbens y el cuerpo calloso, más particularmente la materia blanca, el tronco encefálico y el hipocampo.

[0055] Se ha descubierto que los volúmenes cerebrales totales más pequeños, los volúmenes de materia blanca y gris, al igual que los volúmenes más pequeños del cerebelo, el hipocampo, y el cuerpo calloso están asociados a resultados más bajos en cuanto al CI mediante al menos un estudio, ver 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. La composición nutritiva que comprende glutamina según la presente invención tiene el objetivo de mejorar el funcionamiento neurocognitivo, más adelante en la vida en bebés pretérmino y/o bebés de bajo peso al nacer.

[0056] Los efectos en la estructura y/o en el funcionamiento cerebral, como se ha descrito anteriormente, se establecen preferiblemente más adelante en la vida. Los efectos en el cerebro, como se ha descrito anteriormente, se establecen preferiblemente durante la edad escolar. Con edad escolar se entiende una edad entre los 4 y los 12 años. Es especialmente importante que los efectos en el cerebro observados de la composición nutritiva que comprende glutamina se establezcan durante la edad escolar, puesto que luego la función neurocognitiva es más evidente.

[0057] Preferiblemente, la composición nutritiva comprende entre un 1,5 % m/m y un 20 % m/m de glutamina basado en el peso en seco de la composición nutritiva, y comprende proteína en tal cantidad que la glutamina se encuentra presente en entre un 12 % m/m y un 80 % m/m basado en la proteína total. Preferiblemente, la composición nutritiva es un preparado para bebés pretérmino. Preferiblemente, la glutamina en la composición nutritiva se encuentra en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina, glutamina preferiblemente libre y/o dipéptido de glutamina. Preferiblemente, la composición nutritiva o el suplemento basado en glutamina además comprende oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo formado por galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos, preferiblemente en una cantidad tal y como se ha definido

anteriormente. Preferiblemente, se suministra la nutrición a un bebé de bajo peso al nacer y/o bebé pretérmino en el primer mes después del nacimiento, preferiblemente durante el primer mes después del nacimiento. Preferiblemente, la composición nutritiva según la presente invención, o un suplemento basado en glutamina según la presente invención, se usa para suministrar nutrición a un bebé de bajo peso al nacer y/o bebé pretérmino, para mejorar el funcionamiento neurocognitivo, a una edad de entre 4 y 12 años.

[0058] En una forma de realización, el bebé de bajo peso al nacer o bebé pretérmino es un bebé de muy bajo peso al nacer o un bebé muy prematuro. En una forma de realización, la dosis diaria de glutamina proporcionada al lactante es al menos de 0,01 a 0,5 g/kg de masa corporal, preferiblemente de 0,03 a 0,4, incluso más preferiblemente de 0,07 a 0,35 g/kg de masa corporal. En una forma de realización, la composición nutritiva comprende galacto-oligosacáridos. En una forma de realización, la composición nutritiva es un suplemento basado en glutamina en polvo en una dosis unitaria que comprende al menos un 15 % m/m de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina del peso en seco del polvo. En una forma de realización, el suplemento basado en glutamina comprende al menos un 10 % m/m de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco del suplemento basado en glutamina.

## EJEMPLOS

*Ejemplo 1: Efecto del suplemento de glutamina en bebés MBPN y/o bebés pretérmino extremos en el volumen cerebral más adelante en la vida*

[0059] Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado controlada con placebo. Para un protocolo detallado del estudio, ver 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.

[0060] En resumen: se inscribieron bebés con una edad gestacional <32 semanas y/o con un peso al nacer <1500 g. En total 52 niños pretérmino extremos y/o bebés MBPN, que habían participado en un ensayo aleatorizado controlado del suplemento enteral de glutamina entre el día 3 y 30 de vida, participaron en este estudio posterior a una edad media de 8,6 años (DE = 0,3 años). Había 30 bebés en el grupo de control y 22 en el grupo del suplemento de glutamina. También se hicieron comparaciones con un grupo de control (n=52) de bebés a término.

[0061] El suplemento nutritivo de glutamina era en polvo y contenía un 82 % m/m de L-glutamina en total y un 18 % m/m de glucosa (nitrógeno 15,5 % m/m; 371 kcal/100 g), mientras que el polvo de control isonitrogenado contenía un 100 % m/m de L-alanina (nitrógeno 15,7 % m/m, 435 kcal/100 g). Los dos polvos eran indistinguibles por su apariencia, color y olor. Entre los días 3 y 30 de vida, se administró el suplemento en dosis en aumento hasta un máximo de 0,3 g/kg de glutamina al día en el grupo de glutamina. Inicialmente, la dosis del suplemento se basó en el peso de nacimiento. Después de 2 semanas la dosis se ajustó al peso corporal real. Dos miembros del personal de enfermería añadieron diariamente el suplemento a leche materna o al preparado para bebés pretérmino (Nenatal®, Nutricia Nederland B.V., Zoetermeer, Países Bajos), según la elección de los padres. Por cada 100 ml, Nenatal® proporciona 78 kcal, 2,1 g de proteína (proporción de masa de proteína de lactosuero 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. En Van den Berg et al., 2004 se describen pautas de protocolo para la introducción la nutrición parenteral y enteral.

[0062] Todos los análisis estadísticos se realizan con la intención de un tratamiento. Además, se llevan a cabo análisis por protocolos alternativos, excluyendo a todos los pacientes que no son tratados según el protocolo, definido como más de 3 días consecutivos o más de un total de 5 días con alimentación enteral mínima o sin el suplemento. Un valor de p <0,05 se considera significativo (dos colas). El SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU) y el STAT 7.0 (Stat-Corp LP, College Station, TX, EE.UU) se usan para analizar los datos. Un valor de p de 0,1 o inferior se considera que representa un efecto realista, una tendencia. Debido al pequeño tamaño de los grupos, también se tiene en cuenta la magnitud de efecto. Un magnitud de efecto por encima de 0,4 se considera que representa una tendencia.

Resultados:

[0063] No hubo ninguna diferencia significativa entre el grupo de control de bebés pretérmino y el grupo de bebés pretérmino suplementado con glutamina del estudio posterior en cuanto a las características de referencia, tales como la edad, el estado socioeconómico, la etnia, el peso al nacer, la edad gestacional, el perímetro cefálico, síndrome HELLP, DBP (displasia broncopulmonar), HIV (hemorragia intraventricular) grado I/II, HIV grado III/IV, ROP (retinopatía del prematuro) grado III/IV, puntuación de Apgar después de 5 min, modo de parto, género y abandonos. El grupo de control tuvo más infecciones y un uso más alto de corticosteroides prenatales. La media de peso al nacer fue de 1.186 (DE 336) gramos en el grupo de control, y de 1.252 (DE 380) en el grupo de glutamina. La edad gestacional fue de 28,9 (DE 1,7) semanas en el grupo de control y de 29,4 (DE 1,7) en el grupo de glutamina.

[0064] Los volúmenes corticales cerebrales se determinaron mediante IRM y se calcularon usando software FSL "FAST" y se corrigieron en la IRM en edad, género y masa corporal para la edad gestacional. Los volúmenes corticales cerebrales fueron significativamente más grandes en el grupo de control de bebés a término que en el grupo de bebés pretérmino. Este fue el caso del volumen intracraneal, la materia gris, la materia blanca y el volumen del cerebelo. En el grupo de bebés pretérmino, el grupo suplementado con glutamina presentó un volumen significativamente más grande de materia blanca. También se observó una tendencia a un aumento del volumen intracraneal y del volumen del cerebelo, ver tabla 1. Los volúmenes corticales cerebrales en el grupo de glutamina fueron más grandes que en el grupo de control y fueron más comparables al grupo de control de bebés a término.

Tabla 1: Volúmenes corticales en niños pretérmino suplementados con L-glutamina o con control durante el primer mes de vida.

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

\* Para el grupo de control frente al de glutamina

[0065] Los volúmenes subcorticales cerebrales se determinaron mediante IRM y se calcularon usando software FSL "FAST" y se corrigieron en la IRM en edad, género y masa corporal para la edad de gestación.

[0066] Los volúmenes subcorticales cerebrales fueron significativamente más grandes en el grupo de control de bebés a término que en el grupo de bebés pretérmino. Este fue el caso de los volúmenes del tronco encefálico, el tálamo, el putamen, el núcleo caudado, el hipocampo, el globo pálido, la amígdala, el núcleo accumbens y el cuerpo calloso. En el grupo de bebés pretérmino, el grupo suplementado con glutamina tuvo un volumen subcortical más grande, y un volumen de tronco encefálico y de hipotálamo significativamente superior, y una tendencia a un aumento en el volumen en otras estructuras cerebrales subcorticales, ver Tabla 2. Los volúmenes subcorticales cerebrales 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 pretérmino y suplementados con L-glutamina o con control durante el primer mes de vida.

Estructuras cerebrales(en cm <sup>3</sup> )	Control	Glutamina	Bebés a término	Magnitud de efecto*	Valor P*
Estructuras subcorticales	62,9 (5,81)	66,5 (8,2)	68,5 (4,9)	0,50	0,06
- Tronco encefálico	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	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 el grupo de control frente al de glutamina

[0067] El desarrollo cerebral mejorado establecido en edad escolar es indicativo de una mejora en el funcionamiento neurocognitivo, en el desarrollo conductual y/o motor, mejorando la activación neuronal durante

la tarea de interferencia o durante la tarea de memoria de trabajo visoespacial, de una mejora en las habilidades visomotoras (tarea de la oruga). En particular, estos datos son indicativos de un funcionamiento neurocognitivo mejorado. Los IRMf (datos de IRM funcional) indican una activación neuronal más parecida a la de los bebés a término, en el grupo de bebés pretérmino suministrado con glutamina más adelante en la vida.

5

*Ejemplo 2: Efecto del suplemento de glutamina en bebés MBPN y/o bebés pretérmino extremos en el volumen cerebral más adelante en la vida*

[0068] El desarrollo intelectual se midió en el mismo grupo de bebés que en el ejemplo 1 mediante una versión corta de la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-III (WISC-III), incluidas las subpruebas de vocabulario y de diseño con bloques. 68 niños completaron las pruebas. Ambas subpruebas se correlacionan fuertemente ( $r = 0.90$ ) con la Escala de Coeficiente Intelectual Total (FSIQ). Los resultados en esta prueba se normalizaron con una media de 100 (DE 15). Hubo una tendencia ( $p=0,12$  cuando se ajustó a la edad de gestación y al estatus socioeconómico) hacia un CI mejorado (WISC-III FSIQ siendo 102, DE 17,7,  $n=30$ ) en el grupo de bebés con el suplemento de glutamina en comparación con el grupo de control (WISC-III FSIQ 93,6 DE 17,2  $n=34$ ).

15

*Ejemplo 3: Preparado para bebés pretérmino enriquecida con glutamina*

[0069] Preparado para bebés pretérmino en polvo que comprende por cada 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 tal y como se conoce en la técnica y según pautas para bebés pretérmino. Para un preparado listo para beber, se rehidratan aproximadamente 16,5 g de polvo con agua hasta alcanzar un volumen final de 100 ml. La proteína comprende aproximadamente un 85 % m/m de caseína y proteína de lactosuero de leche de vaca basado en la proteína total en una proporción de masa de 1:1,5. Aproximadamente un 15 % m/m de la proteína es glutamina libre. Los oligosacáridos no digeribles son galacto-oligosacáridos (Vivinal GOS) y fructo-polisacáridos (RaftilinHP) en una proporción de masa de 9:1.

20

25

*Ejemplo 4: Suplemento nutritivo enriquecido con glutamina.*

30

[0070] Fortificador de leche humana en polvo empaquetado en sobres que comprenden aproximadamente 2 g. Por cada 100 g de polvo, la composición comprende 361 kcal, 19 g de proteína, 71,5 g de carbohidratos digeribles, y lo demás son minerales, oligoelementos y vitaminas. La proteína consiste en glutamina libre.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para suministrar nutrición a un bebé de bajo peso al nacer y/o bebé pretérmino para mejorar el funcionamiento neurocognitivo a una edad de 4 a 12 años.
2. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según la reivindicación 1 donde el bebé de bajo peso al nacer o bebé pretérmino es un bebé de muy bajo peso al nacer al nacer o un bebé muy prematuro.
- 10 3. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según la reivindicación 1 o 2 donde la dosis diaria de glutamina proporcionada al bebé es de al menos 0,01 a 0,5 g/kg de masa corporal, preferiblemente de 0,03 a 0,4, incluso más preferiblemente de 0,07 a 0,35 g/kg de masa corporal.
- 15 4. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición nutritiva se administra al bebé durante el primer mes después del nacimiento.
- 20 5. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición nutritiva es un preparado para bebés pretérmino.
6. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición nutritiva comprende entre un 1,5 % m/m y un 20 % m/m de glutamina basado en el peso en seco de la composición nutritiva, y comprende proteína en tal cantidad que la glutamina se encuentra presente en entre un 12 % m/m y un 80 % m/m basado en la proteína total.
- 25 7. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la glutamina en la composición nutritiva se encuentra en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina, preferiblemente glutamina libre y/o dipéptido de glutamina.
- 30 8. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición nutritiva además comprende oligosacáridos no digeribles seleccionados del grupo formado por galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos.
- 35 9. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según la reivindicación 8, donde la composición nutritiva comprende al menos 0,5 % m/m de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco de la composición.
- 40 10. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, donde la composición nutritiva comprende galacto-oligosacáridos.
11. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde la composición nutritiva es un suplemento basado en glutamina en polvo en una dosis unitaria que comprende al menos un 15 % m/m de glutamina en forma de glutamina libre, dipéptido de glutamina y/o tripéptido de glutamina sobre el peso en seco del polvo.
- 45 12. Composición nutritiva enriquecida con glutamina para su uso según la reivindicación 11 donde el suplemento basado en glutamina comprende al menos un 10 % m/m de oligosacáridos no digeribles basado en el peso en seco del suplemento basado en glutamina.