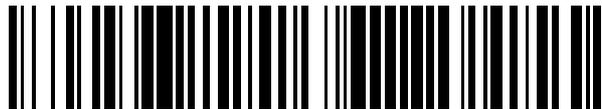


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 757**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23C 9/20** (2006.01)

**A23L 33/17** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2013 PCT/EP2013/075050**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2013 E 13805304 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3082463**

54 Título: **Uso de composiciones nutritivas que tienen un reducido contenido de proteínas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.11.2019**

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

72 Inventor/es:  
**EGLI, DELPHINE;**  
**HASCHKE, FERDINAND;**  
**HUBER-HAAG, KARL-JOSEF;**  
**STEENHOUT, PHILIPPE y**  
**TAN, SZE**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 729 757 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**

Uso de composiciones nutritivas que tienen un reducido contenido de proteínas

**5 Sector técnico de la invención**

La presente invención, la cual se define mediante las reivindicaciones, se refiere al uso de una composición nutritiva sintética, con un contenido de proteínas inferior a 1,8 g /100 Kcal, y una densidad energética de 600 a 680 Kcal /litro, para la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso. De una forma particular, la presente invención, se refiere al uso de dicha composición nutritiva, para reducir el riesgo de un niño pequeño lactante, alimentado con dicha composición nutritiva, de desarrollar un síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, más adelante, durante el transcurso de su vida. De una forma adicional, la presente invención, se refiere al uso de una composición nutritiva, para obtener un perfil hormonal, más cercano al de los niños pequeños lactantes alimentados mediante lactancia natural (materna), con objeto de reducir la carga proteica en los órganos no maduros, en el niño pequeño lactante, y para fomentar la tasa de crecimiento del niño pequeño lactante, el cual se aproxime a la tasa de crecimiento de un niño pequeño lactante alimentado mediante lactancia natural, de la misma edad.

**20 Antecedentes de la invención**

La leche materna, se recomienda para todos los niños pequeños lactantes con una edad de hasta 4 - 6 meses. Pero, sin embargo, en algunos casos, la lactancia natural o materna, es inadecuada o infructuosa, o desaconsejable, por razones médicas, o porque la madre elige no amamantar, en absoluto, o durante un periodo de tiempo de no más de unas pocas semanas. Las fórmulas para niños pequeños lactantes, se han desarrollado para estas situaciones.

La presencia de obesidad y de sobrepeso en adultos, en niños y en adolescentes, se ha incrementado rápidamente, durante los últimos 30 años, en Los Estados Unidos de América, y globalmente, y ésta continúa creciendo. El sobrepeso y la obesidad, se definen, de una forma clásica, en base a los porcentajes de la grasa corporal, o más recientemente, el índice de masa corporal del BMI (BMI, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a body mass index). El BMI o índice de masa corporal, se define como el factor de relación del peso, en kilogramos, dividido por el cuadrado de la estatura en metros.

A medida que el sobrepeso u obesidad, se convierte en más prevalente, en todos los grupos de edad, el número de mujeres que dan a luz, las cuales tienen sobrepeso u obesidad, también se incrementa.

Se conoce el hecho de que, las mujeres con sobrepeso u obesidad, las cuales quedan embarazadas, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional. La hiperglicemia materna, puede conducir a los niños pequeños lactantes a tener un tamaño corporal incrementado y una masa grasa incrementada, y tales niños pequeños lactantes, son propensos a desarrollar obesidad o diabetes, más tarde, en su vida, en la etapa de la niñez o de adultos. Un peso incrementante de evidencia científica, sugiere el hecho de que, los niños nacidos de estas madres, tienen un riesgo mayor de tener sobrepeso o de ser obesos, más tarde, en su vida, que los niños nacidos de madres las cuales no sean obesas.

No obstante, la obesidad y el sobrepeso, en la niñez, parece ser más y más común, hoy en día, incluso a pesar de que, ni la madre ni el padre del niño, sean obesos. El sobrepeso y la obesidad, en la niñez, afectan, en la actualidad, a 18 millones de niños, de una edad inferior a los 5 años, en el mundo entero. Por lo menos un porcentaje del 30 % de los niños y de los adolescentes, en los Estados Unidos de América, y un porcentaje comprendido entre un 10 % y un 30 % de los niños europeos, tienen sobrepeso o son obesos.

Es bien conocido el hecho de que, los niños pequeños lactantes alimentados con una fórmula para niños pequeños lactantes, obtienen una ganancia de peso más alta, que la correspondiente a los niños alimentados con leche materna (es decir, de una forma natural, del pecho de su madre). Los niños pequeños lactantes alimentados con fórmulas para niños pequeños lactantes, serán así, de este modo, más propensos a tener sobrepeso o ser obesos, más tarde, durante el transcurso de su vida.

Así, de este modo, existe una necesidad, no atendida, en cuanto a hecho de poder disponer de una composición nutritiva, para la administración a niños pequeños lactantes, nacidos de madres no obesas y sin sobrepeso, para reducir el riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad, diabetes y un síndrome metabólico, más tarde, durante el transcurso de su vida.

De una forma adicional, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de una composición nutritiva, a ser utilizada para alimentar a niños pequeños lactantes, nacidos de madres no obesas y sin sobrepeso, fomentando, dicha composición nutritiva, una tasa de crecimiento del niño pequeño lactante, la cual se aproxime a la tasa de crecimiento de un niño el cual se alimenta mediante leche materna, es decir, que ésta normalice la tasa de crecimiento de un niño pequeño lactante.

De una forma adicional, las fórmulas para niños pequeños lactantes existes hoy en día en el mercado, tiene un alto contenido de proteínas, siendo éste mayor que el contenido de proteínas existente en la leche materna. Unos altos contenidos de proteínas, pueden provocar daño en los órganos no maduros, en un niño pequeño lactante. Así, de este modo, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de una fórmula para niños pequeños lactantes, la cual pueda reducir la carga proteica en los órganos no maduros, en el niño pequeño lactante.

Un reducido contenido proteico, en una fórmula para niños pequeños lactantes, asociado con un peso más bajo, hasta una edad de 2 años (ensayo clínico aleatorio), se reporta en Am. J. Clin. Nutr., vol. 89, n° 6, 22 de Abril del 2009, páginas 1836 - 1845 (XP55082812, ISSN: 0002-9165, Dol:10.3945/ajcn.2008.27091). El documento de patente internacional WO 2013 057233 A1 (C. Mace et al, asignada a Nestec SA), describe el uso de micelas de proteínas de suero lácteo, para niños pequeños lactantes, los cuales se encuentren en riesgo de desarrollar obesidad o diabetes. El documento de patente estadounidense US 2011 / 0195144 (Haschke et al, asignado a Nestec SA), describe un sistema de nutrición personalizado para la edad, para niños pequeños lactantes, con un contenido particular de proteínas.

### Resumen de la invención

Así, de este modo, un objeto de la presente invención, el cual se define mediante las reivindicaciones, se refiere a composiciones nutritivas para la administración a un niño pequeño lactante, en donde, dichas composiciones nutritivas, pueden reducir el riesgo de un niño pequeño lactante, de desarrollar un síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, más adelante, durante el transcurso de la vida de dicho niño pequeño lactante, y que éste pueda normalizar la tasa de crecimiento del niño pequeño lactante en cuestión, y reducir la carga proteica en los órganos no maduros.

Es un objeto adicional de la presente invención, el uso de una composición nutritiva, para alimentar a niños pequeños lactantes, con objeto de obtener un perfil hormonal el cual se encuentre más cercano al de los niños pequeños lactantes alimentados de una forma natural, mediante leche materna.

De una forma particular, es un objeto de la presente invención, el proporcionar una composición nutritiva para su uso en la administración a niños pequeños lactantes, la cual resuelva los anteriormente mencionados problemas con las conocidas composiciones nutritivas para niños pequeños lactantes, tales como las consistentes en las fórmulas para niños pequeños lactantes, ya que, las fórmulas para niños pequeños lactantes conocidas, tienen un alto contenido de proteínas y contenido de energía, el cual fomenta una tasa de crecimiento más alta que la de los niños alimentados con leche materna, un mayor riesgo de obtener obesidad, más adelante, durante el transcurso de su vida, y el daño de órganos no maduros.

Mientras que, la obesidad, en la infancia y en la adolescencia, se está incrementando, hasta el punto en donde, ésta empieza a ser una seria preocupación para los profesionales de la salud, existen no obstante muchos factores que contribuyen a la aparición de la obesidad, incluyendo a los factores nutritivos, medioambientales y hereditarios. Se reconoce el hecho de que, la probabilidad de desarrollar un producto nutritivo, el cual sea efectivo en la reducción de este riesgo de desarrollar obesidad, en la población de niños pequeños lactantes, es altamente remota. Sin embargo, no obstante, sin pretender ligarlo a ninguna teoría, los inventores de la presente invención, creen que, es posible reducir el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, procediendo a alimentar al niño pequeño lactante con una composición nutritiva en concordancia con la presente invención.

A modo de investigación, en la composición de la leche humana, continúa prestándose una atención incrementante en cuanto a la extensión mediante la cual la composición cambia con el tiempo de la lactancia. Estos cambios, son particularmente pronunciados en cuanto a lo referente a la calidad y la cantidad de proteínas. La proteína dietética, proporciona los aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de las proteínas y el crecimiento. Las composiciones nutritivas, a ser proporcionadas a los niños pequeños lactantes, se basan, de una forma usual, en leche de vaca, pero el perfil de aminoácidos de la leche de vaca, es notablemente diferente del de la leche materna humana, la cual, de una forma adicional, tiene la más baja concentración de proteínas, que se encuentra en cualquier leche de mamíferos. En el pasado, con objeto de suministrar una cantidad suficiente de aminoácidos esenciales, las fórmulas para niños pequeños lactantes basadas en leche de vaca, debían tener un contenido de proteínas significativamente mayor que el de la leche humana. Más recientemente, se ha comprendido el hecho de que, la cantidad total de proteínas, puede reducirse, mientras que, ésta, cumpla todavía con los mínimos requerimientos para los aminoácidos esenciales, mediante una juiciosa selección de fuentes de proteínas suplementadas, en caso necesario, mediante pequeñas cantidades de aminoácidos libres.

Sin embargo, esta línea de desarrollo, no tiene en cuenta las propiedades fisiológicas de proteínas particulares, ni la evolución del contenido de proteínas de la leche humana, durante el transcurso del tiempo. La leche humana, se considera, generalmente, como siendo predominante en suero lácteo, y así, de este modo, se ha desarrollado una gama de fórmulas "adaptadas al suero lácteo", en base a ello. Sin embargo, no obstante, esto omite tener en cuenta el hecho de que, el factor de relación de la caseína con respecto al suero lácteo (caseína : suero lácteo), de la leche humana, varía con el tiempo, desde una un factor de relación de 20 : 80, en los primeros días de la lactancia, a un factor de relación de 50 : 50, después de cinco a seis meses después de la lactancia. De una forma adicional, el

contenido de proteína de la leche humana, es del mismo modo no constante, a través del tiempo, y éste puede variar entre 1,8 g /kcal y 1,3 g /kcal, en dependencia de la duración de la lactancia.

5 Anteriormente, se había establecido una conexión entre el contenido de proteínas y una fórmula para niños pequeños lactantes, los cuales tenían un alto riesgo de desarrollar obesidad, más tarde, durante el transcurso de su vida, debido al hecho de que, éstos nacían de madres las cuales eran obesas, antes de estar embarazadas. Se demostró el hecho de que, procediendo a disminuir el contenido de proteínas, en las fórmulas para niños pequeños lactantes, disminuía el nivel de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico, del tipo 1 – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a insulin-like growth factor 1] -), en niños pequeños lactantes con madres obesas. No se esperaba el hecho, por parte de nadie, de que este tipo de efecto, pudiera también verse para niños pequeños lactantes, nacidos de madres no obesas, y sin sobrepeso, es decir, de madres con un peso por debajo del apropiado, o con un peso normal.

15 Sin embargo, los inventores de la presente invención, han encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, cuando se procede a alimentar a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, con una composición nutritiva que comprenda una cantidad controlada de proteínas, es decir, con menos de 1,8 g /100 kcal, de proteínas, pero, no obstante, suministrando unas cantidades suficientes de otros nutrientes, los cuales sean esenciales para el crecimiento y el desarrollo, decrecerá el nivel de IGF-1, en el niño pequeño lactante. Mediante ello, se proporciona un perfil hormonal más cercano al de los niños pequeños lactantes alimentados, de una forma natural, con leche materna, y se reduce el riesgo de que el niño pequeño lactante, desarrolle obesidad, más tarde, durante el transcurso de su vida. El niño pequeño lactante, se alimentará, usualmente, con la composición nutritiva en concordancia con la invención, a partir de una edad de 3 meses, puesto que, las necesidades de proteínas, para un niño pequeño lactante, es mayor, inmediatamente después del nacimiento, pero éstas disminuyen, después, con la edad.

25 De una forma adicional, los inventores de la presente invención, han encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, la administración de una composición nutritiva, la cual comprenda una cantidad controlada de proteínas, a saber, menos de 1,8 g /100 kcal de proteínas, pero, no obstante, suministrando unas cantidades suficientes de otros nutrientes, los cuales sean esenciales para el crecimiento y el desarrollo, a un niño lactante nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, fomentará una tasa de crecimiento, en el niño pequeño lactante, la cual se aproxima a la tasa de crecimiento el cual se observa en niños pequeños lactantes alimentados con leche materna humana, en la misma edad. De una forma adicional, procediendo a alimentar a niños pequeños lactantes con una reducida cantidad de proteínas, tal como con menos de 1,8 g /100 kcal, se reduce la carga proteica de los órganos no maduros, del niño pequeño lactante.

35 Así, de este modo, la presente invención, se refiere a una composición nutritiva sintética, la cual comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, y una fuente de hidratos de carbono, en donde, el contenido de proteínas, es de menos de 1,8 g /kcal de proteínas, y en donde, la densidad energética de la composición, es de 600 kcal /litro a 680 kcal/litro, para su uso en la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño pequeño lactante, de tal forma que se reduzca el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, una ganancia de peso incrementada, una deposición incrementada de grasa, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, o diabetes mellitus, posteriormente, durante el transcurso de la vida de dicho niño pequeño lactante.

45 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a dicha composición nutritiva, para su uso en la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño pequeño lactante, de tal forma que se obtenga un perfil hormonal más cercano al de los niños pequeños lactantes alimentados de una forma natural, con leche materna.

50 Todavía otro aspecto de la presente invención, se refiere a dicha composición nutritiva, para su uso en la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño pequeño lactante, de tal forma que se reduzca la carga proteica en los órganos no maduros, en el niño pequeño lactante.

55 Aún otro aspecto de la presente invención, se refiere a dicha composición nutritiva, para su uso en la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño pequeño lactante, de tal forma que se fomente una tasa de crecimiento, en dicho niño pequeño lactante, la cual se aproxime a la de un niño pequeño lactante, de la misma edad, alimentado con leche materna.

60 La presente invención, se describirá, ahora, en mayor detalle.

## **Descripción detallada de la invención**

### Definiciones

65

Previamente a discutir la presente invención, en mayor detalle, se procederá, en primer lugar, a definir los siguientes términos y convenciones:

5 En el contexto de la presente invención, el término "factor de relación", en peso (peso / peso), se refiere al factor de relación entre los pesos de los anteriormente mencionados compuestos. Así, por ejemplo, una mezcla que comprende 60 g de suero lácteo y 40 g de caseína, tendría un factor de relación, en peso, el cual es igual a 60 : 40, el cual es igual a 3 : 2, ó a 1,5 (es decir, 3 dividido entre 2). De una forma similar, una mezcla de 50 g de suero lácteo y de 50 g de caseína, tendría un factor de relación, en peso, del suero lácteo, con respecto a la caseína, de 50 : 50, el cual es igual a 1 : 1, ó a 1 (es decir, 1, dividido entre 1).

10 El término "y / o", el cual se utiliza en contexto de "X y / ó Y", debería interpretarse como "X", ó "Y", ó "X e Y".

A menos de que se defina de otro modo, la totalidad de los términos científicos utilizados aquí, tienen el mismo significado que el usualmente entendido, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica.

15 El término "niño pequeño lactante", en el contexto de la presente invención, significa un niño de una edad por debajo de los 2 años, siendo, el niño pequeño lactante, de una forma preferible, un niño de una edad inferior a los 12 meses.

20 En el contexto de la presente invención, el niño pequeño lactante, puede ser cualquier niño pequeño lactante nacido a término, o prematuro. En una forma de presentación de la invención, el niño pequeño lactante, se selecciona de entre grupo consistente en los niños prematuros o en los niños nacidos a término.

25 La "composición nutritiva", es una composición nutritiva sintética, a saber, no de origen humano (tal como, por ejemplo, no siendo una leche materna). Ésta puede ser una fórmula para niños pequeños lactantes, una fórmula de inicio, una fórmula de cereales, un fortificante, tal como un fortificante de la leche materna, o un suplemento. En una forma particular de presentación, ésta es una fórmula para niños pequeños lactantes.

30 El término "fórmula para niños pequeños lactantes", tal y como éste se utiliza aquí, se refiere a una composición nutritiva la cual está prevista para niños pequeños lactantes, y tal y como ésta se define en el Codex Alimentarius (Codex STAN 72 - 1981) e Infant Specialities (Especialidades para niños pequeños lactantes) (incl. Food for Special Medical Purpose – [Alimentos para propósitos médicos especiales] -), tal y como se define en Codex Alimentarius, (Codex STAN 72 - 1981). Éste se refiere, así mismo, a un producto alimenticio previsto para un uso nutritivo particular, por parte de los niños pequeños lactantes, durante sus primeros años de vida, y que satisface, por sí mismo, los requerimientos nutritivos de esta categoría de personas (Artículo 2(c) de la Directiva de la Comisión Europea 91/321/EEC 2006/141/EC del 22 de Diciembre del 2006, sobre las fórmulas para niños pequeños lactantes y fórmulas de seguimiento para éstos). Las fórmulas para niños pequeños lactantes, pueden abarcar a las fórmulas para niños pequeños lactantes y a las fórmulas de consolidación o las fórmulas de seguimiento. De una forma general, una fórmula de inicio, es para niños pequeños lactantes, desde el nacimiento, como sustituto de la leche materna, y como una fórmula de consolidación o de seguimiento, a partir de 6º mes, en adelante.

45 Las expresiones "más tarde, durante el transcurso de la vida" o "más tarde, durante el transcurso de la vida de dichos niños pequeños lactantes", se refiere, en el contexto de la presente invención, a los efectos medidos en el niño, después de 1 año de vida, tal como después de una edad de 2 años, de una forma preferible, después de una edad de 4 años, tal como después de una edad de 5 años, e incluso de una forma más preferible, después de una edad de 7 años de vida, y como comparación a las observaciones promediadas para sujetos de la misma edad, pero que no tienen las mismas condiciones, debido al hecho de que éstos se alimentan con otra nutrición.

50 El término "tasa normal de crecimiento de un niño pequeño lactante alimentado con leche materna", significa la tasa de crecimiento para niños pequeños lactantes, que se establece en Acta Oaediátrica, Vol. 95, Abril del 2006, Suplemento 450 "WHO Child Growth Standards" – (Patrones estándar sobre el crecimiento de niños, establecidos por la Organización Mundial de la Salud).

55 "Tasa de crecimiento", se refiere al crecimiento, en peso, en altura y en la circunferencia de un niño pequeño lactante.

El término "madre obesa", se refiere a una mujer con un BMI (índice de masa corporal) de por lo menos 30, previamente al establecimiento del embarazo.

60 El término "madre con sobrepeso", se refiere a una mujer con un BMI comprendido entre 25 y menos de 30, previamente al establecimiento del embarazo.

El término "madre con un peso normal", se refiere a una mujer con un BMI comprendido entre 18,5 y menos de 25, previamente al establecimiento del embarazo.

65

El término “madre con un peso inferior al normal”, se refiere a una mujer con un BMI inferior a 18,5, previamente al establecimiento del embarazo. Esta expresión, abarca a las madres con un “peso severamente inferior al normal), es decir, a madres con un BMI de menos de 16,5.

5 El término “madre no obesa”, significa una mujer con un BMI inferior a 30, previamente al establecimiento del embarazo.

10 En la presente invención, el niño pequeño (lactante), se trata de un niño que ha nacido de “una madre no obesa, y sin sobrepeso”. Esto significa el hecho de que, el niño, ha nacido de una madre la cual, ni era obesa ni tenía sobrepeso, previamente al establecimiento del embarazo. Esto significa, por lo tanto, el hecho de que, el niño, ha nacido de una madre que tenía un índice de masa corporal (BMI) inferior a 25, previamente al establecimiento del embarazo. La “madre no obesa y sin sobrepeso”, será, o bien una “madre con un peso normal”, es decir, una madre con un BMI comprendido entre 18,5 y menos de 25, previamente al establecimiento del embarazo, o bien una “madre con un peso inferior al normal”, es decir, una madre la cual tenía un BMI inferior a 18,5, previamente al establecimiento del embarazo.

El BMI, se refiere al índice de masa corporal y ésta es una medida para el peso. El BMI, se define como el factor de relación del peso, en kilogramos, dividido por el cuadrado de la estatura, en metros.

20 Un niño nacido de una madre obesa, o de una madre con sobrepeso, tendrá unas condiciones fisiológicas diferentes, que las de un niño nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso. La razón para ello, reside en el hecho de que, la obesidad materna, provocará el que, el feto, se desarrolle en un entorno medioambiental insulínogénico. Esto, provoca una ganancia de peso gestacional, una elevada adiposidad, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, en los niños nacidos de una madre obesa. Así, de este modo, los niños nacidos de madres obesas, tendrán un riesgo incrementado de tener obesidad en la infancia, y subsiguientes enfermedades en la edad adulta, tal como la diabetes. Los niños nacidos de madres con sobrepeso, pueden tener algunos de los síntomas los cuales se han descrito anteriormente, arriba (pero en un menor grado). Un niño nacido de una madre no obesa, o de una madre sin sobrepeso, no tendrá los síntomas los cuales se han descrito anteriormente, arriba. Los niños nacidos de madres con un peso normal, y de madres con un peso inferior al normal, no tienen ninguno de los síntomas anteriormente descritos, arriba, puestos que, su desarrollo gestacional, no ha estado en un entorno medioambiental insulínogénico incrementado.

35 El término “contenido de proteínas”, se refiere al contenido total de material proteínáceo, incluyendo a los aminoácidos libres (en el caso en el que éstos se encuentren presentes).

Todos los porcentajes y proporciones o factores de relación, son en peso, a menos de que se especifique de otro modo.

40 El término “perfil hormonal”, se refiere, en el contexto, al contenido de hormonas que se encuentra presente en la sangre de un niño pequeño lactante, tal como, por ejemplo, las cantidades de IGF-1, medidas en la sangre de un niño pequeño lactante.

45 El término “IGF-1”, se refiere al factor de crecimiento insulínico, del tipo 1 - [IGF-1, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a insulin-like growth factor 1].

Las expresiones “órganos no maduros”, “órganos no-maduros”, y “órganos inmaduros”, pueden utilizarse de una forma intercambiable.

Densidad energética:

50 La densidad energética de una composición nutritiva en concordancia con la presente invención, se especifica como siendo el número de kilocalorías por litro (Kcal /l). De una forma adicional, la densidad energética, se refiere, en el contexto de los productos en polvo, al producto, después de la reconstitución, en concordancia con las directrices proporcionadas con el producto.

55 El término “densidad energética”, puede también denominarse “densidad calórica”. Los términos, pueden utilizarse de una forma intercambiable.

60 La densidad energética de la composición nutritiva en concordancia con la presente invención, es de 600 Kcal/l a 680 kcal/l, tal como de 620 a 650 kcal/l, tal como de 620 a 650 kcal/l, siendo ésta, de una forma particular de 620 kcal/l, ó particularmente, de 640 kcal/l. En algunas formas de presentación, la densidad energética, puede también ser de 650 a 680 kcal/l, de una forma particular, de 670 kcal/l.

65

Proteínas:

5 En el contexto de la presente invención, el término “proteína”, se refiere a ambas proteínas derivadas de una fuente de proteínas, a péptidos y a aminoácidos libres, en general. De una forma adicional, el término “proteína”, se refiere a una o a más proteínas.

La composición nutritiva de la presente invención, tiene un contenido de proteínas de menos de 1,8 g /100 kcal.

10 En una forma de presentación de la invención, el contenido de proteínas, es de un valor situado entre 1,4 g /100 kcal y 1,75 g /100 kcal, tal como entre 1,4 y 1,7 g /100 kcal, entre 1,5 y 1,7 g /100 kcal, o entre 1,5 y 1,65 g /100 kcal, o entre 1,5 y 1,61 g /100 kcal.

15 En una forma particular de presentación, el contenido de proteínas es 1,69 g /100 kcal. En algunas formas particulares de presentación, el contenido de proteínas es de un valor situado entre 1,6 y 1,75 g /100 kcal, tal como entre 1,6 y 1,75 g /100 kcal, o entre 1,61 y 1,69 g /100 kcal.

20 La constitución detallada de la fuente de proteínas, no se considera como siendo crítica para la presente invención, siempre y cuando que, los requerimientos mínimos o el contenido de los aminoácidos esenciales, se cumplan, y que se asegure un crecimiento satisfactorio. Sin embargo, no obstante, en una forma particular de presentación de la invención, las fuentes de proteína, se basan en las proteínas de la leche de vaca, tales como las consistentes en el suero lácteo, la caseína, y mezclas de entre éstas. De una forma adicional, pueden utilizarse fuentes de proteínas basadas en soja. En una forma de presentación de la presente invención, la proteína, se selecciona de entre el grupo de las proteínas lácteas, las proteínas animales, las proteínas vegetales, las proteínas de cereales, los aminoácidos esenciales, o combinaciones de entre éstas. Las proteínas lácteas, incluyen, de una forma ventajosa, a la caseína y / o la proteína de suero lácteo.

25 En una forma de presentación de la invención, la fuente de proteínas, comprende un porcentaje de por lo menos un 20 % de caseína, tal como, por lo menos un 25 % de caseína, tal como, por ejemplo, por lo menos un 30 % de caseína, o por lo menos un 35 % de caseína, tal como por lo menos un 40 % de caseína.

30 En una forma de presentación de la invención, la fuente de proteínas, comprende un porcentaje de por lo menos un 20 % de suero lácteo, tal como por lo menos un 30 % de suero lácteo, tal como por lo menos un 40 % de suero lácteo, o por lo menos un 50 % de suero lácteo, tal como por lo menos un 55 % de suero lácteo, de una forma particular, por lo menos un 60 % de suero lácteo.

35 En otra forma de presentación de la invención, la proteína, está formada por mezclas de caseína y de proteínas de suero lácteo. El factor de relación de la caseína con respecto al suero lácteo, se encuentra comprendido dentro de un rango que va desde 0 : 100 hasta 50 : 50, tal como desde 30 : 70 hasta 70 : 30, tal como desde 40 : 60 hasta 60 : 40, de una forma particular, desde 45 : 55 hasta 40 : 60 y, siendo éste, de una forma ventajosa, de 40 : 60.

40 En una forma particular de presentación, no hay caseína, sino un 100 % de suero lácteo.

45 La(s) proteína(s), en la fuente de proteínas, puede ser intacta, o parcialmente hidrolizada, o una combinación de proteínas intactas e hidrolizadas.

En una forma de presentación de la invención, la(s) proteína(s), en la fuente de proteínas, es (son) hidrolizada(s).

En otra forma de presentación de la invención, la(s) proteína(s), en la fuente de proteínas, es (son) intacta(s).

50 El término “intacta”, (o intactas), significa, en el contexto de la presente invención, proteínas en donde, la estructura molecular de la(s) proteína(s), no se encuentra modificada, en concordancia con el significado convencional de las proteínas intactas. Mediante el término “intacta”, se pretende dar a entender que, la mayor parte de las proteínas, son intactas, es decir que, la estructura molecular, no se encuentra modificada, por ejemplo un porcentaje del 80 % de las proteínas, no se encuentran modificadas, tal como, por lo menos un 85 % de las proteínas, no se encuentran modificadas, tal como, por ejemplo, por lo menos un 90 % de las proteínas, no se encuentran modificados, o por lo menos un 95 % de las proteínas, no se encuentran modificadas, tal como, por lo menos un 98 % de las proteínas, no se encuentran modificadas. En una forma particular de presentación, el 100 % de las proteínas, no se encuentran modificadas.

60 El término “hidrolizada”, significa, en el contexto de la presente invención, una proteína, la cual ha sido hidrolizada, o que se ha descompuesto en sus componentes péptidos o aminoácidos.

65 Las proteínas, pueden ser, o bien totalmente hidrolizadas, o bien parcialmente hidrolizadas. En una forma de presentación de la invención por lo menos un 70 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas, de una forma preferible, por lo menos un 80 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas, tal como, por lo menos un 85 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas, de una forma incluso más preferible, por lo menos un 90 % de las proteínas,

se encuentran hidrolizadas, tal como, por lo menos un 95 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas, de una forma particular, por lo menos un 98 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas. En una forma particular de presentación, el 100 % de las proteínas, se encuentran hidrolizadas.

5 La hidrólisis de las proteínas, puede conseguirse mediante varios medios, tal como, por ejemplo, mediante una ebullición prolongada en un ácido fuerte, o en una base fuerte, o mediante la utilización de una enzima, tal como la enzima proteasa pancreática, para estimular el proceso hidrolítico de origen natural.

10 La(s) proteína(s) en concordancia con la presente invención, puede(n) también derivarse de aminoácidos libres, o de una combinación de aminoácidos y una fuente de proteínas, tal como el suero lácteo y la caseína. En algunos casos, podría ser necesario el suplementar una fuente de proteínas, con aminoácidos libres, si es necesario el cumplir con un mínimo de requerimientos para el contenido de aminoácidos esenciales. Estos requerimientos, se publican, por ejemplo, en la directriz de la CE, 91/321/EEC.

15 Tal y como se ha señalado anteriormente, arriba, la fuente de proteínas, puede ser una mezcla de caseína y de proteínas de suero lácteo.

20 Las proteínas de suero lácteo, puede ser un aislamiento de proteínas de suero lácteo, suero lácteo ácido, suero lácteo dulce, o suero lácteo dulce, del cual se ha eliminado el glicomacropéptido de la caseína (suero lácteo dulce, modificado). Sin embargo, de una forma preferible, la proteína de suero lácteo, es suero lácteo modificado. El suero lácteo dulce, es un producto secundario de la fabricación del queso, fácilmente disponible en el mercado, y éste se utiliza, de una forma frecuente, en la fabricación de composiciones nutritivas, basadas en la leche de vaca. No obstante, el suero lácteo dulce, incluye un componente, el cual, de una forma no deseable, es rico en treonina y pobre en triptófano, denominado caseino-glicomacropéptido (glicomacropéptido de la caseína) (cGMP). La  
25 eliminación del cGMP, del suero lácteo dulce, tiene como resultado una proteína con un contenido de treonina más cercano al de la leche humana. Un proceso para eliminar el cGMP del suero lácteo dulce, es el que se describe en el documento de patente europea EP 880 902.

30 Si se utiliza el suero lácteo dulce, modificado, como la proteína de suero lácteo, en una mezcla de un 60 % de suero lácteo y de un 40 % de caseína, entonces, la fuente de proteínas, se suplementa, de una forma ventajosa, con triptófano libre, isoleucina, histidina, y fenilalanina, en unos porcentajes de hasta un 0,34 % para el triptófano, de un 0,92 % para la isoleucina, de un 0,19 % para la histidina, y de un 2,2 % para la fenilamina (en cada caso, como porcentaje en peso del contenido total de proteínas). Si se utiliza suero intacto, como la proteína de suero lácteo, en una mezcla de un 60 % de suero lácteo y de un 40 % de caseína, entonces, la fuente de proteínas, se suplementa,  
35 de una forma ventajosa, con triptófano libre, leucina, histidina, y fenilalanina, en unos porcentajes de hasta un 0,5 % para el triptófano, de un 0,73 % para la leucina, de un 0,3 % para la histidina, y de un 2,5 % para la fenilamina (en cada caso, como porcentaje en peso del contenido total de proteínas).

40 En una forma de presentación de la presente invención, la proteína de suero lácteo, es suero lácteo dulce, del cual se ha eliminado el caseino-glicomacropéptido, y la composición, incluye, de una forma adicional, fenilalanina libre, en un porcentaje de hasta un 2,2 %, isoleucina libre, en un porcentaje de hasta un 0,92 %, triptófano libre, en un porcentaje de hasta un 0,34 %, e histidina libre, en un porcentaje de hasta un 0,19 %, en cada uno, como porcentaje en peso del contenido total de proteínas. La proteína de suero lácteo dulce, anteriormente descrita, arriba, tiene un buen perfil de aminoácidos, el cual se encuentra cercano de forma posible, al perfil de aminoácidos de la leche  
45 materna humana.

#### Hidratos de carbono

50 La composición nutritiva de la presente invención, contiene una fuente de hidratos de carbono. La fuente de hidratos de carbono preferida, es la lactosa, si bien, no obstante, pueden también añadirse otros hidratos de carbono, tales como la sacarosa, la maltodextrina y / o el almidón. De una forma ventajosa, el contenido de hidratos de carbono, en la composición nutritiva, se encuentra dentro de unos márgenes comprendidos entre 9 y 14 g /100 kcal.

55 En una forma de presentación de la invención, la fuente de hidratos de carbono, es la lactosa.

#### Lípidos:

60 La composición nutritiva de la presente invención, contiene, así mismo, una fuente de lípidos. La fuente de lípidos, puede ser cualquier fuente de lípidos o de grasa, la cual sea apropiada para su uso en las composiciones nutritivas a ser suministradas a los niños lactantes. De una forma preferible, las fuentes de grasa, incluyen al aceite de coco, al aceite de colza erúcido (aceite de cáñola), a la lecitina de soja, al aceite de palma y / o al aceite de girasol. Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, el ácido linoleico y el ácido  $\alpha$ -linolénico, pueden también añadirse, como pequeñas cantidades de aceites, los cuales contengan altas cantidades de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, el ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico, tales como, por ejemplo, los aceites de pescado, o  
65 los aceites unicelulares. En total, el contenido de lípidos, puede encontrarse comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 4,4 g /100 kcal y los 6 g /100 kcal.

En una forma de presentación de la presente invención, el factor de relación del ácido linoleico (C18:2n-6) con respecto al ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3n-3), es de un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 5 : 1 hasta 15 : 1, de una forma ventajosa, entre 7 : 1 y 15 : 1, tal como de 8 : 1.

En otra forma de presentación de la presente invención, el factor de relación del ácido araquidónico (C20: 4n-6) con respecto al ácido docosahexaenoico (C22:6n-3), en la fuente de lípidos, es de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 2 : 1 y 1 : 1.

Vitaminas y minerales:

Las composición nutritiva, puede también comprender todas las vitaminas y minerales los cuales se entienden como siendo esenciales en la dieta diaria, en unas cantidades nutricionalmente significativas. Se han establecidos unos requerimientos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Los ejemplos de minerales, de vitaminas y de otros nutrientes, los cuales se encuentran opcionalmente presentes en la composición nutritiva, incluyen a la vitamina A, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B6, la vitamina E, la vitamina K, la vitamina C, la vitamina D, el ácido fólico, el inositol, la niacina, la biotina, el ácido pantoténico, la colina, el calcio, el fósforo, el yodo, el hierro, el magnesio, el cobre, el zinc, el manganeso, el cloro, el potasio, el sodio, el selenio, el cromo, el molibdeno, la taurina, y la L-carnitina. Los minerales, se añaden, usualmente, en forma de sales.

Emulsionantes

En caso necesario, la composición nutritiva, puede contener emulsionantes y estabilizantes, tales como la lecitina, como por ejemplo, la lecitina de soja, monoglicéridos, diglicéridos, o ésteres cítricos de monoglicéridos y diglicéridos, y por el estilo. Éste es especialmente el caso, si la composición se proporciona en forma líquida, y de una forma particular, si el contenido de lípidos, es alto.

Compuestos con un efecto beneficioso.

La composición nutritiva en concordancia con la presente invención, puede comprender, de una forma opcional, otros compuestos, los cuales pueden tener un efecto beneficioso, tales como los probióticos (como las bacterias probióticas), las fibras, la lactoferrina, los nucleótidos, los nucleósicos, y por el estilo, en las cantidades habitualmente encontradas en las composiciones nutritivas, para alimentar a los niños lactantes.

Las cepas de lactobacilos, son los microbios más habitualmente empleados como probióticos. Pero sin embargo, pueden también utilizarse otras cepas de probióticos distintas a los lactobacilos, en la presente composición nutritiva, tal como por ejemplo., Bifidobacterium, y determinadas cepas de fermentos o levaduras.

Los microorganismos probióticos más usualmente utilizados son, principalmente, las bacterias y los fermentos o levaduras, de los siguientes géneros: Lactobacillus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp., Bifidobacterium spp. y Saccharomyces spp.

En algunas formas particulares de presentación, el probiótico, es una cepa bacteriana probiótica. Las bacterias probiótica, son bacterias las cuales tienen un efecto beneficioso en el sistema intestinal de los seres humanos y de otros animales.

En algunas formas específicas de presentación, el probiótico es, de una forma particular, bifidobacterias y / o lactobacilos.

En una forma de presentación de la presente invención, la composición nutritiva, comprende, de una forma adicional, una cepa probiótica, tal como una cepa bacteriana probiótica, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde  $10^6$  hasta  $10^{11}$  ufc /g de la composición (referido a peso en seco).

Un probiótico, es una preparación celular microbiana de componentes de células microbianas, con un efecto beneficioso sobre la salud o el bienestar del huésped. Las cepas bacterianas probióticas apropiadas, incluyen a las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, comercialmente disponible, en el mercado, de procedencia de la firma Valio Oy de Finlandia, con la marca comercial de LGG, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116, *Bifidobacterium lactis* CNCM 1.3446 comercializada, entre otros, parte de la firma Christian Hansen company de Dinamarca, con la marca comercial de Bb12, y *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 comercializada por la firma Morigana Milk Industry Co. Ltd. de Japón, con la marca comercial de BB536. La cantidad de probiótico, en caso de que éste se encuentre presente, varía, del mismo modo, de una forma preferible, en función de la edad del niño lactante.

Puesto que las bacterias probióticas tienen un efecto beneficiosos sobre la flora intestinal, en un ser humano, también en un niño pequeño (lactante), se cree, por parte de los inventores de la presente invención, sin pretender ligarlo a ninguna teoría, el hecho de que, las bacterias probióticas, en una composición nutritiva, en combinación con

una reducida cantidad de proteínas, proporcionan un efecto sinérgico, para reducir el riesgo, de que un niño pequeño (lactante) alimentado con esta composición nutritiva, obtenga obesidad, más tarde, durante el transcurso de su vida. Los probióticos, facilitan una mejor utilización de los nutrientes, al mismo tiempo que éstos producen unos efectos secundarios, los cuales pueden tener un efecto fisiológico en la digestión. El uso de probióticos específicos, facilita una mejor utilización de los nutrientes, al mismo tiempo que mejora la ingesta y proporciona un efecto beneficioso de una dieta la cual tenga un alto contenido de proteínas.

La fórmula para niños pequeños (lactantes), puede contener por lo menos un prebiótico, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde un 0,3 % hasta un 10 %. Un prebiótico, es un ingrediente alimenticio no digerible, el cual afecta, de una forma beneficiosa, al huésped, estimulando, de una forma selectiva, el tamaño y / o la actividad de una o de un limitado número de bacterias, en el colon y, así, de este modo, mejora la salud del huésped. Tales tipos de ingredientes, no son digeribles, en el sentido de que, éstos, no se descomponen ni se absorben en el estómago o en el intestino delgado, y así, de este modo, éstos pasan intactos por el colon, en donde éstos se fermentan de una forma selectiva, mediante las bacterias beneficiosas. Los ejemplos de prebióticos, incluyen a ciertos oligosacáridos, tales como los consistentes en los fructooligosacáridos (FOS) y en los galactooligosacáridos (GOS). Los prebióticos, pueden también ser un oligosacárido de leche bovina (BMO – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a bovine's milk oligosaccharide] -) y / o un oligosacárido de la leche humana (HMO – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a human milk oligosaccharide] -), tales como los oligosacáridos N-acetilados, los oligosacáridos sialilados, los oligosacáridos fucosilados, y cualesquiera mezclas de entre éstos. Puede utilizarse una combinación de prebióticos, tal como la consistente en un 90 % de GOS con un 10 % de fructooligosacáridos de cadena corta, tal como el producto comercializado en el mercado, con la marca comercial de Raftilose® , o inulina al 10 %, tal como el producto el cual se comercializa en el mercado con la marca comercial de Raftiline®.

Un prebiótico particularmente preferido, es una mezcla de galactooligosacárido(s), oligosacárido(s) N-acetilado(s), y oligosacárido(s) sialilado(s), en la cual, el (los) oligosacárido(s) acetilado(s), represente(n) del 0,5 % al 4,0 % de la mezcla de oligosacáridos, el (los) galactooligosacárido(s), represente(n) del 92,0 % al 98,5 % de la mezcla de oligosacáridos, y el (los) oligosacárido(s) sialilado(s), represente(n) de un 1,0 % a un 4,0 % de la mezcla de oligosacáridos. A esta mezcla, se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como "CMOS-COS". De una forma ventajosa, una composición para su uso en concordancia con la invención, contiene de un 2,5 % a un 15,0 %, en peso, de GMOS-GOS, en base a materia seca, con la condición de que, la composición, comprenda por lo menos un 0,02 %, en peso, de un oligosacárido N-acetilado, por lo menos un 2,0 %, en peso, de un galactooligosacárido, y por lo menos un 0,04 %, en peso, de un oligosacárido sialilado.

Los documentos de patente internacional WO 2006 087391 y WO 2012 160080, proporcionan algunos ejemplos de CMOS-GOS.

#### Usos de la composición nutritiva:

La presente invención, está dirigida a una composición nutritiva, la cual comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, y una fuente de hidratos de carbono, en donde, el contenido de proteínas, es de menos de 1,8 g /100 kcal, y en donde, la densidad energética de la composición, es de un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 600 kcal /litro, hasta 680 Kcal /litro, para su uso en la administración a un niño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de la vida del niño, de tal forma que se reduzca el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, una ganancia de peso incrementada, una deposición de grasa incrementada, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, o diabetes mellitus, más tarde, durante el transcurso de su vida.

En la presente invención, los niños, han nacido de madres las cuales tenían un índice masa corporal (BMI) inferior a 25.

La presente invención, también se refiere, así mismo, a la citada composición nutritiva para su uso en la administración, a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño, de tal forma que se obtenga un perfil hormonal más cercano al de los niños lactantes alimentados con leche materna.

Mediante el término "obtener un perfil hormonal", se pretende dar a entender el "obtener un contenido de hormonas". Las hormonas, se refieren, de una forma especial, al IGF-1.

Mediante el término "más cercano a", en la expresión "más cercano al de los niños lactantes alimentados con leche materna", se pretende dar a entender el hecho de que, el perfil hormonal, se encuentra más cercano a de los niños alimentados con leche materna, si se compara con el perfil hormonal de los niños alimentados con una fórmula para niños pequeños lactantes, la cual tenga un contenido de proteínas por encima de 1,8 g /100 kcal, tal como, por ejemplo, por encima de 2,0 g /100 kcal, tal como de 2,1 g /100 kcal. Mediante el término "más cercano a", no se pretende dar a entender el hecho de que el perfil de los niños lactantes alimentados con una composición nutritiva la cual comprenda menos de 1,8 g /100 kcal, de proteínas, iguale al perfil hormonal de niños lactantes alimentados con

leche materna, sino que, simplemente, se pretende dar a entender el hecho de que, el perfil hormonal, se encuentra más cercano al de los niños lactantes alimentados con leche materna, que el perfil de los niños lactantes alimentados con una fórmula estándar para niños lactantes (nivel de proteínas, por encima de 1,8 g /100 kcal).

5 Una forma particular de presentación de la presente invención, se refiere a la citada composición nutritiva, para su uso en la administración, a un niño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño, de tal forma que se obtenga un nivel de IGF-1, en el niño, el cual sea más cercano al de los niños lactantes alimentados con leche materna, que el nivel de IGF en niños lactantes los cuales se alimenten con una composición nutritiva la cual comprenda proteína, en una cantidad por encima de 1,8 g /100 kcal.

10 De una forma adicional, un nivel reducido de IGF-1, en niños lactantes alimentados con una composición nutritiva, la cual comprenda menos de 1,8 g /100 kcal, induciría un perfil hormonal, en el niño, más cercano al de un niño lactante alimentado de una forma natural, con leche materna.

15 La presente invención, también se refiere, así mismo, a la citada composición nutritiva, para su uso en la administración, a un niño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño, de tal forma que se reduzca la carga proteica sobre los órganos no maduros, en el niño.

20 Mediante el término "reducir la carga proteica", se pretende dar a entender reducir la cantidad de proteínas la cuales pudieran causar un daño a los órganos no maduros, en un niño pequeño lactante, y reducir el alto nivel de carga de proteínas que se pudiera causar.

25 Son particularmente los niños prematuros, los niños con bajo peso, y los niños pequeños para su edad gestacional, los que pueden tener problemas que causen daños, mediante la carga proteica en los órganos maduros, y así por lo tanto el niño es, en una forma de presentación particularmente ventajosa, un niño prematuro, un niño con poco peso, o un niño pequeño para su edad gestacional.

30 La presente invención, también se refiere a la citada composición nutritiva para su uso en la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño, de tal forma que se fomente la tasa de crecimiento en el niño, la cual se aproxime a la tasa de crecimiento de un niño el cual se alimente de un niño, de la misma edad, el cual se alimente de leche materna (de una forma natural).

35 El término "que se aproxime", se refiere a la tasa de crecimiento la cual se encuentra más cercana a la de un niño alimentado con leche materna, al compararse con la tasa de crecimiento de un niño alimentado con una composición nutritiva estándar, la cual comprenda un nivel por encima de 1,8 g /100 kcal de proteínas. El término "que se aproxime", no pretende significar el hecho de que, la tasa de crecimiento, deba ser igual a la de los niños alimentados con leche materna, sino que, ésta, únicamente debe encontrarse más cercana a la de los niños alimentados con leche materna, que lo que se encuentra, la tasa de crecimiento de los niños alimentados con fórmulas estándar para niños lactantes, con respecto a los niños alimentados de una forma natural (con leche materna).

40 El nivel de IGF-1, se midió en muestras de sangre tomadas de niños pequeños lactantes, mediante cualquier tipo de procedimiento convencional, tal como por ejemplo, mediante un equipo de luminiscencia, a modo de kit (de procedencia de la firma Nichols Advantage, S. Juan Capistrano, Calif., USA).

45 La conexión entre el IGF-1 y el peso corporal, es bien conocido, en el arte especializado de la técnica, véase, por ejemplo, Savino et al., "Relationships between IGF-1 and Weight Z score, BMI, Tripital Skin-Fold Thickness, Type of feeding in Healthy Infants in the First 5 months of life", - Interrelaciones entre el IGF-1 y la puntuación Z, BMI, espesor del pliegue cutáneo tricipital, Tipo de alimentación en niños pequeños lactantes sanos, en los primeros 5 meses de vida, - Ann Nutr Metab 2005, 49, 83 - 87, en donde, se discute el hecho de que, los niños pequeños (lactantes) alimentados con fórmulas, tienen un nivel de IGF-1, significativamente más alto, y un peso corporal más alto que el de los niños pequeños alimentados de una forma natural con leche materna. El documento en cuestión, da a conocer, de una forma adicional, la interrelación entre los niveles de IGF-1, y peso corporal. Los inventores de la presente invención, creen, sin pretender ligarlo a ninguna teoría, que los niños pequeños que tienen un reducido nivel de IFG-1, reducirán el riesgo de obtener obesidad, más tarde, durante el transcurso de su vida. Sin embargo, un mecanismo que se ha propuesto, en cuanto a lo referente a la obesidad en los niños pequeños alimentados mediante fórmulas, comparado con los niños alimentados de una forma natural con leche materna, reside en el hecho de que, una mayor ingesta de proteínas, fomentaría la secreción de IGF-1, una hormona tropical, involucrada en el crecimiento longitudinal, así, como en el desarrollo de los músculos y de la masa grasa. Así, de este modo, procediendo alimentar a los niños lactantes, con fórmulas para niños lactantes, con un menor contenido de proteínas que el de las fórmulas convencionales para niños lactantes, decrece el nivel de IGF-1, en el niño, y se reduce el riesgo de que éste obtenga obesidad, más tarde, durante el transcurso de su vida.

60 Además de medir el nivel de IGF-1, en los niños lactantes, puede también medirse la presión sanguínea y sensibilidad de la insulina, con objeto de ver una indicación de la obesidad.

65

Se proporcionan puntos de la presente invención, como los siguientes usos de la composición nutritiva de la invención.

- 5 1. Uso de una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, para la preparación de una composición nutritiva, en donde, dicha composición, comprende un contenido de proteínas de menos de 1,8 g /kcal de proteínas, y en donde, la densidad energética de la composición, es de 600 kcal /litro a 680 kcal/litro, para la administración a un niño pequeño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida del niño, de tal forma que se reduzca el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, una ganancia de peso incrementada, un deposición incrementada de grasa, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, o diabetes mellitus, posteriormente, durante el transcurso de la vida de dicho niño.
- 10 2. Uso del punto 1, para obtener un perfil más cercano al de los niños alimentados de una forma natural, mediante leche materna.
- 15 3. Uso del punto 1, para reducir la carga proteica, en los órganos no maduros del niño pequeño (lactante).
4. Uso del punto 1, para fomentar una tasa de crecimiento en el citado niño pequeño, la cual se aproxime a la tasa de crecimiento de un niño pequeño alimentado de una forma natural mediante leche materna, de la misma edad.
- 20 5. Uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en donde, la densidad energética de la composición, es de 620 a 650 kcal /litro.
- 25 6. Uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en donde, la densidad energética de la composición, es de 650 a 680 kcal /litro.
7. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en donde, el contenido de proteínas de la composición, es de 1,4 a 1,7 g /100 kcal.
- 30 8. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en donde, la fuente de proteínas, incluye caseína y / o proteína de suero lácteo.
- 35 9. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en donde, la fuente de proteínas, tiene un factor de relación de la caseína con respecto al suero lácteo, comprendido dentro de unos márgenes que van desde 30 : 70 hasta 70 : 30, siendo éste, de una forma preferible, de 40 : 60.
- 40 10. El uso de los puntos 8 ó 9, en donde, la proteína de suero lácteo, es suero lácteo dulce, del cual se ha eliminado el caseino-glicomacropéptido, y la composición, incluye, de una forma adicional, fenilalanina libre, en un porcentaje de hasta un 2,2 %, isoleucina libre, en un porcentaje de hasta un 0,92 %, triptófano libre, en un porcentaje de hasta un 0,34 %, e histidina libre, en un porcentaje de hasta un 0,19 %, en cada uno, como porcentaje en peso del contenido total de proteínas.
- 45 11. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, en donde, la(s) proteína(s) está(n) hidrolizada(s).
12. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en donde, la(s) proteína(s) son intacta(s).
- 50 13. El uso, según uno cualquiera de los puntos 1 a 12, el cual incluye, de una forma adicional, una cepa bacteriana probiótica, en una cantidad que va desde las  $10^6$  a las  $10^6$  ufc /g, de la composición (referido a materia seca).

La composición nutritiva de la presente invención, se administra a un niño pequeño, en el primer año de vida. Ésta puede administrarse durante esta franja de tiempo, o durante únicamente una parte de ésta, tal como, por ejemplo, después del tercer mes de vida del niño, tal como desde los 3 hasta los 6 meses, o desde los 3 hasta los 12 meses. La administración, puede iniciarse desde el nacimiento, o algunos días / semanas / meses después. La administración, puede ser continua o no.

55 Debería tomarse debida nota en cuanto al hecho de que, las formas de presentación y características o rasgos distintivos descritos en el contexto de uno de los aspectos de la invención, se aplican, así mismo, a los otros aspectos de la invención.

60 La invención, se describirá, ahora, en mayor detalle, en el ejemplo no limitativo el cual se facilita a continuación.

### Ejemplo

65 El siguiente ejemplo, ilustra una forma específica de presentación de la fórmula para niños pequeños lactantes, para su uso en concordancia con la presente invención. El ejemplo, se facilita únicamente para los propósitos de ilustración, y ése no debe interpretarse como limitando la presente invención.

**Ejemplo 1**

El ejemplo 1, describe un estudio llevado a cabo para estudiar a niños lactantes, alimentados con una fórmula para niños lactantes, la cual tenía una baja proporción de proteínas, de 1,61 g /100 kcal, (fórmula de ensayo) si se compara con una fórmula convencional para niños lactantes, la cual tenía una proporción de proteínas de 2,15 g /100 kcal (fórmula de control).

El primer objetivo de este estudio, era el evaluar el crecimiento de los niños pequeños (lactantes), y de medir el nivel de IGF-1, en los niños en cuestión, a ambas edades de 6 meses y de 12 meses, después del nacimiento.

Ambas, la fórmula de ensayo y la fórmula de control, se prepararon como una bebida líquida lista para ser bebida (éstas se produjeron como una materia en polvo, preparada como una bebida líquida lista para tomarse, para la administración a los niños lactantes). Las dos fórmulas, la fórmula de ensayo y la fórmula de control, una vez reconstituídas, se describen abajo, en la Tabla 1.

Tabla 1

	Fórmula de ensayo	Fórmula de control
Energía (kcal /100 ml)	67,2	64,6
Proteínas (g /100 kcal)	1,61	2,15
Hidrolización	Proteína intacta	Proteína intacta
Factor de relación suero lácteo : caseína	60 : 40	60 : 40
CHO (g /100 kcal (*)	11,1	11,13
CHO (tipo) (*)	Lactosa	Lactosa + jarabe (jarabe de maíz)
Grasa (g /100 kcal)	5,46	5,21
Grasa (tipo)	Oleína de palma, aceites de semilla de soja, de coco, de cártamo	Oleína de palma, aceites de semilla de soja, de coco, de cártamo, de girasol
Ácido linoleico / ácido linolénico	11,3	9,6
LC-PUFAS (**)	DHA / ARA 1 : 2 (***)	DHA / ARA 1 : 2 (***)
*CHO, se refiere a hidrato de carbono ** LC-PUFAS, se refiere a ácidos grasos poliinsaturados, de cadena larga ***DHA, se refiere al ácido docosahexaenoico y, ARA, se refiere al ácido araquidónico		

Las fórmulas anteriormente facilitadas, arriba, se administraron a niños pequeños (lactantes) como la única nutrición, desde la edad de tres meses hasta la edad de seis meses, y subsiguientemente, como parte de una dieta mixta, durante la introducción de alimentos sólidos, al niño, hasta que se hubo completado el destete, a la edad de aproximadamente 12 meses.

Las madres de los niños, en este estudio, procedían de una población normal y, así, por lo tanto, el estudio contenía madres las cuales tenían una distribución normal del peso. En la Tabla 2, la cual se facilita abajo, a continuación, se muestra el BMI (índice de masa corporal), para las madres de los niños del estudio. El BMI, es una medida para el peso de las mujeres, y el BMI de las madres, en el estudio, se refiere a antes del embarazo.

Tabla 2

	Madres de niños alimentados con fórmula	Madres de niños alimentados de forma natural con leche materna
BMI < 25	46 %	65 %
BMI 25 - 30	23 %	25 %
BMI > 30	31 %	10 %

Así, de ese modo, casi la mitad de las mujeres, en este estudio, tenían un peso normal (BMI > 25), y la otra mitad de las mujeres o bien tenían sobrepeso, o bien eran obesas.

Los niños lactantes, en ambos, el grupo de ensayo y el grupo de control, se alimentaron con una fórmula convencional para niños lactantes, una fórmula de control, hasta una edad de tres meses, fórmula ésta la cual tenía un contenido de proteínas de aprox. 2,15 g /100 kcal.

Después de la edad de tres meses, el grupo de ensayo, se alimentó con la fórmula de ensayo, y el grupo de control, se continuó alimentando con la fórmula de control. Después de la edad de 6 meses, los niños lactantes, se alimentaron con las fórmulas para niños lactantes, la fórmula de control y la fórmula de ensayo, pero también con alimentos sólidos.

Los niños lactantes, en el grupo de ensayo, el grupo de control, y el grupo de niños lactantes alimentados de forma natural con leche materna, se evaluaron, a los 6 meses del nacimiento y a los 12 meses del nacimiento. Se procedió a medir su peso corporal, su longitud, la circunferencia de la cabeza, y los pliegues cutáneos abdominales. De una forma adicional, se procedió a tomar una muestra de sangre y se midió el IGF-1.

El estudio, mostró el hecho de que, los niños lactantes alimentados con la fórmula de ensayo (contenido de proteínas 1,61 g /100 kcal), tenían una menor ganancia de peso, desde los 3 meses a los 6 meses de edad, que los niños lactantes alimentados con la fórmula de control (contenido de proteínas 2,15 g /100 kcal).

Así, por ejemplo, la diferencia en la ganancia de peso, entre el grupo de ensayo y el grupo de control, se calculó como siendo de - 0,71 g /día, calculado como [ganancia media de peso del grupo de ensayo, por día desde los 3 a los 6 meses], menos (ganancia media de peso del grupo de control, por día, desde los 3 a los 6 meses). Esto muestra, claramente, el hecho de que, un niño pequeño (lactante), alimentado con una reducida cantidad (proporción) de proteínas, tendrá un menor ganancia de peso, de casi 1 gramo por día (- 0,71 g /día) inferior.

Los resultados, muestran el hecho de que, la diferencia en la ganancia de peso, entre el grupo de ensayo y el grupo de control, desde los 3 a los 12 meses de edad, era de - 231 g (ó de - 0,80 g /día).

El estudio, demostraba así mismo, de una forma sorprendente, el hecho de que, la diferencias en la ganancia de peso de los niños lactantes, desde los 3 hasta los 6 meses de edad, y desde los 3 hasta los 12 meses, entre el grupo de ensayo y el grupo de control, eran mayores, cuanto más bajo era el BMI de las madres de los niños lactantes, es decir, los niños nacidos de madres con un peso normal (BMI > 25), tenían una mayor diferencia, en ganancia de peso, entre el grupo de control y el grupo de ensayo, que los niños nacidos de madres obesas.

Así, por ejemplo, entre los 3 y los 6 meses de edad, la ganancia de peso, es de - 1,27 g /día, para los niños lactantes nacidos de madres las cuales tenían un BMI inferior a 25, mientras que, ésta es de - 0,45 g /día, para aquellos nacidos de madres las cuales tenían sobrepeso o eran obesas (BMI igual a, o mayor de 25).

En la Tabla 3, la cual se facilita a continuación, las diferencias en la ganancia de peso, entre el grupo de ensayo y el grupo de control, con relación al BMI de las madres de los niños lactantes. Era muy sorprendente, para los inventores de la presente invención, el ver esta disminución en la ganancia de peso, en los niños lactantes, en el grupo de ensayo, en comparación con los niños lactantes en el grupo de control, con relación con una disminución en el BMI, en las madres de los niños lactantes.

Tabla 3

	Desde los 3 hasta los 6 meses	Desde los 3 hasta los 12 meses
Ganancia de peso (g /día) en total Δ Grupo de ensayo – grupo de control	- 0,71	- 0,80 (- 231 g)
Ganancia de peso (g /día) BMI < 25 Δ Grupo de ensayo – grupo de control	- 1,27	- 1,02
Ganancia de peso (g /día) BMI: > ó = 25 Δ Grupo de ensayo – grupo de control	- 0,45	- 0,64

Este estudio, mostraba, también, de una forma muy sorprendente, el hecho de que, el nivel de IGF-1, en los niños lactantes, alimentados con la fórmula de ensayo, era inferior que los niveles de IGF-1 en los niños alimentados con la fórmula de control para niños lactantes, en ambos niveles de edad, cuando el niño tenía una edad de 6 meses y cuando éste tenía una edad de 12 meses. El nivel de IGF-1 de los niños lactantes, en estudio, se muestra a continuación, en la Tabla 4.

Tabla 4

IGF-1 a los 6 meses Δ grupo de ensayo - grupo de control	- 11,03 %
IGF-1 a los 12 meses Δ grupo de ensayo - grupo de control	- 15,74 %
IGF-1 a los 6 meses Δ grupo de ensayo - grupo alimentado con leche materna	63,18 %
IGF-1 a los 12 meses Δ grupo de ensayo - grupo alimentado con leche materna	17,86 %
IGF-1 a los 6 meses Δ grupo alimentado con leche materna - grupo de control	- 65,50 %
IGF-1 a los 12 meses Δ grupo alimentado con leche materna - grupo de control	- 24,90 %

5 Así, de este modo, a raíz de la tabla arriba facilitada, es evidente que, el nivel de IGF-1, es inferior, en los niños lactantes, en el grupo de ensayo, que en los niños lactantes en el grupo de control, en ambos niveles de edad, cuando el niño tiene 6 meses de edad y cuando el niño tiene 12 meses de edad. Así, de esta forma, los datos, muestran claramente el hecho de que, los niños lactantes alimentados con una fórmula la cual comprenda 1,61 g /100 kcal de proteínas, tienen un menor nivel de IGF-1, que el de los niños alimentados con una fórmula para niños lactantes, la cual comprenda a partir de 2,15 g /100 kcal de proteínas. De una forma adicional, la Tabla 4, muestra el hecho de que, el nivel de IGF-1, en los niños lactantes alimentados con una fórmula para niños lactantes, la cual tenga una baja cantidad de proteínas (1,61 g /100 kcal), se encuentra más cercano al de los niños lactantes alimentados de una forma natural, con leche materna, que el nivel de IGF-1 en los niños lactantes alimentados con una fórmulas para niños lactantes, la cual comprenda un cantidad más alta de proteínas (2,15 g /100 kcal). Así, de este modo, el perfil hormonal de los niños lactantes, en el grupo de ensayo, se encuentra más cercano al de los niños alimentados de una forma natural mediante leche materna, que para los niños en el grupo de control.

10

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición nutritiva sintética, la cual comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, y una fuente de hidratos de carbono, en donde, el contenido de proteínas, es de menos de 1,8 g /kcal, y en donde, la densidad energética de la composición, es de 600 kcal /litro a 680 kcal /litro, para su uso en la administración a un niño lactante, nacido de una madre no obesa y sin sobrepeso, en el primer año de vida de dicho niño lactante, de tal forma que se reduzca el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, una ganancia de peso incrementada, una deposición incrementada de grasa, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, o diabetes mellitus, posteriormente, durante el transcurso de la vida de dicho niño pequeño lactante.
- 10 2.- La composición nutritiva sintética, para el uso de la reivindicación 1, para la obtención de perfil hormonal más cercano al de los niños alimentados con leche materna.
- 15 3.- La composición nutritiva sintética, para el uso de la reivindicación 1, para reducir la carga proteica en órganos no maduros, en el niño lactante.
- 20 4.- La composición nutritiva sintética, para el uso de la reivindicación 1, para fomentar la tasa de crecimiento en el citado niño lactante, la cual se aproxime a la tasa de crecimiento de un niño lactante alimentado con leche materna, de la misma edad.
- 25 5.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, la densidad energética de la composición, es de 620 a 650 kcal /litro.
- 5.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, la densidad energética de la composición, es de 650 a 680 kcal /litro.
- 30 7.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, el contenido de proteínas de la composición, es de 1,4 a 1,7 g /100 kcal.
- 8.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, la fuente de proteínas, incluye caseína y / o proteínas de suero lácteo.
- 35 9.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, la fuente de proteínas, incluye caseína.
- 40 10.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, la fuente de proteínas, tiene un factor de relación de la caseína, con respecto al suero lácteo, situado dentro de unos márgenes que van desde 30 : 70 hasta 70 : 30.
- 45 11.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, la fuente de proteínas, es suero lácteo dulce, del cual se ha eliminado el glicomacropéptido de la caseína, y la composición, incluye, de una forma adicional, fenilalanina libre, en un porcentaje de hasta un 2,2 %, isoleucina libre, en un porcentaje de hasta un 0,92 %, triptófano libre, en un porcentaje de hasta un 0,34 %, e histidina libre, en un porcentaje de hasta un 0,19 %, en cada uno, como porcentaje en peso del contenido total de proteínas.
- 50 12.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, la(s) proteína(s), se encuentra(n) totalmente o parcialmente hidrolizada(s).
- 13.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, la(s) proteína(s), es (son) intacta(s).
- 55 14.- La composición nutritiva sintética, para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual incluye, de una forma adicional, una cepa probiótica, en una cantidad de  $10^6$  a  $10^{11}$  ufc /g, de la composición (referido a peso seco).