

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 610**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2014 PCT/EP2014/068486**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2014 E 14758382 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3079499**

54 Título: **Composiciones lácteas sintéticas que comprenden ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva en lactantes y niños varones y hembras**

30 Prioridad:

12.12.2013 EP 13196785

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

25.09.2019

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**DE CASTRO, CARLOS ANTONIO;
DESTAILLATS, FREDERIC;
GIUFFRIDA, FRANCESCA;
THAKKAR, SAGAR y
MUKHERJEE, RAJAT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 725 610 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

Composiciones lácteas sintéticas que comprenden ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva en lactantes y niños varones y hembras

5 Sector de la invención

La invención, se refiere a formulaciones nutritivas sintéticas, de una forma particular, a composiciones a base de leche para lactantes y niños. Las composiciones, se encuentran especialmente adaptadas al género (sexo) del niño.
 10 La invención, se refiere, de una forma adicional, a la administración de estas composiciones para fomentar el establecimiento de la función cognitiva de los niños y niñas pequeños, o en chicos y chicas pequeños.

Antecedentes de la invención

15 El desarrollo de sistema nervioso y la maduración, es un fenómeno biológico altamente complejo, el cual involucra a un gran número de procesos psicológicos. El sistema nervioso, se desarrolla, durante la gestación y, después, éste se perfecciona, ajustándose a una red funcional, durante el período postnatal.

La inmadurez o maduración retardada del córtex cerebral, puede conducir a una capacidad retardada y / o dañada del aprendizaje, a una pérdida del desarrollo de un razonamiento más alto o superior, o a un reducido desarrollo de éste, a dificultades de concentración, al retardo en el desarrollo del lenguaje, a problemas de la memoria y de la función ejecutiva, a una inteligencia reducida, y así, por lo tanto, a un reducido rendimiento mental. Pueden también resultar otros trastornos, tales como los consistentes en los trastornos del humor o del estado de ánimo, y trastornos vinculados a la incapacidad para comunicarse y socializarse normalmente (tal como, por ejemplo, el consistente en el autismo, incluyendo al síndrome de Asperger).

Esto puede observarse en niños pequeños o lactantes, tales como:

- Niños lactantes prematuros, niños lactantes prematuros con un reducido peso a nacer (< 2,500 g), niños lactantes con un peso muy bajo o extremadamente bajo al nacer (< 1,500 g), y niños lactantes pequeños para la edad gestacional [véase Allen, M.C. (2008); Neurodevelopmental outcomes of preterm infants, - Resultados del desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros -, (Curr. Opin Neurol., 21 (2): 123 - 8].

- Niños lactantes prematuros o nacidos a término, los cuales hayan experimentado un retraso del crecimiento intrauterino (IUGR – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a intrauterine growth retardation] -), y que haya acontecido a consecuencia de cualesquiera eventos adversos, durante la gestación (el que la madre fumase, la medicación de la madre, una baja calidad de la placenta, un posicionamiento anormal de la placenta, una malnutrición de la madre y del feto, un excesivo estrés / ansiedad de la madre, etc.; [véase, Gregory, A. et al. (2008); Intrauterine Growth Restriction Affects the Preterm Infant's Hippocampus, - La restricción del crecimiento intrauterino, afecta al hipocampo de los recién nacidos prematuros -, Pediatric Research, 63 (4): 438 - 443].

- Cualquier neonato y niño pequeño lactante, el cual muestre un retardo del crecimiento del sistema nervioso, como consecuencia de, por ejemplo, hipoxia-isquemia al nacer, o cualquier otro evento adverso [véase, [Barrett, R.D. et al. (2007); Destruction and reconstruction: hypoxia and the developing brain, - Destrucción y reconstrucción: Hipoxia y el desarrollo del cerebro -, Birth Defects Res. C. Embryo Today, 81: 163 - 76].

Es conocido el hecho de que, la nutrición, juega un importante rol interpretativo en la maduración neuronal del cerebro (revisado en [Huppi, P.S. (2008); Nutrition for the Brain, - Nutrición para el cerebro -, Pediatric Research, 63(3): 229 - 231]). De una forma específica, estudios clínicos llevado a cabo, han mostrado el hecho de que, los ácidos grasos, son cruciales para asegurar el desarrollo fetal y postnatal del cerebro [véase, Chang, C.Y. et al. (2009); Essential fatty acids and human brain, - Ácidos grasos esenciales y el cerebro humano -, Acta Neurol. Taiwan, 18 (4): 231 -41]; [véase, también, Alessandri, J.M. et al. (2004); Ácidos grasos poliinsaturados in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life, - Ácidos grasos poliinsaturados en el sistema nervioso central: evolución de los conceptos e implicaciones nutritivas durante el transcurso de la vida -, 55 Reprod. Nutr. Dev., 44 (6): 509 - 38].

Las consecuencias de una malnutrición, pueden ser irreversibles y éstas pueden incluir a un reducido desarrollo cognitivo, una reducida educabilidad, y así, por lo tanto, a una reducida futura productividad económica [Horton, R; (2008) The Lancet, Vol. 371, Tema 9608, pág. 179; [Laus, M.F. et al. (2011); Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies, -La malnutrición temprana postnatal de proteínas y calorías, y la cognición: una revisión de los estudios efectuados en humanos y animales -, Int. J. Environ. Res. Public Health., 8 (2): 590 - 612].

Así, de este modo, las intervenciones orales, son una vía apropiada para impactar, de una forma positiva, sobre el desarrollo del sistema nervioso, de tal forma que éstas fomenten el establecimiento saludable de la función cognitiva y la función del rendimiento mental en niños lactantes, o en niños pequeños.

De una forma general, la leche materna humana, representa un patrón estándar dorado, en términos de nutrición del niño pequeño lactante. De una forma particular, una lactancia materna temprana y una alta ingesta temprana de proteínas, han mostrado ser beneficiosas para la para la maduración neuronal en los niños pequeños lactantes (revisado en [Huppi, P.S. (2008)]. Sin embargo, en algunos casos, no obstante, la lactancia materna, es inadecuada o insatisfactoria, por razones médicas, o porque la madre elige no dar el pecho para amamantar. Las fórmulas para niños pequeños lactantes, se han desarrollado para estas situaciones.

Un planteamiento para diseñar una fórmula para niños pequeños lactantes, ha sido la de intentar diseñar fórmulas las cuales se parezcan a la leche humana. Sin embargo, no obstante, la complejidad de la composición de la leche humana, una gran parte de la cual es todavía desconocida, convierte en este planteamiento en muy complejo y desafiante, desde el punto de vista técnico.

En los seres humanos, durante el embarazo, las hormonas, tales como los estrógenos, la progesterona, y la prolactina, conducen a la proliferación y la diferenciación glandular, las cuales preparan a glándulas mamarias para la síntesis de la leche. Después del nacimiento, las glándulas primarias, sintetizan la leche, la cual de una forma presumible, varía, en concordancia con la genética, con el entorno medioambiental, con el comportamiento, con los factores dietéticos, y en concordancia con otros factores fisiológicos. De una forma más específica, la influencia dietética materna, en la composición de la leche, se variada, y específica de los nutrientes.

Para añadirse a esta complejidad, la lactancia humana, es dinámica, y ésta acontece en etapas de lactancia, cambiando, desde una etapa temprana de la leche diluida, rica en hidratos de carbono, a una etapa, y etapas posteriores (después de 30 días), en las cuales, la leche, es de alta densidad energética, y éstas se encuentran enriquecidas en lípidos y proteínas. En los seres humanos, la leche temprana o calostro (1 – 5 días), se conoce como siendo rica en factores inmunes y la leche madura, en densidad de energía. De una forma adicional, Powe y asociados [Powe C.E. et al. (2010); Infant sex, predicts breast milk energy content, - El sexo del niño pequeño lactante, predice el contenido de energía de la leche materna, - American journal of human biology (Diario Americano de la biología Humana) – 22: 50 – 54], han reportado, recientemente, la diferencia en contenidos de energía, en base al género o sexo del nuevo niño pequeño nacido. La leche secretada por la leche de las madres, en los niños pequeños o bebés de género o sexo masculino, según se reportaba, era de un porcentaje del 25 % mayor, en contenido de energía, cuando ésta se comparaba con la leche de las madres de los niños pequeños o bebés de género o sexo femenino.

Además de depender de la madurez de la lactancia, se ha demostrado, también, el hecho de que, muchos nutrientes, en la leche materna, dependen del momento del día, en el cual se ha procedido al muestreo de la leche (variaciones diurnas), dependiendo también, de si únicamente se ha procedido a recolectar únicamente una parte de la nutrición (leche de la parte previa, de la parte media, o de la parte posterior), o la totalidad de la leche materna, y de si se ha drenado únicamente la pecho o mama izquierda o el pecho o mama derecha [véase, Jensen RG., (1999), Lipids in Human Milk, - Lípidos, en la leche humana -, Lipids 34, 1243 - 1271]. En términos de la caracterización de la leche humana, a cuyo efecto, existen muchos reportes, en el arte anterior especializado de la técnica, en cuanto a lo referente a las cantidades de nutrientes, incluyendo a los ácidos grasos y a los fosfolípidos, (expresados como g por 100 g de fosfolípidos) en la leche materna [Sala-Vila A., et al (2005), Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation, - Composición de los lípidos en leche materna humana, procedente de Granada (España): Cambios durante la lactancia -, Nutrition (Nutrición) 21, 467 - 473], existen muy pocos datos, en las cantidades absolutas (tal como, por ejemplo, en cuanto a lo referente a los fosfolípidos), Así, de este modo, el nivel de ingesta de los nutrientes, por parte del niño pequeño lactante, permanece altamente desconocido.

El documento de patente internacional WO 01 / 7 853 082, describe procedimientos para proporcionar nutrición y para potenciar el desarrollo neurológico de niños o bebés neonatos prematuros.

El documento de patente europea EP 2 258 216 A1, describe una composición nutritiva, la cual está dirigida, de una forma particular, a niños pequeños o bebés y / o niños en destete (que han dejado de ser amamantados con leche materna), comprendiendo, la composición nutritiva, una fuente de proteínas, una fuente de hidratos de carbono disponibles, una fuente de lípidos, por lo menos un microorganismo probiótico, y prebióticos, en donde, la fuente de lípidos, comprende DHA (ácido docosahexaenoico – [DHA, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a docosahexanoic acid] -).

Imen Haddad et al., describen, en European Food Research and Technology, 2012, Vol. 235, No. 2, páginas 325 – 332, la distribución estereoespecífica de ácidos grasos, a través de las moléculas de triacilglicerol, en la leche en tres diferentes períodos de lactancia.

Genzel-Boroviczny et al., describen, en European Journal of Pediatrics, 1997, Vol. 156, páginas 142 – 147, la composición de ácidos grasos de la leche materna humana, durante el 1er. mes, después de un parto a término y de un parto prematuro.

Sala-Vila et al., describen, en Nutrition, 2005, Vol. 21., No. 4, páginas 467 – 473, la composición de lípidos, en una leche materna humana, procedente de Granada.

5 El documento de patente europea EP 2 258 218 A1, describe una composición nutritiva, dirigida, de una forma particular, a describir a niños pequeños y / o a un niño en proceso de destete, comprendiendo, la composición nutritiva en cuestión, una fuente de proteínas, un fuente de hidratos de carbono disponibles, una fuente de lípidos, por lo menos un microorganismo probiótico, y prebióticos, en donde, la fuente de lípidos, comprende DHA (ácido docosahexaenoico).

10 El documento de patente internacional WO 2006 / 041 316, describe un procedimiento para producir productos lácteos, los cuales tienen unos menores niveles de lípidos neutros y / o unos mayores niveles de lípidos polares, por extracción, mediante la utilización o de los casi críticos dióxido de carbono y éter de dimetilo.

15 El documento de patente estadounidense US 2008 / 0 003 330 A1, describe fórmulas para niños pequeños lactantes, las cuales comprenden grasa, proteína, hidrato de carbono, vitaminas, y minerales, incluyendo, en una base alimenticia, por lo menos aprox. 5 mg / l de gangliósidos, 70 mg / l de ácido siálico total, con un porcentaje de por lo menos aprox. un 2,5 % de ácido siálico unido a lípidos, con un porcentaje de por lo menos aprox. un 0,13 % de ácido docosahexaenoico, en peso, con respecto al total de ácidos grasos, y con un porcentaje de por lo menos un 0,25 % de ácido araquidónico, con respecto al total de ácidos grasos. Dada la complejidad de la composición de la leche materna, permanece todavía muy desafiante, el hecho de desarrollar composiciones nutritivas sintética, basadas en una composición de la leche materna.

25 Existe una necesidad, en cuanto al hecho de proporcionar intervenciones nutritivas, las cuales cumplan con las necesidades nutritivas de los niños lactantes y de niños pequeños. De una forma particular, existe una necesidad, en cuanto al hecho de proporcionar intervenciones nutritivas, las cuales se encuentren adaptadas a las distintas necesidades nutritivas de niños lactantes y de niñas lactantes, y de niños (y niñas) pequeños.

30 Existe una necesidad, en cuanto al hecho de proporcionar composiciones nutritivas, las cuales ayuden al establecimiento saludable de la función cognitiva, durante las fases tempranas de una vida recién nacidas, cuando en sistema nervioso, madura rápidamente.

35 Los presentes inventores, han diseñado composiciones nutritivas sintéticas, las cuales se encuentran especialmente adaptadas para cumplir con las necesidades de niños y niñas lactantes, y de niños (y niñas) pequeños. Las composiciones de la presente invención, se han diseñado para asegurar el establecimiento saludable de la función cognitiva.

Resumen de la invención

40 La presente invención, se refiere a formulaciones nutritivas sintéticas, para niños lactantes, y para niños pequeños, significando, éstos últimos, en el contexto de la invención, de una edad de hasta 36 meses. Las composiciones, se encuentran especialmente adaptadas al género (sexo) del niño. La invención, se refiere, de una forma adicional, a la administración de estas composiciones, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en niños lactantes (varones) y en niñas lactantes (hembras), y en niños pequeños y niñas pequeñas.

45 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición nutritiva sintética, la cual se encuentra especialmente adaptada a los niños lactantes varones, o niños (varones) pequeños. La composición, comprende:

- 50 a. 600 - 810 mg/100ml de ácido linoleico,
b. 42 - 52 mg / 100 ml de ácido α -linolénico y
c. 720 - 925 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados
esfingomielina

55 y en donde, las cantidades de todos los nutrientes, reflejan la cantidad de nutrientes los cuales se encuentran presentes en el producto líquido total a ser consumido.

En una forma preferida de presentación, la composición, puede también comprender, así mismo, una cualquiera de entre una mezcla de:

- 60 d. 0,18 - 0,50 mg/100ml de monosialogangliósido-3 (GM3),
e. 0,4 - 0,7 mg/100ml de GM3+ disialogangliósidos 3 (GD3) y
f. 8,0 -10,4 mg/100ml de esfingomielina.

65 En otra forma preferida de presentación, la composición, puede también comprender, así mismo, uno o una mezcla de los fosfolípidos g. – j.:

- g. 4,7 - 5,9 mg/100ml de fosfatidilcolina,

- h. 6,3 - 10 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
- i. 1 - 2 mg/100ml de fosfatidilinositol y
- j. 0,7-1,1 mg/100ml de fosfatidilserina.

5 En otra forma preferida de presentación, la composición, comprende, de una forma adicional:

- k. de 20 a 30 mg/100ml de fosfolípidos.

10 En otra forma preferida de presentación, la composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de un niño lactante varón, de una edad de menos de 3 meses. Esta composición, comprende:

- a. 600 - 740 mg/100ml ácido linoleico,
- b. 42 - 52 mg/100ml ácido α -linolénico y
- c. 720 - 880 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

15 La composición, puede comprender, de una forma adicional, uno o más de los componentes d. - k. los cuales se han indicado anteriormente, arriba

20 En otra forma preferida de presentación, la composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de un niño lactante varón, o niño pequeño, mayor de 3 meses de edad y menos de 36 meses. Esta composición, comprende:

- a. 660 - 810 mg/100ml de ácido linoleico,
- b. 42 - 52 mg/100ml de ácido α -linolénico y
- c. 760 - 925 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

La composición, comprende, de una forma adicional, uno o más de los siguientes componentes, en las siguientes cantidades:

- d. 0,35 - 0,50 GM3,
- e. 0,4 - 0,7 mg/100ml de GM3+ GD3,
- f. 8,5 - 10,4 mg/100ml esfingomielina,
- g. 4,7 - 5,9 mg/100ml de fosfatidilcolina,
- h. 8 - 9,8 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
- 35 i. 1,62 - 2 mg/100ml de fosfatidilinositol,
- j. 0,7 - 1,1 mg/100ml de fosfatidilserina y
- k. 24 - 30 mg/100ml del total de fosfolípidos.

40 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición nutritiva sintética, la cual se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) o de una niña pequeña, la cual comprende:

- a. 410 - 580 mg/100ml de ácido linoleico,
- b. 26 - 30 mg/100ml de ácido α -linolénico y
- 45 c. 510 - 680 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados

en donde, las cantidades de todos los nutrientes, reflejan la cantidad de los nutrientes las cuales se encuentran presentes en el producto líquido final a ser consumido.

50 En una forma preferida de presentación de este segundo aspecto de la invención, la composición nutritiva sintética, comprende así mismo, también, uno cualquiera o una mezcla de entre:

- d. 0,22 - 0,40 mg/100ml de GM3,
- e. 0,4 - 0,6 mg/100ml de GM3+GD3 y
- 55 f. 7 - 9 mg/100ml de esfingomielina.

En otra forma preferida de presentación de este segundo aspecto de la invención, la composición nutritiva sintética, también comprende, así mismo, una cualquiera o una mezcla de los fosfolípidos g. - j.:

- g. 5 - 6,4 mg/100ml de fosfatidilcolina,
- h. 5,8 - 8 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
- i. 0,8 - 1,7 mg/100ml de fosfatidilinositol y
- 60 j. 0,5 - 1 mg/100ml de fosfatidilserina.

65 En otra forma preferida de presentación de este segundo aspecto de la invención, la composición nutritiva sintética, también comprende, así mismo:

k. 19,5 a 25 mg/100ml de fosfolípidos.

5 En otra forma preferida de la invención, la composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) de una edad inferior a los 3 meses. Esta composición, se encuentra en concordancia con el segundo aspecto de la invención, y ésta comprende:

- 10 a. 410 - 510 mg/100ml ácido linoleico,
b. 26 - 30 mg/100ml ácido α -linolénico y
c. 510 - 60 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

15 En otra forma preferida de presentación, la composición para niñas pequeñas (hembras), se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una niña (hembra) lactante, mayor de 3 meses de edad, y de una niña pequeña, menor de 36 meses de edad. Esta composición, se encuentra en concordancia con el segundo aspecto de la invención, y ésta comprende:

- 20 a. 470 - 580 mg/100ml de ácido linoleico,
b. 26 - 30 mg/100ml de ácido α -linolénico y
c. 540 - 680 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

Esta última composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña (hembra) lactante, mayor de 3 meses de edad, y de una niña pequeña, menor de 36 meses de edad, y ésta puede comprender, así mismo, uno o más de los siguientes componentes d a k.:

- 25 d. 0,3 - 0,4 GM3,
e. 0,4 - 0,6 mg/100ml de GM3+GD3,
f. 7,1 - 8,7 mg/100ml de esfingomielina,
g. 5,2 - 6,4 mg/100ml de fosfatidilcolina,
30 h. 6,4 - 8 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
i. 1,35 - 1,7 mg/100ml de fosfatidilinositol,
j. 0,5 - 1 mg/100ml de fosfatidilserina y
k. 19,8 - 24,2 mg/100ml del total fosfolípidos.

35 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un conjunto de dos composiciones nutritivas sintéticas, en donde, la primera composición, se encuentra especialmente adaptada la necesidades nutritivas de un niño lactante varón, o niño pequeño varón, tal y como se describe en concordancia con el primer aspecto de la invención. La segunda composición, según se describe en el segundo aspecto de la invención, se encuentra especialmente adaptado a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) o de una niña pequeña.

40 Las composiciones en concordancia con la invención, se encuentran especialmente adaptadas para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva en niños lactantes y en niños pequeños. En concordancia con esta descripción, las composiciones en concordancia con el primer aspecto de la invención y la primera composición, en los conjuntos de composiciones nutritivas en concordancia con el primer aspecto de la invención, se encuentran objetivizadas como diana, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva en niños pequeños
45 varones. En concordancia con esta descripción, las composiciones en concordancia con el segundo aspecto de la invención y la segunda composición, en los conjuntos de composiciones nutritivas en concordancia con el tercer aspecto de la invención, se encuentran objetivizadas como diana, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva en niñas pequeñas (hembras).

50 En concordancia con esta descripción, se objetivizan, como diana, composiciones específicamente adaptadas para niños lactantes varones, los cuales tengan una edad inferior a los 3 meses, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en estos niños lactantes.

55 En concordancia con esta descripción, se objetivizan, como diana, composiciones específicamente adaptadas para niños lactantes varones, los cuales tengan una edad superior a los 3 meses, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en estos niños lactantes.

60 En concordancia con esta descripción, se objetivizan, como diana, composiciones específicamente adaptadas para niñas lactantes (hembras), las cuales tengan una edad inferior a los 3 meses, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en estas niñas lactantes.

65 En concordancia con esta descripción, se objetivizan, como diana, composiciones específicamente adaptadas para niñas lactantes (hembras), las cuales tengan una edad superior a los 3 meses, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en estas niñas lactantes.

Las composiciones nutritivas sintéticas, pueden ser las consistentes en una fórmula para niños lactantes (bebés), en forma de una materia en polvo, en forma de un líquido, o en forma de un líquido concentrado, o éstas son las consistentes en un fortificante de la leche la leche materna humana, o en un a leche para el crecimiento. En una forma preferida de presentación, la fórmula para niños lactantes o bebés, es una fórmula a base de suero lácteo de leche de vaca.

Descripción resumida de las figuras

Las **Figuras 1 – 3**, muestran los resultados de un análisis de los nutrientes en la leche materna humana de 50 madres, en el ensayo detallado en el Ejemplo 1. Las muestras, se toman a los 30, 60 y 120 días post parto. Las cantidades, se miden en mg/100ml. Las mediciones de la leche materna, para niños, se muestran mediante una línea discontinua de puntos, mientras que, la línea continua, mide las mediciones de la leche materna humana para niñas. El valor P [género], se refiere a las diferencias de la leche, con respecto al género o sexo del niño lactante o bebé. Los valores P [edad], son diferencias, en género, con respecto al tiempo; P [edad], es un valor de P, considerando un modelo lineal, y P[edad²] utilizando un modelo cuadrático. La figura **1A**, muestra el ácido linoleico, la Figuras **1B**, muestra el ácido alfa-linolénico, y la Figura **1C**, muestra el total de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a polyunsaturated fatty acids] -). La Figura **2A**, muestra el monosialogangliósido 3 (GM3), la Figura **2B**, muestra el GM3 + disialogangliósidos 3 (GD3), la Figura **2C**, muestra la esfingomielina (SM). La Figura **3A**, muestra la fosfatidilcolina, la Figura **3B**, muestra la fosfatidiletanolamina, la Figure **3C**, muestra el fosfatidilinositol, la Figura **3D**, muestra la fosfatidilserina y, la Figura **3E**, muestra el total de fosfolípidos.

Descripción detallada

Para un completo entendimiento de la presente invención, y de las ventajas de ésta, se hace referencia a la descripción detallada de la invención, la cual se facilita a continuación.

La presente invención, se encuentra definida mediante el contenido de las reivindicaciones anexas.

En la presente descripción, se proporcionan las definiciones de las siguientes palabras, las cuales deben tomarse en consideración, cuando se proceda a interpretar la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones.

Definiciones

Niños lactantes: en concordancia con la Directriz de la Comisión 2006/141/EC del 22 de Diciembre del 2006, sobre las fórmulas para niños lactantes (bebés) y fórmulas de seguimiento para niños lactantes, artículo 1.2 (a), el término, niños lactantes o bebés (“infants”), significa niños pequeños de una edad inferior a los 12 meses.

Niños pequeños: en concordancia con las Directrices de Comisión 2006/141/EC del 22 de Diciembre del 2006 y / o 91/321/EEC del 14 de Mayo de 1991 sobre fórmulas para niños lactantes (bebés) y fórmulas de seguimiento para niños lactantes, artículo 1,2 (b), el término “niños pequeños” (“young children”), significa niños pequeños de una edad comprendida entre un año y tres años de edad.

Fórmulas para niños lactantes: en concordancia con las Directrices la Comisión 2006/141/EC del 22 Diciembre del 2006 y / ó 91/321/EEC del 14 de Mayo de 1991, sobre fórmulas para niños lactantes y fórmulas de seguimiento para niños lactantes, artículo 1,2 (c), el término fórmula para niños lactantes (“infant formulae”), significa productos alimenticios, los cuales están previstos para un uso nutritivo particular, por parte de los niños lactantes o bebés, durante las primeras cuatro a seis semana de vida, y que satisfagan, por sí solas, los requerimientos nutritivos de esta categoría de personas. Deberá entenderse el hecho de que, los niños pequeños lactantes, pueden ser alimentados mediante únicamente las fórmulas para niños lactantes, o que, las fórmula para niños pequeños lactantes, puede utilizarse, por parte del cuidador, como un complemento de la leche materna humana. Ésta es sinónimo de la expresión, ampliamente empleada “fórmula de inicio”.

Fórmulas de seguimiento: en concordancia con las Directrices la Comisión 2006/141/EC del 22 Diciembre del 2006 y / ó 91/321/EEC del 14 de Mayo de 1991, sobre fórmulas para niños lactantes y fórmulas de seguimiento para niños lactantes, artículo 1,2 (d), el término “fórmulas de seguimiento” (“follow-on formulae”), significa productos alimenticios, los cuales están previstos para un uso nutritivo particular, por parte de niños lactantes o bebés de una edad superior a los cuatro meses, y que constituyen el elemento líquido principal en una dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas.

Leche de crecimiento: composición nutritiva a base de leche, la cual se encuentra especialmente adaptada para un niño pequeño de una edad comprendida entre un año y tres años.

Fortificante de la leche materna humana: Composición nutritiva, para niños pequeños lactantes, la cual está prevista para ser añadida o diluida con una leche materna humana.

5 El término "composición hipoalérgica", significa una composición, la cual es poco probable que cause reacciones alérgicas.

El término "oligosacárido sialilado", significa un oligosacárido, el cual tiene un residuo de ácido siálico.

10 El término "oligosacárido fucosilado", significa un oligosacárido, el cual tiene un residuo de fucosa.

El término "prebiótico", significa hidratos de carbono no digeribles, los cuales afectan, de una forma beneficiosa, al huésped, estimulando, de una forma selectiva, el crecimiento y / o la actividad de las bacterias sanas, tales como las consistentes en la bifidobacterias en el colon de los seres humanos [véase, Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, - Modulación dietética de la microbiota colónica humana: introducción del concepto de probióticos -. J Nutr. 1995; 125: 1401 - 12].

15 El término "probiótico", significa preparaciones o componentes celulares de células microbianas, con un efecto beneficioso sobre la salud y el bienestar del huésped. (véase, Salminen S, Ouwehand A, Benno Y. et al. "Probiotics: how should they be defined", - "Probióticos: cómo deben estos definirse" -, Trends Food Sci. Technol. 1999: 10 107 - 10].

20 Una "alergia", es una alergia, la cual se haya detectado por parte de un facultativo médico, y el cual pueda tratarse, de una forma ocasional, o de una forma más duradera. Una "alergia alimenticia", es una alérgica, con respecto a una composición nutritiva.

25 Todos los porcentajes, se refieren a peso, a menos de que se indique de otro modo.

30 Tal y como se utiliza en esta especificación, las palabras "comprende", "comprendiendo", y palabras similares, no deben interpretarse en un sentido exclusivo o exhaustivo. En otras palabras, éstos están pretendiendo significar "incluyendo, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos".

35 Cualquier referencia a documentos correspondientes al arte anterior de la técnica, en esta especificación, no debe considerarse como una admisión del hecho de que, dicho arte anterior de la técnica, es ampliamente conocida, o forma parte de unos conocimientos generales usuales, en el sector.

Los presentes inventores, han procedido a llevar a cabo un estudio mayor de la composición de la leche materna. Este estudio, involucraba a ambas, tecnología analíticas avanzadas de desarrollo, para analizar muestras de leche, y la realización de un ensayo clínico longitudinal, con el muestreo de leche humana, a los 30, 60 y 120 días postparto (véase el **Ejemplo 1**). Las muestras de leche, se analizaron de una forma cuantitativa, en cuanto a lo referente a ácidos grasos, fosfolípidos y gangliósidos. Los inventores, han encontrado, de una forma sorprendente, diferencias muy significativas, entre la leche de las madres de niños lactantes varones, en comparación con la leche de las niñas lactantes (hembras), no únicamente en cuanto a lo referente a la energía (las diferencias, son más grandes que las anteriormente reportadas), pero así mismo, también, en cuanto a la cantidades de un gran número de ácidos grasos, fosfolípidos y gangliósidos. En algunos casos, la diferencia entre la leche destinada para los varones y la leche destinada para las hembras, variaban, con el transcurso de tiempo (entre 0 – 120 días).

40 Los resultados de este ensayo, indicaban unas sorprendentes diferencias significativas, en los niveles de ácido linoleico (LA), ácido α -linoléico (ALA), monosialogangliósido 3 (GM3), la suma de GM3 y disialogangliósidos 3 (GD3), esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina y el total de fosfolípidos para niños y niñas (véase la **Tabla 2** y las **Figuras 1 - 3**).

50 En base a los resultados de este estudio, los inventores, han diseñado composiciones, las cuales se encuentran especialmente adaptadas para cumplir con las necesidades nutritivas de niños lactantes varones y hembras, y de niños pequeños varones y hembras. Según los conocimientos del inventor, hasta la fecha, no se conocen formulaciones específicas, en cuanto a lo referente al género o sexo, para niños lactantes o niños pequeños.

Las composiciones en concordancia con la invención:

60 Las composiciones de la invención, se encuentran diseñadas para cumplir con las necesidades nutritivas de niños lactantes varones y de niñas lactantes hembras, y de niños pequeños varones y niñas pequeñas hembras. Las composiciones, aseguran el desarrollo de una función cognitiva para estos niños lactantes o niños pequeños.

65 Las composiciones nutritivas sintéticas de la invención, se encuentran diseñadas para su consumo por parte de niños de una edad comprendida, desde el nacimiento, hasta los tres años de edad. Éstas están específicamente diseñadas para ser específicas en cuanto a lo referente al sexo. En determinadas formas de presentación, éstas son también específicas, así mismo, en cuanto a lo referente a la edad, encontrándose éstas diseñadas para niños

lactantes menores de tres años de edad, o mayores de tres meses de edad, pero de una edad inferior a los 36 meses.

5 Las composiciones nutritivas sintéticas de la invención, pueden ser las consistentes en una fórmula para niños lactantes, en forma de una materia en polvo, en forma líquida, o en forma de un líquido concentrado. La leche para niños lactantes, puede estar basada en leche de vaca, en leche cabra, o en leche de búfalo. La fórmula para niños lactantes, puede ser una fórmula de inicio, para niños lactantes, los cuales tengan una edad inferior a los seis meses, o bien, ésta puede ser una fórmula para niños lactantes, los cuales tengan una edad superior a los 6 meses. La composición de la invención, puede ser una fórmula de crecimiento, o bien, ésta puede ser un fortificante de la
10 leche materna humana. En una forma preferida de presentación, la composición, puede ser una fórmula para niños lactantes, la cual esté basada en suero de leche de vaca. La fórmula, puede también ser una fórmula hipoalérgica (HA), en la cual, las proteínas de suero lácteo de la leche de vaca se encuentren (parcialmente o extensivamente) hidrolizadas. La fórmula, puede también estar basada en leche de soja o en una fórmula no alérgica, tal como, por ejemplo, la consistente en una fórmula exenta de aminoácidos.

15 Las composiciones nutritivas de la invención, contienen cantidades específicas de ácidos grasos esenciales, de una forma específica, ácido linoleico (LA), ácido α -linolénico (ALA) y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs). Las cantidades específicas de estos nutrientes, son específicas en cuanto al género o sexo. De una forma general, las composiciones para varones, contienen unas cantidades más altas d ácidos grasos, si se comparan con aquellas composiciones para hembras. Las cantidades de los gangliósidos monosialogangliósido-3 (GM3), así como la suma de GM3 y de disialogangliósidos 3 (GD3), varían así mismo, también, en dependencia de si, la composición, es para un varón o para una hembra. Las cantidades de esfingomielina, fosfolípidos fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y fosfatidilserina, varían así mismo, también, en dependencia de si, la composición, está destinada para un varón o para una hembra. El número total de fosfolípidos también varía. La totalidad de éstos últimos
20 componentes, – ácidos grasos esenciales, esfingomielina y fosfolípidos -, según se conoce, se encuentran involucrados en el desarrollo de la función cognitiva.

25 Así, de este modo, la composición en concordancia con la invención, se encuentra especialmente adaptada, para las necesidades de un niño lactante o bebé varón, o un niño pequeño varón (de una edad de hasta 36 meses) y ésta comprende:

- 30
- a. 600 - 810 mg/100ml, de una forma preferible 670 - 730 mg/100ml de ácido linoleico (LA),
 - b. 42 - 52 mg/100ml, de una forma preferible 45 - 47mg g / 100 ml de ácido α -linolénico (ALA) y
 - c. 720 - 925 mg/100ml, de una forma preferible 800 -840 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).
- 35

Las cantidades de todos estos nutrientes, expresados aquí, como mg/100ml ó como g /100 ml, reflejan las cantidades de nutrientes, los cuales se encuentran presentes en el producto líquido final, a ser consumido por parte del niño lactante, o por el niño pequeño. Así, por ejemplo, la composición, puede ser una fórmula en polvo para niños lactantes, la cual se diluye con agua, para proporcionar un producto líquido final. La composición en concordancia con la invención, puede también ser, así mismo, un líquido concentrado, el cual se diluye con agua, para conseguir el producto líquido final. La composición de la invención, puede ser un producto líquido, el cual se consume directamente, tal cual, por parte del niño lactante o del niño pequeño. La composición en concordancia con la presente invención, puede ser un fortificante de la leche materna humana, la cual se añade a una leche materna humana, o bien se diluye en ésta. En este caso, la concentración de los nutrientes, los cuales se encuentran ya presentes en la leche materna humana (a la cual se le añade el fortificante de la leche materna humana), deben tomarse como los valores medios para las madres lactantes, los cuales son conocidos o se prevén, a raíz de datos clínicos publicados.

50 En otra forma de presentación, la composición, comprende, así mismo, uno cualquiera o una mezcla de entre:

- d. 0,18 - 0,50 mg/100ml, de una forma preferible 0,22 - 0,43 mg/100ml de GM3,
 - e. 0,4 - 0,7 mg/100ml, de una forma preferible 0,45 - 0,62 mg/100ml de GM3+GD3 y
 - f. 8,0 - 10,4 mg/100ml, de una forma preferible 8,9 - 9,4 mg/100ml de esfingomielina.
- 55

En otra forma de presentación, la composición, comprende, así mismo, uno cualquiera o una mezcla de los fosfolípidos g. - j.:

- g. 4,7 - 5,9 mg/100ml, de una forma preferible 5,3 - 6,1 mg/100ml de fosfatidilcolina,
 - h. 6,3 - 10 mg/100ml, de una forma preferible 7,1 - 8,9 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
 - i. 1 - 2 mg/100ml, de una forma preferible 1 - 1,2 mg/100ml de fosfatidilinositol y
 - j. 0,7 - 1,1 mg/100ml, de una forma preferible 0,85 - 9,4 mg/100ml de fosfatidilserina.
- 60

65 En otra forma de presentación, la composición, comprende:

k. 20 a 30 mg/100ml, de una forma preferible 24 - 26,3 mg/100ml de fosfolípidos.

Así, de este modo, la composición, comprende a, b y c. Ésta puede comprender, de una forma adicional, una cualquiera o una mezcla de d a k. Así, por ejemplo, la composición, puede comprender 700 mg/100ml de LA, 46 mg/100ml de ALA, 840 mg/100ml de PUFA, 0,55 mg/100ml de GM3+GD3, un total de fosfolípidos de 25 mg/100ml.

Por ejemplo, la composición, puede comprender 750 mg/100ml de LA, 44mg/100ml de ALA, 780 mg/100ml de PUFA, 0,30 mg/100ml de GM3, 5,8 mg/100ml de fosfatidilcolina, 8,5 mg/100ml de fosfatidiletanolamina, 1,1 mg/100ml de fosfatidilinositol, 0,85 mg/100ml de fosfatidilserina, 9,2 mg/100ml de esfingomielina y un total de fosfolípidos de 24 mg/100ml.

Por ejemplo, la composición, puede comprender 770 mg/100ml de LA, 48 mg/100ml de ALA, 880 mg/100ml de PUFA, 0,40 mg/100ml de GM3, 0,20 mg/100ml de GD3, 9,0 mg/100ml de esfingomielina y un total de fosfolípidos de 24 mg/100ml.

En base a los resultados del ensayo clínico, los cuales se encuentran detallados en el Ejemplo 1, los inventores, han descubierto, de una forma sorprendente, el hecho de que, las diferencias entre ciertos nutrientes, en la leche materna, para niños y niñas, varía de una forma significativa, con el tiempo.

Así, en otra forma de presentación, la composición para niños lactantes varones, o de niños pequeños varones, se encuentra especialmente adaptada para las necesidades nutritivas de un niño lactante de menos de 3 meses de edad.

Esta composición, comprende:

- a. 600 - 740 mg/100ml, de una forma preferible 660 - 680 mg/100ml de ácido linoleico,
- b. 42 - 52 mg/100ml, de una forma preferible 47 - 45 mg/100ml de ácido α -linolénico y
- c. 720 - 880 mg/100 ml, de una forma preferible 790 - 810 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

Las composiciones de la invención, pueden también comprender una cualquiera de entre una mezcla de compontes d. a k., según se ha detallado anteriormente, arriba, para una composición especialmente adaptada para un niño lactante varón, o para un niño pequeño varón.

Así, por ejemplo, la composición, puede comprender 680 mg/100ml de LA, 48 mg/100ml de ALA, 800 mg/100ml de PUFA, 0,30 mg/100ml de GM3, 5,8 mg/100ml de fosfatidilcolina, 8,5 mg/100ml de fosfatidiletanolamina, 1,1 mg/100ml de fosfatidilinositol, 0,78 mg/100 ml de fosfatidilserina, 9,2 mg/100ml de esfingomielina y un total de fosfolípidos de 24 mg/100ml.

En otra forma preferida de presentación, la composición para niños lactantes varones, o niños pequeños varones, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de un niño lactante varón o de un niño pequeño de una edad superior a los 3 meses y menos de 36 meses. .

Esta composición, comprende:

- a. 660 - 810 mg/100ml, de una forma preferible 720 - 740 mg/100ml de ácido linoleico,
- b. 42 - 52 mg/100ml, de una forma preferible 47 - 45 mg/100ml ácido de ácido α -linolénico y
- c. 760 - 925 mg/100ml, de una forma preferible 830 - 850 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

De una forma adicional, la composición, puede también comprender, de una forma específica, uno o más de los siguientes componentes, en las siguientes cantidades

- d. 0,35 - 0,50 mg/ml, de una forma preferible 0,42 - 0,44 mg/100ml GM3,
- f. 8,5 - 10,4 mg/100ml, de una forma preferible 9,2 - 9,6 mg/100ml esfingomielina,
- g. 4,7 - 5,9 mg/100ml, de una forma preferible 5,2 - 5,4 mg/100ml fosfatidilcolina,
- h. 8 - 9,8 mg/100ml, de una forma preferible 8,8 - 9,0 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
- i. 1,62 - 2 mg/100ml, de una forma preferible 1,7 - 1,9 mg/100ml de fosfatidilinositol,
- j. 0,7 - 1,1 mg/100ml, de una forma preferible 0,85 - 0,94 mg/100ml de fosfatidilserina and
- k. 24 - 30 mg/100ml, de una forma preferible 26 - 27 mg/100ml del total de fosfolípidos.

Así, por ejemplo, la composición, puede comprender 780 mg/100ml de LA, 48 mg/100ml de ALA, 870 mg/100ml de PUFA, 0,43 mg/100ml de GM3, 5,6 mg/100ml de fosfatidilcolina, 8,8 mg/100ml de fosfatidiletanolamina, 1,8 mg/100ml de fosfatidilinositol, 0,88 mg/100ml de fosfatidilserina, 9,2 mg/100ml de esfingomielina y un total de fosfolípidos de 27mg/100ml.

De una forma adicional, los inventores, han diseñado composiciones nutritivas específicamente adaptadas para cumplir con las necesidades nutritivas de niñas lactantes (hembras) y de niñas pequeñas (hembras) (de una edad de

ES 2 725 610 T3

hasta 3 años). Estas composiciones, están diseñadas para fomentar el establecimiento de la función cognitiva en niñas lactantes (hembras) y en niñas pequeñas (lactantes) (de una edad de hasta 3 años).

En una forma de presentación de la invención, esta composición, comprende:

- 5
- a. 410 - 580 mg/100ml, de una forma preferible 460 - 525 mg/100ml de ácido linoleico,
 - b. 25 - 38 mg/100ml, de una forma preferible 30 - 33 mg/100ml de ácido α -linolénico y
 - c. 510 - 680 mg/100ml, de una forma preferible 570 - 610 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

10 En una forma adicional de presentación de la invención, la composición nutritiva sintética la cual se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (lactante hembra) o niñas pequeñas (hembras), comprende, también, de una forma adicional a a. - c., así mismo, una cualquiera o una mezcla de entre:

- 15
- d. 0,22 - 0,40 mg/100ml, de una forma preferible 0,25 - 0,35 mg/100ml de GM3,
 - e. 0,4 - 0,6 mg/100ml, de una forma preferible 0,48 mg/100ml de GM3+GD3 y
 - f. 7 - 9 mg/100ml, de una forma preferible 7,9 - 8,1 mg/100ml de esfingomielina.

20 En una forma adicional de presentación de la invención, la composición nutritiva sintética la cual se encuentra especialmente adaptada para niñas lactantes o niñas pequeñas (hembras), comprende, también, de una forma adicional, así mismo, una cualquiera o una mezcla de los fosfolípidos g. - j.:

- 25
- g. 5 - 6,4 mg/100ml, de una forma preferible 5,8 mg/100ml de fosfatidilcolina,
 - h. 5,8 - 8 mg/100ml, de una forma preferible 6,5 - 7,2 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
 - i. 0,8 - 1,7 mg/100ml, de una forma preferible 1 - 1,5 mg/100ml de fosfatidilinositol,
 - j. 0,5 - 1 mg/100ml, de una forma preferible 0,66 - 0,86 mg/100ml de fosfatidilserina.

En una forma adicional de presentación de la invención, la composición nutritiva sintética la cual se encuentra especialmente adaptada para niñas lactantes o niñas pequeñas (hembras), comprende, así mismo:

- 30
- k. de 19,5 a 25 mg/100ml, de una forma preferible 22 mg/100ml de fosfolípidos.

En una forma preferida de presentación de la invención, la composición para niñas (hembras), se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) de una edad inferior a los 3 meses. Esta composición, comprende:

- 35
- a. 410 - 510 mg/100ml, de una forma preferible 450 - 470 mg/100ml ácido linoleico,
 - b. 25 - 38 mg/100ml, de una forma preferible 30 - 33 mg/100ml ácido α -linolénico y
 - c. 510 - 680 mg/100ml, de una forma preferible 560 - 580 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

40 Los componentes d. a k. pueden encontrarse presentes en las cantidades las cuales se han indicado anteriormente, arriba, para la composición para niñas (hembras).

En otra forma preferida de presentación de la invención, la composición para niñas (hembras), se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) o de una niña (hembra) de una edad superior a edad inferior a los 3 meses e inferior a los 36 meses. Esta composición, comprende:

- 45
- a. 470 - 580 mg/100ml, de una forma preferible 520 - 540 mg/100ml ácido linoleico,
 - b. 25 - 38 mg/100ml, de una forma preferible 30 - 33 mg/100ml ácido α -linolénico y
 - c. 540 - 680 mg/100ml, de una forma preferible 600 - 620 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.

50 La última composición, puede comprender, de una forma adicional, uno o más de los siguientes componentes:

- 55
- d. 0,3 - 0,4 mg/100ml, de una forma preferible 0,34 - 0,36 mg/100ml GM3,
 - e. 0,4 - 0,6 mg/100ml, de una forma preferible 0,48 mg/100ml de GM3+GD3,
 - f. 7,1 - 8,7 mg/100ml, de una forma preferible 7,8 - 8,0 mg/100ml esfingomielina,
 - g. 5,2 - 6,4 mg/100ml, de una forma preferible 5,7 - 5,9 mg/100ml fosfatidilcolina,
 - h. 6,4 - 8 mg/100ml, de una forma preferible 7,1 - 7,3 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
 - i. 1,35 - 1,7 mg/100ml, de una forma preferible 1,4 - 1,6 mg/100ml de fosfatidilinositol,
 - j. 0,5 - 1 mg/100ml, de una forma preferible 0,66 - 0,86 mg/100ml de fosfatidilserina and
 - 60 k. 19,8 - 24,2 mg/100ml, de una forma preferible 21 - 23 mg/100ml del total de fosfolípidos.

Así, por ejemplo, la composición, puede comprender 550 mg/100ml de LA, 48mg/100ml de ALA, 500mg/100ml de PUFA, 0,35 mg/100ml de GM3, 5,6 mg/100ml de fosfatidilcolina, 7 mg/100ml de fosfatidiletanolamina, 1,5 mg/100ml de fosfatidilinositol, 0,8 mg/100ml de fosfatidilserina, 8,0 mg/100ml de esfingomielina y un total de fosfolípidos de 22 mg/100ml.

65

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un conjunto de por lo menos dos composiciones nutritivas sintéticas distintas. Cada conjunto, comprende una primera composición y una segunda composición. La primera composición, es cualquier de las composiciones las cuales se han descrito anteriormente, arriba, la cual se encuentre especialmente adaptada las necesidades nutritivas de un niño lactante varón, o de un niño varón. La segunda composición es una cualquiera de las composiciones las cuales se han descrito anteriormente, arriba, la cual se encuentre especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de una niña lactante (hembra) o de una niña (hembra).

La primera y la segunda composiciones, son distintas, y éstas difieren en por lo menos un porcentaje del 10 %, en la cantidad de por los menos uno de los componentes comunes en las composiciones, elegidos entre a., a k..

La primera y segunda composiciones, pueden acondicionarse por separado. La primera y segunda composiciones, en el conjunto, se comercializan bajo el mismo paraguas, en cuanto a lo referente a los conceptos de mercadotecnia (marketing). La primera y segunda composiciones, pueden acondicionarse separadamente, o agruparse conjuntamente, en otro recipientes o envase exterior. El envase, puede ser, por ejemplo, simplemente un capa o película de plástico, una bolsa, un caja, un pedazo de folio, u otro medio, para mantener las primera y segunda y composiciones agrupadas conjuntamente.

El conjunto de la invención, puede comercializarse, de una forma preferible, bajo el mismo concepto de mercadotecnia o marketing (tal como, por ejemplo, la segmentación de género o sexo y / o la adaptación específica de composiciones nutritivas para niños lactantes o niños pequeños, varones y para niñas lactantes o niñas [pequeñas] (hembras)).

El conjunto, puede comprender una tercera, una cuarta, una quinta etc. composición, las cuales se encuentren especialmente adaptadas a la necesidad de niñas y niños lactantes, y niños y niñas pequeños, los cuales sean de una edad de por ejemplo, de 3 - 6 meses, de 6 - 9, ó de 9 - 12 meses. El conjunto, puede también contener composiciones adicionales, las cuales tengan como objetivo, del mismo modo, niños y niñas mayores de una edad mayor a un año, y de hasta una edad de tres años.

Otros ingredientes en las composiciones:

Otros ingredientes estándar, los cuales sean conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, para formular una fórmula para niños y niñas lactantes, para un fortificante de la leche materna humana, o para una leche de crecimiento, pueden también encontrarse presentes en las composiciones de la invención.

La composición nutritiva sintética de la invención, para varones, la composición nutritiva sintética de la invención, para hembras, puede comprender los mismos ingredientes, o ingredientes similares, tales como los consistentes en oligosacáridos, en prebióticos o en probióticos (por ejemplo, tal y como se indica abajo). Sin embargo, de una forma preferible, dichos ingredientes, pueden ser diferentes, y éstos pueden seleccionarse y adaptarse, de una forma particular, para las composiciones para varones y para hembras. De una forma preferible, la dosificación de cada ingrediente, se encuentra adaptado para las composiciones para varones y para hembras. Tales tipos de adaptaciones, proporcionan, de una forma preferible, cada una de las composiciones para varones y para hombres, el mejor contenido nutritivo adaptado para abordar y satisfacer, las necesidades específicas o las condiciones de salud de varones y de hembras. Tales tipos de condiciones de la salud, pueden incluir a un crecimiento óptimo, a un desarrollo óptimo de intestino, a una función digestiva óptima, a unas funciones inmunes óptimas o desarrollo inmune óptimo, a una funciones cognitivas óptimas o un desarrollo de las funciones cognitivas, o un óptimo desarrollo neurológico para los niños lactantes varones y hembras.

Las composiciones nutritivas de la invención, puede contener otros ingredientes, los cuales pueden actuar para reforzar el efecto tecnológico de los componentes a. - k.

Prebióticos:

Los probióticos los cuales pueden utilizarse en concordancia con la presente invención, no se encuentran particularmente limitados, y éstos incluyen a todas las sustancias alimenticias, las cuales fomentan el crecimiento de los probióticos, o de microorganismos beneficiosos para la salud, en los intestinos. De una forma preferible, éstos pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en los oligosacáridos, los cuales, de una forma opcional, contengan fructosa, galactosa, manosa; fibras dietética, de una forma particular, fibras dietéticas, fibras solubles, fibras de soja; inulina; o mezclas de entre éstos. Los prebióticos preferidos son los consistentes en los fructo-oligosacáridos (FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS), los isomalto-oligosacáridos (IMO), los xilo-oligosacáridos (XOS), los arabino-xilooligosacáridos (AXOS), los manano-oligosacáridos (MOS), los oligosacáridos de soja, la glicosilacarosa (GS), la lactosacarosa (LS), la lactulose (LA), los palatinosa-oligosacáridos (PAO), los malto-oligosacáridos, las gomas y / o los hidrolizados de éstas, las pectinas y / o los hidrolizados de éstas.

De una forma particular, los oligosacáridos de la leche humana, tales como, por ejemplo, los oligosacáridos sialilados, los cuales se describen en el documento de patente internacional WO 2012 / 069 416, publicado en fecha 31 de Mayo del 2012, pueden incluirse en la composición en concordancia con la presente invención. Estos últimos oligosacáridos, pueden actuar en sinergia, con los ácidos grasos esenciales y con los fosfolípidos de la invención, para fomentar el establecimiento saludable de la función cognitiva, en un niño niña lactante en desarrollo, o en niños o niñas pequeños.

Los probióticos, pueden añadirse a la composición. Todos los microorganismo probióticos, pueden añadirse adicionalmente. De una forma preferible, el probiótico, puede seleccionarse, para este propósito, de entre el grupo consistente en los *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Candida*, seleccionados, de una forma particular, de entre el grupo consistente en los *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii* ó una mezcla de entre éstos, seleccionándose, de una forma preferible, de entre el grupo consistente en los *Bifidobacterium longum* NCC3001 (ATCC BAA-999), *Bifidobacterium longum* NCC2705 (CNCM I-2618), *Bifidobacterium longum* NCC490 (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* NCC2818 (CNCM I-3446), *Bifidobacterium breve*, cepa A, *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (CNCM I-2116), *Lactobacillus johnsonii* NCC533 (CNCM I-1225), *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103), *Lactobacillus rhamnosus* NCC4007 (CGMCC 1,3724), *Enterococcus faecium* SF 68 (NCC2768; NCIMB10415), y mezclas de entre éstos.

En una forma de presentación, las composiciones nutritivas sintéticas de la invención, comprenden probióticos activos o inactivados, muertos o vivos, de una forma preferible, en una dosis suficiente como para ser efectivos (tal como, por ejemplo, entre 10^6 a 10^{11} , ó entre 10^7 y 10^9 ufc / g de composición). En una forma de presentación de la composición de la invención, para niños lactantes varones, comprende un probiótico, el cual tiene un efecto específico para los niños lactantes varones, y el cual es diferente, con respecto al probiótico el cual se encuentra comprendido en la composición de la invención, para una niña (hembra) lactante. En una forma de presentación, tales tipos de probióticos, comprenden *Bifidobacterium lactis* ó *Lactobacillus rhamnosus* GG, para los varones, y *B. Longum* para hembras (ó, posiblemente, vice-versa). En una forma de presentación, tales tipos de probióticos, comprenden *Bifidobacterium Lactis* para varones, y *Lactobacillus Rhamnosus* para hembras (o, de una forma posible, vice-versa). La elección de los probióticos, se encuentra específicamente adaptada, para las necesidades particulares de los niños lactantes varones y de las niñas (hembras) lactantes.

De una forma general, se empieza a reconocer el hecho de que, los niños lactantes varones, y las niñas (hembras) lactantes, pueden tener unas necesidades específicas (de una forma cualitativa y de una forma cuantitativa), en términos de lípidos, de oligosacáridos y de probióticos. Pueden añadirse vitaminas, minerales y otros micronutrientes saludables, para la administración a niños (y niñas) que tengan una edad menor a los tres, a los componentes de la invención.

Las composiciones las cuales se describen aquí, fomentan el establecimiento saludable de la función cognitiva:

Los nutrientes de las composiciones de la invención, se encuentran especialmente asociados con la madurez del cerebro, especialmente, el desarrollo de la función cognitiva en mamíferos jóvenes.

Los ALA (ácido α -linolenico), un ácido graso omega-3, y LA (ácido linoleico), un ácido graso omega-6, no pueden sintetizarse por parte de los humanos, y así, de este modo, éstos deben obtenerse de la dieta. De una forma adicional, dos ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), pueden sintetizarse a partir de ALA. Existen muchos informes, en la literatura, los cuales sugieren el hecho de que, estos ácidos grasos, pueden ser esenciales para un desarrollo óptimo de la función cognitiva. Entre sus muchos roles interpretativos, el DHA, influye en la función de la barrera hematoencefálica, en la actividad de las enzimas unidas a membranas y de los canales iónicos, en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, y en la transducción de señales [véase Yaboob, P Annu. Rev. Nutr. 2009, 29: 257 - 282].

La acreción de gangliósidos, en el desarrollo de cerebro, es máxima, en la vida en el útero, y en la vida neonatal temprana, durante los períodos de ramificación dendrítica y de la formación de nuevas sinapsis. De una forma adicional, el cerebro, contiene el contenido máximo relativo de gangliósidos, en el cuerpo, de una forma particular, en las membranas de células neuronales, concentradas en el área de la membrana sináptica. Es conocido el hecho de que, los gangliósidos, juegan un rol interpretativo en el crecimiento neuronal, en la migración y la maduración, en la neuritogénesis, en la sinaptogénesis, y en la mielinación [véase McJarrow, P., (2009) Nutr. Rev. Aug; 67(8): 451 - 63].

La colina que se encuentra en los fosfolípidos, es el precursor del neurotransmisor acetilcolina. La pérdida de neuronas colinérgicas, se encuentra asociada con una función cognitiva [véase, Poly et al. (2011) Am. J. Clin. Nutr., 94(6): 1584 - 91].

La esfingomielina, es un tipo de esfingolípido en las membranas de las células de animales, de una forma especial, en la vaina de mielina membranaria, la cual rodea a algunos axones de células nerviosas.

5 Así, de este modo, las composiciones las cuales se describen aquí, se encuentran especialmente adaptadas para fomentar el establecimiento de la función cognitiva, en niños (y niñas) lactantes, y en niños (y niñas) pequeños. Mediante “establecimiento saludable de la función cognitiva”, se pretende dar a entender el hecho de que, la función cognitiva de los niños lactantes, y de los niños pequeños, según se mide mediante un procedimiento estándar, se encuentran en el rango normal.

10 Los procedimientos estándar conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, son las Bayley Scales of Infant and Toddler Development®, - Escalas de Bayley del desarrollo de bebés y de niños pequeños® (actualmente, la tercera edición (Bayley-III)). Este test de ensayo, incluye a las características cognitivas, del lenguaje, motores, socioemocionales y a las características adaptivas generales. Las puntuaciones brutas de los temas o elementos completados de una forma exitosa, se convierten en puntuaciones de escala y en
15 puntuaciones compuestas. Estas puntuaciones, se utilizan para determinar el rendimiento de los niños, en comparación con las normas tomadas de niños de su edad (en meses), los cuales se desarrollan de una forma típica. Las puntuaciones percentiles (rangos de percentiles) situados entre unos valores de 85 y 115, se aceptan, de una forma usual, como un desarrollo cognitivo normal [véase, Black M. M. y Matula K. (1999), Essentials of Bayley Scales of Infant Development II, Assessment, - Elementos esenciales de la escala de Bayley de desarrollo de los
20 niños lactantes II, Evaluación -, New York: John Wiley, ISBN 978 -0-471-32651-9].

Otra escala la cual puede ser utilizada para medir la función cognitiva, es la Escala de Griffiths [véase, Chaudhary T, et al. (2012), Predictive and Concurrent Validity of Standardized Neurodevelopmental Examinations by the Griffiths Scales and Bayley Scales of Infant Development II, - Vigencia predictiva y simultánea de exámenes estandarizados del desarrollo neurológico, mediante las escalas de Griffiths y de Bayley, del desarrollo de los niños lactantes, III -.
25 Klin Pediatr., Diciembre del 2012].

En concordancia con una forma preferida de presentación de la invención, las composiciones en concordancia con el primer aspecto de la invención y la primera composición, en los conjuntos de las composiciones nutritivas en
30 concordancia con el tercer aspecto de la invención, tiene como objetivo los niños pequeños varones.

En concordancia con otra forma preferida de presentación de la invención, las composiciones en concordancia con el segundo aspecto de la invención y la segunda composición, en los conjuntos de las composiciones nutritivas en
35 concordancia con el tercer aspecto de la invención, tienen como objetivo las niñas pequeñas (hembras).

En una forma de presentación de la invención, la composición nutritiva sintética de la invención, es una fórmula para niños (y niñas) lactantes, prevista y / o especialmente diseñada niños (y niñas) lactantes y / o niños (y niñas) nacidos por cesárea. Se conoce, de una forma generalizada, o por lo menos, se especula con el hecho de que estos grupos objetivizados como diana, son más propensos a sufrir de un sistema nervioso no equilibrado (incluyendo, el
40 desarrollo de éste), y de un sistema cognitivo no equilibrado, debido a la inmadurez de sus rutas o procesos metabólicos y sus condiciones fisiológicas, al nacer. La adaptación y control de la dieta temprana, es así, por lo tanto, de la máxima importancia.

La composición nutritiva sintética de la invención, es una fórmula para niños (y niñas) lactantes (o una fórmula de seguimiento, o una leche para el crecimiento, o una fortificante de la leche materna humana), para niños y niñas lactantes nacidos de madres con una historia de partos prematuros de niños (o niñas), o con una historia de malnutrición, o con un bajo desarrollo nutritivo. Se conoce, de una forma generalizada, o por lo menos, se especula con el hecho de que estos grupos objetivizados como diana, son más propensos a sufrir de un sistema nervioso no equilibrado (incluyendo, el desarrollo de éste), y de un sistema cognitivo no equilibrado, debido a la inmadurez de
50 sus rutas o procesos metabólicos y las condiciones fisiológicas, al nacer, debido, por ejemplo, a un parto prematuro o predisposiciones genéticas o epigenéticas. Es así, por lo tanto, crítico, el abordar tales cuestiones, tan pronto como sea posible, durante la infancia, mediante, especialmente, una dieta específicamente adaptada.

Las composiciones nutritivas, son para niños (y niñas) pequeños lactantes, los cuales hayan experimentado una restricción del crecimiento intrauterino (IUGR – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Intrauterine growth restriction] -) y / o los cuales tengan un peso reducido, muy reducido o extremadamente reducido, al nacer, el cual sea reducido para la edad gestacional, y / o los cuales estén sufriendo o que hayan sufrido de una función cognitiva dañada, bien ya sea en el útero, o bien ya sea durante el nacimiento, o bien ya sea después del
55 nacimiento.

60 **Ejemplos:**

Ejemplo 1:

65 Ensayo clínico longitudinal

Los presentes inventores, han diseñado un estudio clínico longitudinal, con 50 madres lactantes, con un muestreo de leche a los 30 días postparto (visita 1), a los 60 días postparto (visita 2) y los 120 días postparto (visita 3). Las muestras de leche, se analizaron de una forma cuantitativa en cuanto a lo referente a la energía y a los sólidos totales.

5 Recolección de la leche materna humana: El protocolo de la recolección de leche materna humana, se revisó y se aprobó, por parte del comité ético local de Singapur. El estudio, tuvo lugar en National University of Singapore (Universidad Nacional de Singapur). Madres voluntarias de niños (y niñas) lactantes, nacidos a término, las cuales se encontraban aparentemente sanas, y no fumadoras (n = 50; 31,1 ± 3,1 años de edad), proporcionaron muestras de leche materna de su pecho (aprox. 3 ml; 4 semanas postparto). Las muestras, se recolectaron después la expresión total de una mama, mediante la utilización de una bomba, mientras el niño (o niña) lactante, se amamantaba en la otra mama. La totalidad de los esfuerzos, se llevaron a cabo para recolectar una alimentación completa, la cual incluía leche del principio, leche la parte inicial, leche la parte media, y leche de la parte final, como una representación de una alimentación, y con objeto de evitar variaciones de los contenidos de lípidos, en la alimentación. Se procedió a separar aproximadamente 30 ml de alícuoto, en un tubo cónico de polipropileno, para este estudio y, la parte restante, se proporcionó al niño (o niña) lactante. Las muestras, recolectadas para la investigación, se almacenaron a una temperatura de - 80 °C, hasta la realización del análisis.

20 Análisis de los micronutrientes, mediante el ensayo del infrarrojo medio (MIR). Los análisis de MIR (de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Mid-Infrared] -), se llevaron a cabo en un Analizador de la Leche Materna Humana (HMA, Miris, Suecia). El análisis de HMA (de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Human milk Analyzer), se base en la espectrografía de transmisión del MIR en semisólidos, la cual se encuentra específicamente diseñada para la determinación de la composición de los macronutrientes, de la leche materna humana. El uso de la máquina, se llevó a cabo con las instrucciones del fabricante. De una forma resumida, se procedió a sonificar (tratar mediante ultrasonidos), 1 ml de una muestra previamente calentada (a una temperatura de hasta 40 °C, en un baño de agua), durante un transcurso de tiempo de 1 minuto, antes de la inyección manual al acceso de entrada de la leche. El análisis, se condujo dentro del primer minuto, antes de que la leche se extrajera, y el acceso de entrada de la leche, se lavó con agua desionizada. La célula, se lavó, así mismo, mediante el detergente suministrado, cada 5 inyecciones de muestras. Así mismo, también, cada 10 muestras, se utilizó un control en casa, y también, se llevaron a cabo estándares de calibrado, mediante los estándares de Miris, para los propósitos del control de calidad.

35 Análisis de ácidos grasos: Se procedió a preparar ésteres metílicos del ácidos grasos (FAMEs – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Fatty acid methyl esters] -), mediante la utilización de HCl / metanol (3N), como catalizador. El procedimiento de metilación utilizado, era como sigue: En un tubo de ensayo de 15 ml de capacidad, equipado con tapones roscados recubiertos de Teflón, se añadieron 250 µl de leche materna humana, seguido de 300 µl de FAME estándar interno 11: 0 y 300 µl de TAG estándar interno 13: 0, 2 ml de metanol / HCl (3N), y 1 ml de n-hexano. Los tubos de ensayo, se taparon firmemente, se agitaron vigorosamente, y éstos se calentaron, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 50 minutos, llevando a cabo una agitación adicional ocasional. Se tomó un gran cuidado, para introducir el tapón, de una forma estanca y hermética, con el recubrimiento del tapón, con objeto de evitar fugas, cuando los tubos de calentaran a una temperatura de 100 °C. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, se procedió a añadir 2 ml de agua, y se agitó de una forma vigorosas para la centrifugación, a 1.200 g, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, seguido por la transferencia de la fase superior (hexano), en viales de GC (de cromatografía de gases). Para la separación óptima por GLC (cromatografía de gases), se recomienda el uso de una larga (100 ml) columna capilar altamente polar. Estas columnas, permiten una separación precisa de los FAME (ésteres metílicos de ácidos grasos), incluyendo a los isómeros cis y trans. Los análisis de GLC, ser llevaron a cabo en concordancia con concordancia con las condiciones estándar, las cuales se conocen por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se utilizó, para los análisis, un cromatógrafo de gas A 7890 A, con un automuestreador 7693, con un módulo de estación preparativa (de procedencia de la firma (Agilent Technologies, Palo Alto, CA), equipado con una columna de capilaridad de sílice fundida CP-Sil 88 (100 % de cianopropilsiloxano; 100 m, 0,25 mm de di (diámetro interior), 0,25 µm de espesor de película (de procedencia de la firma Agilent, Palo Alto, CA), con un inyector de división (factor de relación, 1 : 25), calentado a una temperatura de 250 °C, y con un detector de ionización de llama, operado a una temperatura de 300 °C. La programación de la temperatura del horno utilizada, era de 60 °C, isotérmica, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, incrementándose a una temperatura de 165 °C, a un gradiente de 15 °C/minuto, isotérmica, durante un 1 minuto, a esta temperatura, y a continuación, incrementándose, a una temperatura de 195 °C, a un gradiente de 2 °C/minuto, y manteniéndose, isotérmica, durante 14 minutos, y a continuación, incrementándose a una temperatura de 215 °C, a un gradiente de 5 °C/minuto, y manteniéndose isotérmica, durante 8 minutos, a una temperatura de 215 °C. Se utilizó hidrógeno, como gas de arrastre, bajo una forma de caudal de flujo constante, a 1,5 ml/minuto.

65 Análisis de fosfolípidos: Las familias de fosfolípidos, se separaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, de fase normal, mediante la utilización de 2 Nucleosil 50 - 5, 250 x 3 mm, 5µ (Macherey-Nagel, Easton, USA) equipada con un precolumna de Nucleosil 50-5, 8 x 3 mm, 5µ (Macherey-Nagel, Easton, USA). El sistema de cromatografía, consistía en un módulo de Agilent 1200 (Agilent Technologies, Basel, Suiza) y en un detector evaporativo de dispersión de la luz, en línea, PL-ELS 1000 (Polymer Laboratories, Shropshire Inglaterra). La

totalidad de los análisis mediante cromatografía, se llevaron a cabo a una temperatura de 55 °C. El disolvente A, se componía de formiato amónico, a razón de 3 g/l, y de disolvente B de acetonitrilo / metanol (100/3, v / v). Las condiciones del gradiente, para el análisis de fosfolípidos, eran las siguientes: tiempo = 0 minutos, 1 % de disolvente A; tiempo 19 minutos 30 % de disolvente A; tiempo = 21 minutos 30 % de disolvente A; tiempo = 24 minutos, 1 % de disolvente A, el caudal de flujo, era de 1 ml/minuto. Los datos resultantes, se recolectaron, y se procesaron mediante la utilización de un sistema de software informático Agilent solvent Chem. Station software.

Análisis de gangliósidos: Se procedió a separar los gangliósicos, mediante LC (cromatografía líquida), mediante la utilización de una columna de Aquity BEH C18 (1,7 µm; 150 x 2,1 mm de i.d. (diámetro interior); Waters). El sistema de cromatografía, consistía en módulos de Infinity1290 (Agilent Technologies, Basilea, Suiza), acoplados a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (Applied biosystems / MSD Sciex, 5500 Ontario, Canadá). La totalidad de los análisis de cromatografía, se llevaron a cabo a una temperatura de 50 °C. El disolvente A, compuesto por agua / metanol / acetato amónico (1mM) (100 / 0,1 v / v). Las condiciones de los gradientes, eran como sigue: tiempo = 0 minutos 10 % de disolvente A; tiempo = 0,2 minutos, 10 % de disolvente A; tiempo = 8,2 minutos 5 % de disolvente A; tiempo = 12,2 minutos, 5 % de disolvente A; tiempo = 12,4 minutos, 0 % de disolvente A; tiempo = 18,4 minutos, 0 % de disolvente A; tiempo = 18,6 minutos, 10 % de disolvente A; tiempo 21 minutos, 10 % de disolvente A. El caudal de flujo, era de 0,2 ml/minuto. El espectrómetro de masas, se encontraba equipado con una fuente iónica de ionización por electroproyección (ESI – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a electrospray ionization] -). Los espectros de masas ESI, se registraron en el modo de iones negativos, bajo las siguientes condiciones: voltaje de la proyección iónica (IS – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a ion spray voltage] -) – 4000 V, temperatura de la fuente 250 °C, potencial de desagrupación (DP – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a declustering potential] -) -40 V. Los Disialogangliósidos 3 (GD3) y los monosialogangliósidos 3 (GM3), se supervisaron mediante transiciones al ion precursor de m/z 290, listados en la Tabla 1. El ion de m/z 290, corresponde a los fragmentos de Neu5Ac, obtenidos a partir del tipo B de división, en concordancia con (13). Los dato, se procesaron mediante la utilización de un sistema de software informático, del tipo Multiquant software 2,1 (Applied Biosystems, Sciex, Ontario, Canadá). La cuantificación, se llevó a cabo mediante una curva de calibración. Se prepararon soluciones stock (soluciones madre), de GD3 y de GM3, en metanol al 70 % (1 mg/ml) y soluciones adicionales con metanol al 70 %, para proporcionar 6 niveles de concentraciones, que cubrían un rango de 7,5 a 22,5 mg/ml. El área total de los GD3 y de los GM3, se calculó como las sumas de las áreas pico de las transiciones de los iones precursores al producto de m/z 290.

Análisis estadístico:

Los puntos de la recolección de puntos, son 1, 2, y 4 meses después del nacimiento de los bebés. La Tabla 2, muestra los valores mínimos, medios, SD y máximos, para cada unidad de los modelos estadísticos de medición, ajustados a los datos brutos, los cuales se muestran en las Figuras 1 - 3. Los análisis longitudinales, se llevaron a cabo mediante la utilización de modelos lineales mezclados. Las figuras, muestran, así mismo, el efecto secuencial de cada uno de los término correspondientes a la edad, la edad², el género, y las interacciones edad-género, en este orden particular en términos del valor P (valor de probabilidad), para el correspondiente test de ensayo o prueba F. Así, de este modo, P[edad], es un valor P, considerando un modelo lineal y, P[edad²], corresponde a uno cuadrático. El modelo apropiado, se elige en concordancia de si, la trayectoria, es lineal {P[edad]}, o es curvada {P[edad²]}.
 Los R cuadrados (coeficientes de determinación), se computaron, para obtener el grado de variabilidad el cual se explica en los modelos estadísticos utilizados.

El análisis, se llevó a cabo mediante la utilización del siguiente modelo lineal de efectos mixtos:

Conc: = Edad + Edad² + Género + Edad _ Género + (Edad²)_Género + Efectos aleatorios

Los efectos aleatorios, están son términos específicos del sujeto, para modelar la correlación subyacente entre las mediciones de repetición.

Tabla 1. Iones precursores para GD3 y GM3. La energía de colisión (CE), se ajustó a - 40 V.

5	Tipo de ion molecular	m/z pronosticada	m/z observada	Error de masa (ppm)	estructura asignada
	[M-H] ⁻	1125,6897	1125,6902	8,7	GM3d32:0
	[M-H] ⁻	1151,7053	1151,7059	-5,1	GM3d34:1
10	[M-H] ⁻	1149,6897	1149,6002	8,5	GM3d34:2
	[M-H] ⁻	1175,7053	1175,7059	5,0	GM3d36:3
	[M-H] ⁻	1173,6869	1173,6902	8,3	GM3d36:4
	[M-H] ⁻	1207,7679	1207,7685	1,3	GM3d38:1
	[M-H] ⁻	1235,7992	1235,7998	0,2	GM3d40:1
15	[M-H] ⁻	1223,7992	1223,7998	0,2	GM3d40:7
	[M-H] ⁻	1263,8305	na	-	GM3d42:1
	[M-H] ⁻	1261,8149	na	-	GM3d42:2
	[M-2H] ²⁻	706,8808	706,8814	-1,9	GD3d32:1
	[M-2H] ²⁻	721,9043	721,9048	-6,7	GD3d34:0
20	[M-2H] ²⁻	720,8965	720,8970	4,1	GD3d34:1
	[M-2H] ²⁻	719,8887	719,8892	0,2	GD3d34:2
	[M-2H] ²⁻	718,8808	718,8814	-1,9	GD3d34:3
	[M-2H] ²⁻	728,9121	728,9127	-3,7	GD3d35:0
	[M-2H] ²⁻	735,9195	735,9205	0,5	GD3d36:0
25	[M-2H] ²⁻	733,9043	733,9048	-6,6	GD3d36:2
	[M-2H] ²⁻	742,9278	742,9283	2,3	GD3d37:0
	[M-2H] ²⁻	741,9200	741,9205	-0,7	GD3d37:1
	[M-2H] ²⁻	749,9356	749,9384	2,1	GD3d38:0
	[M-2H] ²⁻	747,9200	747,9205	0,7	GD3d38:2
30	[M-2H] ²⁻	746,9121	746,9127	-3,6	GD3d38:3
	[M-2H] ²⁻	745,9043	745,9048	6,5	GD3d38:4
	[M-2H] ²⁻	744,8965	744,8970	-9,4	GD3d38:5
	[M-2H] ²⁻	743,8887	743,8892	1,1	GD3d38:6
	[M-2H] ²⁻	763,9513	763,9528	-2,3	GD3d40:0
35	[M-2H] ²⁻	762,9434	762,9440	-5,2	GD3d40:1
	[M-2H] ²⁻	777,9669	777,9674	3,3	GD3d42:0
	[M-2H] ²⁻	775,9513	775,9048	-6,2	GD3d42:2

nd: no detectado

40 na: la identificación mediante espectrómetro de masas de alta resolución, no fue posible, debido a que se encontraba fuera del rango de identificación de m/z, del instrumento.

Tabla 2 Evolución longitudinal de los valores de energía y de varios lípidos en la leche humana secretada por bebés hembras (N=25) y bebés varones (N=25)

Nutriente	Leche secretada por bebés hembras					Leche secretada por bebés varones					Combinada				
	Visita	Min	Media	SD	max	Min	Media	SD	max	Min	Media	SD	max		
Ácido linoleico (mg por 100 mg)	V1	39.67	461.57	191.76	848.29	27.01	670.57	256.17	1294.82	27.01	566.07	247.58	1294.82		
	V2	65.55	508.30	274.10	1344.37	179.15	670.45	336.10	1343.89	65.55	589.37	314.38	1344.37		
	V3	16.79	526.20	418.80	1864.30	236.95	730.90	422.92	1844.22	16.79	628.55	429.02	1864.30		
Ácido α -linolénico (mg por 100 ml)	V1	5.16	32.96	21.61	89.74	17.92	47.12	22.28	109.00	5.16	40.04	22.87	109.00		
	V2	2.56	40.76	29.44	124.72	7.45	41.90	29.91	154.67	2.46	41.33	29.38	154.67		
	V3	0.72	30.80	25.55	125.93	11.21	45.29	26.12	123.80	0.72	38.05	26.59	125.93		
Total de ácidos PUFA (mg por 100 ml)	V1	0.12	0.57	0.22	0.96	0.22	0.80	0.27	1.46	0.12	0.68	0.27	1.46		
	V2	0.08	0.60	0.32	1.57	0.22	0.78	0.38	1.57	0.08	0.69	0.36	1.57		
	V3	0.02	0.61	0.49	2.21	0.29	0.84	0.48	2.18	0.02	0.73	0.49	2.21		
GM3 (mg por 100 ml)	V1	0.08	0.25	0.09	0.45	0.11	0.22	0.07	0.41	0.08	0.23	0.08	0.45		
	V2	0.11	0.27	0.12	0.59	0.13	0.30	0.15	0.65	0.11	0.29	0.14	0.65		
	V3	0.01	0.35	0.16	0.60	0.16	0.43	0.20	0.89	0.01	0.39	0.18	0.89		
GM3 + GD3 (mg por 100 ml)	V1	0.29	0.48	0.19	1.07	0.21	0.45	0.10	0.60	0.21	0.46	0.15	1.07		
	V2	0.18	0.47	0.27	1.37	0.17	0.48	0.19	0.90	0.17	0.47	0.23	1.37		
	V3	0.06	0.48	0.18	0.90	0.25	0.62	0.32	1.49	0.06	0.55	0.27	1.49		
Esfingomielina (mg por 100 ml)	V1	5.42	8.07	1.32	10.57	4.84	8.86	1.99	12.65	4.84	8.47	1.72	12.65		
	V2	2.45	6.93	2.42	13.74	3.38	8.49	3.37	17.74	2.45	7.71	3.01	17.74		
	V3	3.99	7.89	2.72	13.73	5.51	9.37	2.40	14.15	3.99	8.66	2.64	14.15		
Fosfatidicolina (mg por 100 ml)	V1	3.31	5.81	1.26	8.30	3.29	6.12	1.42	9.23	3.29	5.97	1.34	9.23		
	V2	1.62	4.43	1.89	8.70	1.96	5.25	2.17	11.92	1.62	4.84	2.06	11.92		
	V3	1.97	4.52	1.98	8.44	3.24	5.32	1.72	10.16	1.97	4.94	1.88	10.16		

(continuación)

Nutriente	Visita	Min	Media	SD	max	Min	Media	SD	max	Min	Media	SD	max
Fosfatidiletanolamina (mg por 100 ml)	V1	3.15	6.47	1.62	9.04	3.19	7.05	2.06	11.12	3.15	6.76	1.86	11.12
	V2	2.35	5.70	2.30	11.15	2.37	7.02	3.68	18.25	2.35	6.36	3.11	18.25
	V3	2.67	7.24	3.23	14.71	5.26	8.85	2.81	15.38	2.67	8.08	3.10	15.38
Fosfatidilinositol (mg por 100 ml)	V1	0.54	0.99	0.27	1.57	0.59	1.15	0.41	2.25	0.54	1.07	0.35	2.25
	V2	0.47	1.00	0.38	2.01	0.41	1.27	0.66	2.70	0.41	1.13	0.55	2.70
	V3	0.64	1.51	0.66	3.88	1.01	1.81	0.63	3.14	0.64	1.67	0.66	3.88
Fosfatidiserina (mg por 100 ml)	V1	0.35	0.66	0.14	0.93	0.27	0.85	0.39	1.93	0.27	0.75	0.31	1.93
	V2	0.35	0.70	0.30	1.71	0.40	0.80	0.35	1.57	0.35	0.75	0.33	1.71
	V3	0.39	0.86	0.37	1.93	0.54	0.94	0.29	1.48	0.39	0.91	0.33	1.93
Total de fosfolípidos (mg por 100 ml)	V1	14.16	22.01	1.41	28.59	12.54	24.03	5.42	33.77	12.54	23.02	4.88	33.77
	V2	7.64	18.73	6.67	31.93	8.61	22.83	9.76	51.67	7.64	20.78	8.53	51.67
	V3	9.72	22.02	8.63	41.88	15.66	26.29	7.44	42.95	9.72	24.24	8.23	42.95

Ejemplo 2:

Un ejemplo de una fórmula de inicio para niños lactantes, destinada para niños lactantes varones, de hasta tres meses de edad, es el que se proporciona abajo, a continuación. La fuente de proteínas, es una mezcla convencional de proteínas de suero lácteo y de caseína.

5

Nutriente	por 100 Kcal	por litro
Energía (Kcal)	100	678
Proteína (g)	1,68	11,3
Grasa (g)	6,38	43,64
Ácido linoleico	0,98	6,7
Ácido α -linolénico (mg)	70	471
Lactosa (g)	9,41	62,6
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
Vitamina A (μ g RE)	105	700
Vitamina D(μ g)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (μ g)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,5
Ácido fólico (μ g)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (μ g)	0,3	2
Biotina (μ g)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (μ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
GM3 (mg)	0,32	2,2
GD3 (mg)	0,34	2,3
Esfingomielina (mg)	13,16	88,6
Fosfatidilcolina (mg)	9,12	61,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,51	70,5
Fosfatidilinositol (mg)	1,75	11,5
Fosfatidilserina (mg)	1,3	8,5

Ejemplo 3:

Un ejemplo de una fórmula de inicio para niños pequeños lactantes, destinada para niños pequeños lactantes varones, mayores de una edad de tres meses, es el que se proporciona abajo, a continuación. La fuente de proteínas, es una mezcla convencional de proteínas de suero lácteo y de caseína.

5

Nutriente	por 100 Kcal	por litro
Energía (Kcal)	100	775,64
Proteína (g)	1,18	8,48
Grasa (g)	6,73	53,88
Ácido linoleico	0,92	7,31
Ácido α-linolénico (mg)	60	452,9
Lactosa (g)	8,64	63,56
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,5
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
GM3 (mg)	0,56	4,3
GD3 (mg)	0,3	2
Esfingomielina (mg)		
Fosfatidilcolina (mg)	7,07	53,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	11,83	88,5
Fosfatidilinositol (mg)	2,4	18,1
Fosfatidilserina (mg)	1,28	9,4

Ejemplo 4:

Un ejemplo de una fórmula de inicio para niñas lactantes, destinada para niñas lactantes (hembras) de hasta tres meses de edad, es el que se proporciona abajo, a continuación. La fuente de proteínas, es una mezcla convencional de proteínas de suero lácteo y de caseína.

5

Nutriente	por 100 Kcal	por litro
Energía (Kcal)	100	640,4
Proteína (g)	1,66	10,72
Grasa (g)	6,18	39,8
Ácido linoleico	0,72	4,62
Ácido α-linolénico (mg)	50	329,6
Lactosa (g)	9,98	62,88
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D(µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,5
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
GM3 (mg)	0,38	2,5
GD3 (mg)	0,33	2,3
Esfingomielina (mg)	12,71	80,7
Fosfatidilcolina (mg)	9,16	58,1
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,16	64,7
Fosfatidilinositol (mg)	1,58	9,9
Fosfatidilserina (mg)	1,04	6,6

Ejemplo 5:

Un ejemplo de una fórmula de inicio para niñas pequeñas lactantes, destinada para niñas pequeñas (hembras), mayores de una edad de tres meses, es el que se proporciona abajo, a continuación. La fuente de proteínas, es una mezcla convencional de proteínas de suero lácteo y de caseína.

5

Nutriente	por 100 Kcal	por litro
Energía (Kcal)	100	626,17
Proteína (g)	1,4	8,12
Grasa (g)	5,87	38,75
Ácido linoleico	0,82	5,26
Ácido α-linolénico (mg)	50	308
Lactosa (g)	10,35	65,38
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,5
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
GM3 (mg)	0,56	3,5
GD3 (mg)	0,25	1,3
Esfingomielina (mg)	11,92	78,9
Fosfatidilcolina (mg)	6,68	45,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,68	72,4
Fosfatidilinositol (mg)	2,28	15,1
Fosfatidilserina (mg)	1,31	8,6

Ejemplo 6:

5 Un ejemplo de la composición de una fórmula de inicio hipoalergénica (HA), para lactantes, destinada para niñas pequeñas (hembras) lactantes, en concordancia con la presente invención, es la que se facilita abajo, a continuación. Esta composición, se facilita únicamente a título de ilustración. La fuente de proteínas, es una mezcla convencional de proteínas de suero lácteo y de caseína.

Nutriente	por 100 Kcal	por litro
Energía (Kcal)	100	670
Proteína parcialmente hidrolizada (g)	1,83	12,3
Grasa (g)	5,3	35,7
Ácido linoleico		4,9
Ácido α-linolénico (mg)		275
Lactosa (g)	11,2	74,7
Prebiótico (100 % GOS) (g)	0,64	4,3
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
GM3 (mg)		3,1
GD3 (mg)		1,9
Esfingomielina (mg)		88
Fosfatidilcolina (mg)		57
Fosfatidiletanolamina (mg)		69
Fosfatidilinositol (mg)		12
Fosfatidilserina (mg)		7,5

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutritiva, sintética, para niños lactantes y niños pequeños, la cual comprende:
- a. 600 - 810 mg/100ml de ácido linoleico,
 - b. 42 - 52 mg/100ml de ácido α -linolénico y
 - c. 720 - 920 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados,
- 5 en donde, la composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de un niño lactante varón, o de un niño pequeño varón, y
- 10 en donde las cantidades de los nutrientes, reflejan la cantidad de nutrientes las cuales se encuentran presentes en el producto líquido final a ser consumido.
2. La composición nutritiva, sintética, de la reivindicación 1, en donde, la composición, comprende, así mismo, uno o más de entre:
- d. 0,18 - 0,50 mg/100ml de GM3,
 - e. 0,4 - 0,7 mg/100ml de GM3+GD3 y
 - f. 8,0 - 10,4 mg/100ml de esfingomielina.
- 15
3. La composición nutritiva, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, la composición, comprende, así mismo, uno o una mezcla de los fosfolípidos g. - j.:
- g. 4,7 - 5,9 mg/100ml de fosfatidilcolina,
 - h. 6,3 - 10 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
 - i. 1 - 2 mg/100ml de fosfatidilinositol y
 - j. 0,7 - 1,1 mg/100ml de fosfatidilserina.
- 20
4. La composición nutritiva, sintética, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, la composición, comprende, de una forma adicional:
- k. de 20 a 30 mg/100ml de fosfolípidos.
- 25
5. Una composición nutritiva, sintética, para niños lactantes o para niños pequeños, la cual comprende:
- a. 410 - 580 mg/100ml ácido linoleico,
 - b. 26 - 30 mg/100ml ácido α -linolénico y
 - c. 510 - 680 mg/100ml del total de ácidos grasos poliinsaturados.
- 30
- 35 en donde, la composición, se encuentra especialmente adaptada para las necesidades nutritivas de una niña (hembra) lactante o de una niña (hembra) pequeña, y en donde, la cantidades de la totalidad de los nutrientes, reflejan la cantidad de los nutrientes los cuales se encuentran presentes en el producto líquido final, a ser consumido.
- 40
6. La composición nutritiva, sintética, de la reivindicación 5, en donde, la composición, comprende, así mismo, uno o más de entre:
- d. 0,22 - 0,40 mg/100ml de GM3,
 - e. 0,4 - 0,6 mg/100ml de GM3+GD3 y
 - f. 7 - 9 mg/100ml de esfingomielina.
- 45
7. La composición nutritiva, sintética, de una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde, la composición, comprende, así mismo, uno o una mezcla de los fosfolípidos g. - j.:
- g. 5 - 6,4 mg/100ml de fosfatidilcolina,
 - h. 5,8 - 8 mg/100ml de fosfatidiletanolamina,
 - i. 0,8 - 1,7 mg/100ml de fosfatidilinositol y
 - j. 0,5 - 1 mg/100ml de fosfatidilserina.
- 50
8. La composición nutritiva, sintética, de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde, la composición, comprende:
- k. de 19,5 a 25 mg/100ml de fosfolípidos.
- 55
9. Un conjunto de composiciones nutritivas, sintéticas, para niños lactante y niños pequeños, en donde, la primera composición, es en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y, una segunda composición, es en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde, la primera composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades nutritivas de un niño lactante varón o de un niño pequeño varón, y la segunda composición, se encuentra especialmente adaptada a las necesidades de un niña (hembra) lactante o de una niña (hembra) pequeña.
- 60

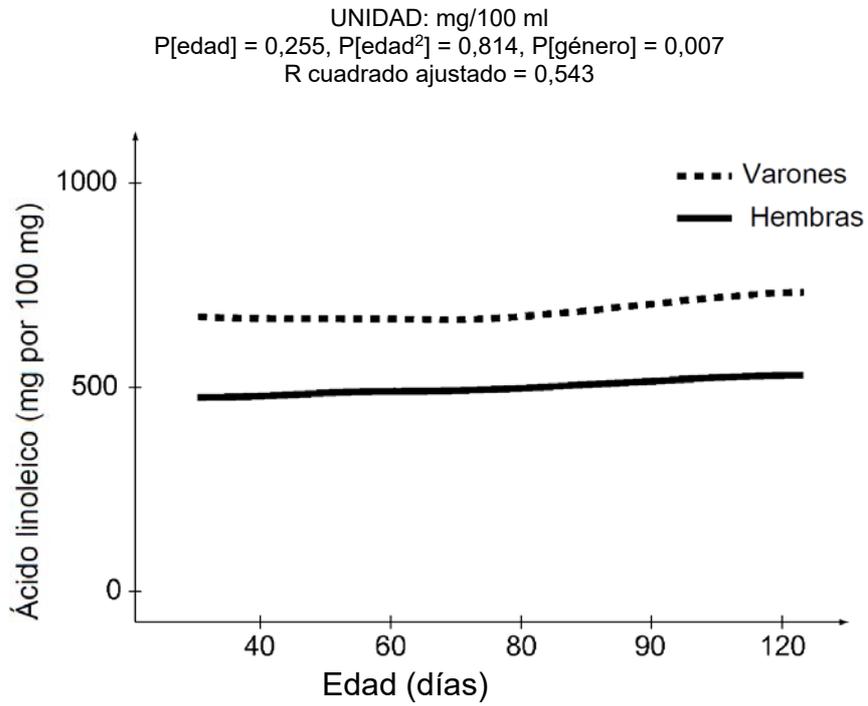


Fig. 1A

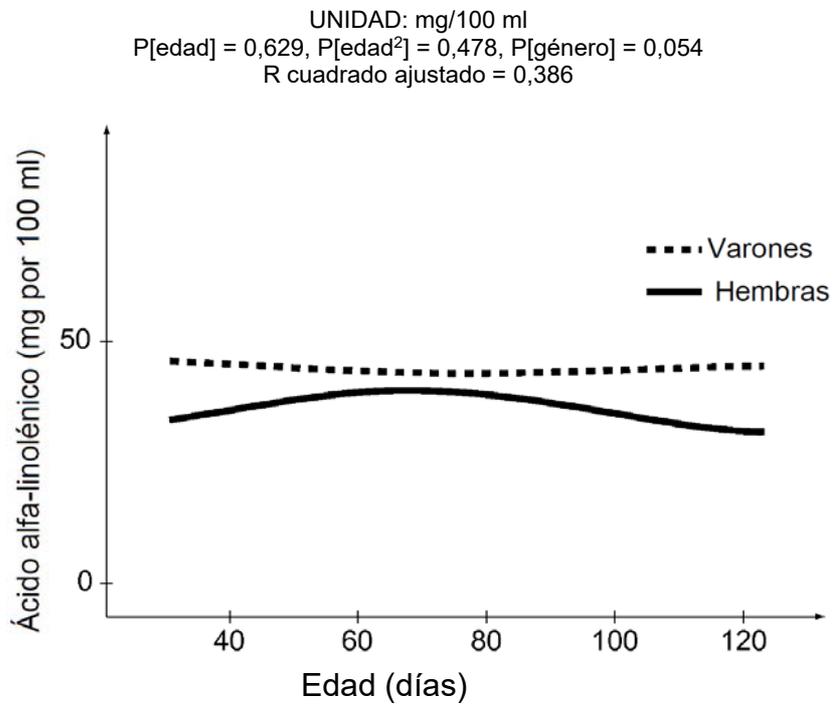


Fig. 1B

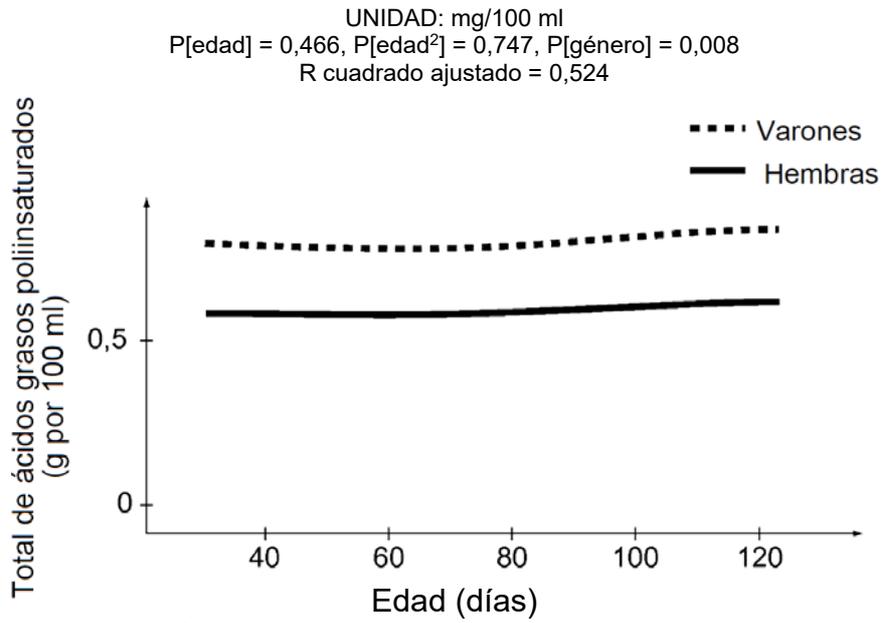


Fig. 1C

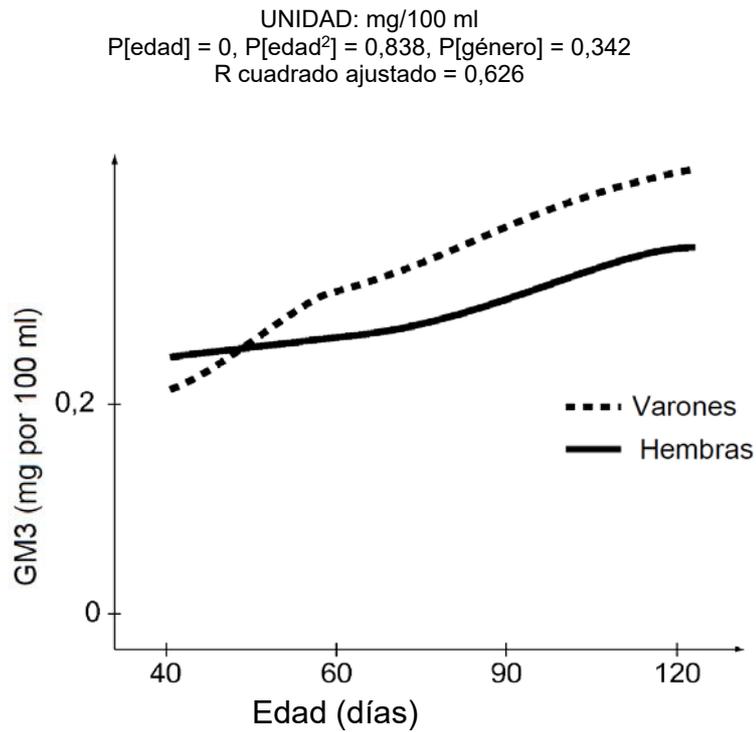


Fig. 2A

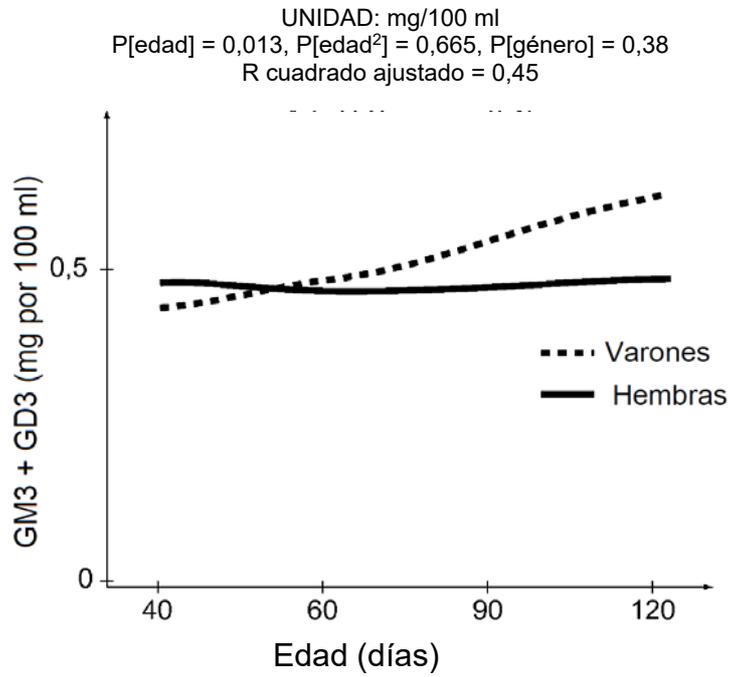


Fig. 2B

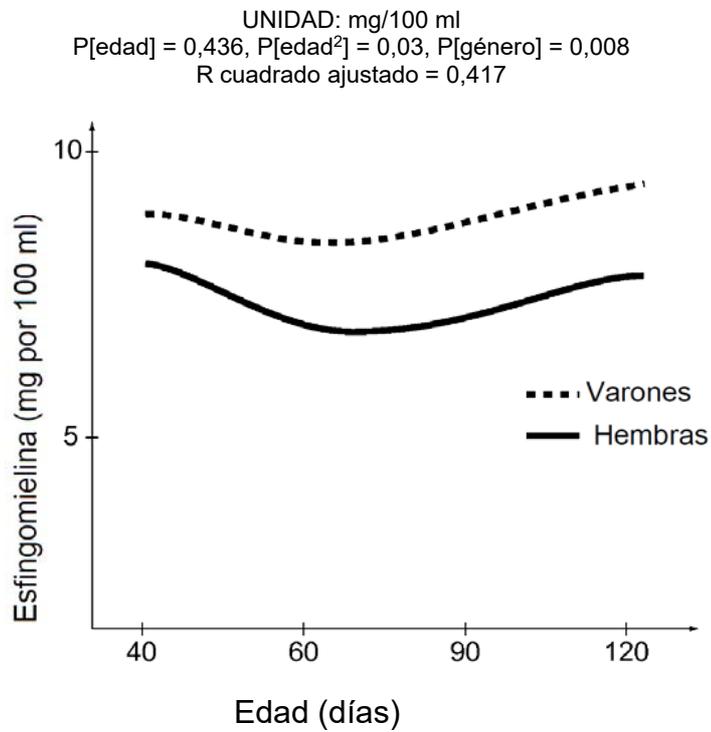


Fig. 2C

UNIDAD: mg/100 ml
P[edad] = 0,007, P[edad²] = 0,006, P[género] = 0,048
R cuadrado ajustado = 0,374

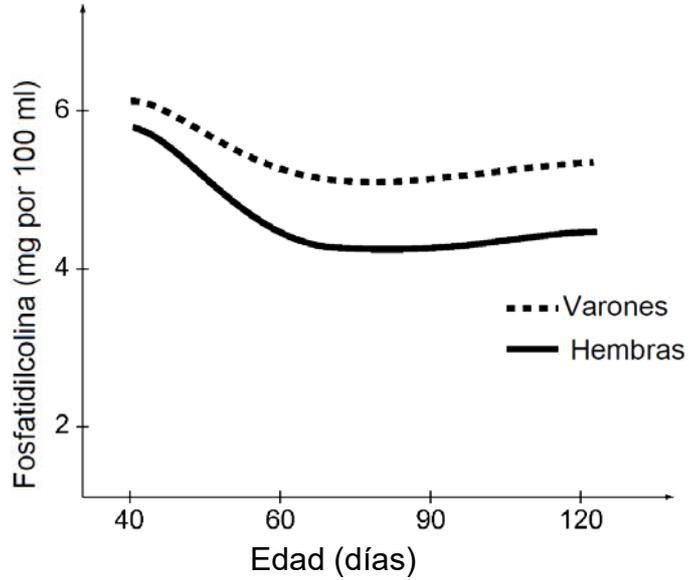


Fig. 3A

UNIDAD: mg/100 ml
P[edad] = 0,005, P[edad²] = 0,052, P[género] = 0,017
R cuadrado ajustado = 0,305
Adj. R-Square = 0,305

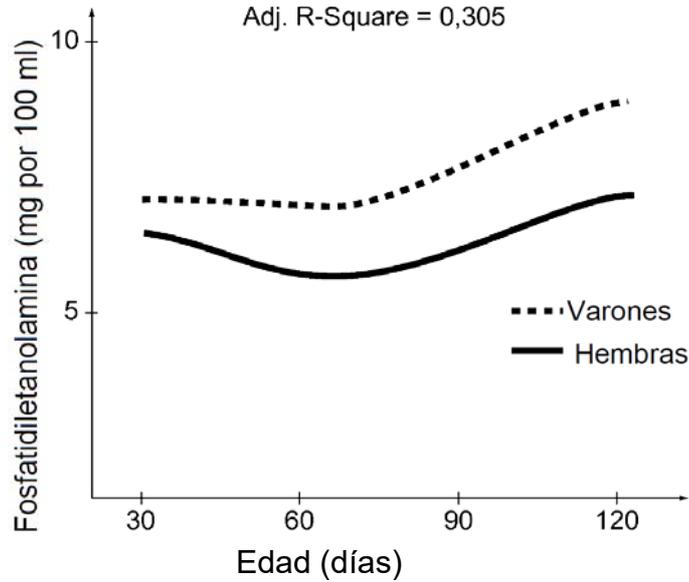


Fig. 3B

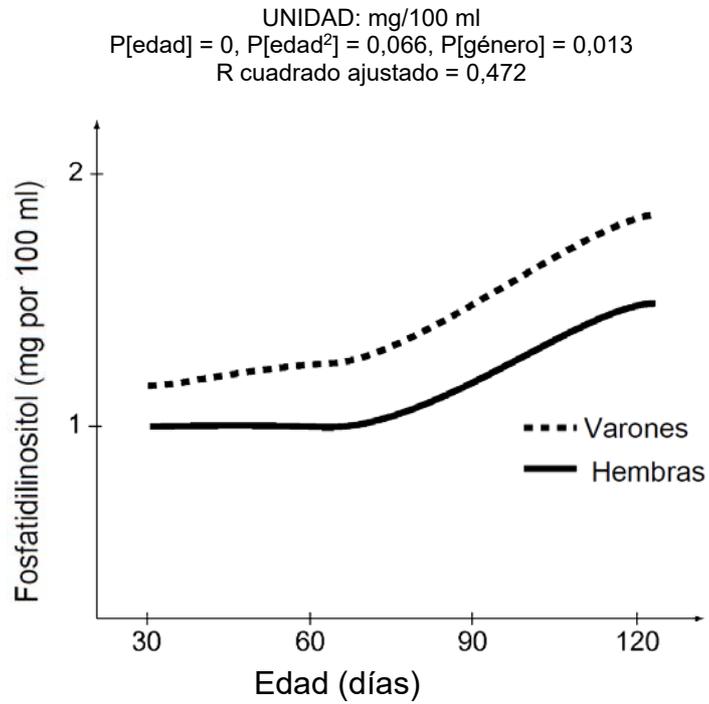


Fig. 3C

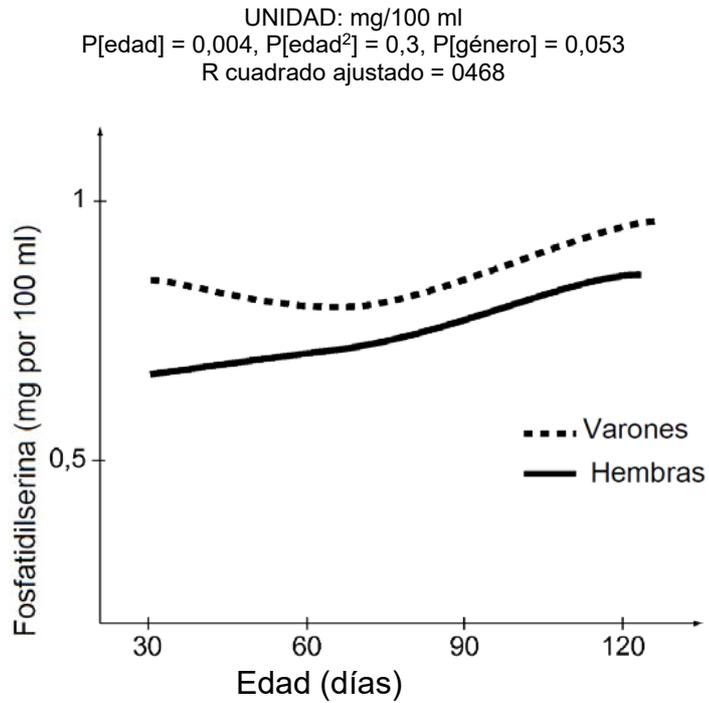


Fig. 3D

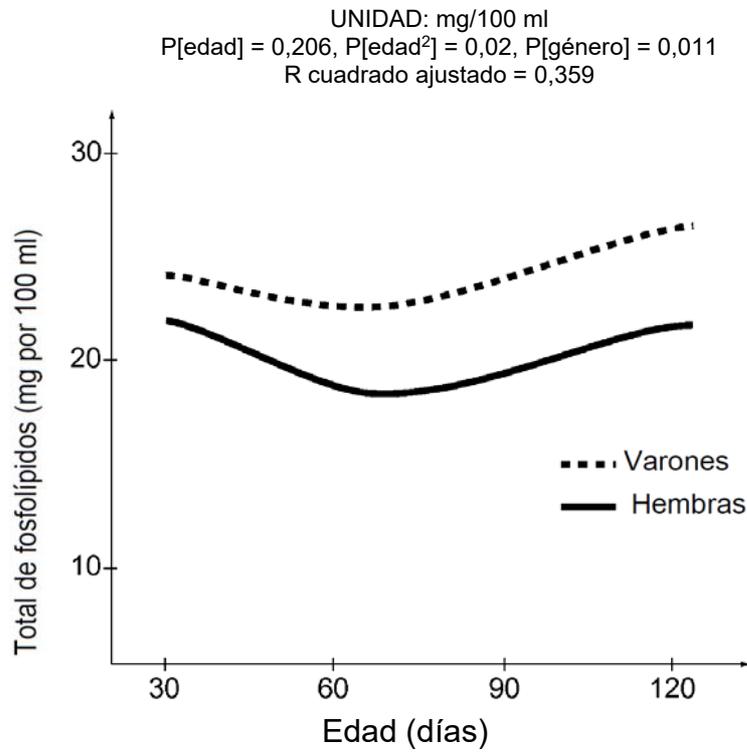


Fig. 3E