

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 206**

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/EP2014/068487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086170**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2014 E 14758383 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3079500**

54 Título: **Composiciones de leche sintética para el crecimiento y el desarrollo óptimo y la prevención de la obesidad en bebés y niños varones y hembras**

30 Prioridad:

**12.12.2013 EP 13196795**

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

**18.02.2020**

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 2 743 206 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 de leche sintética para el crecimiento y el desarrollo óptimo y la prevención de la obesidad en bebés y niños varones y hembras

5

**Ámbito técnico**

La presente invención se refiere a composiciones nutricionales sintéticas para bebés y niños pequeños hasta la edad de treinta y seis meses, en particular a fórmulas infantiles y leches de crecimiento. Las composiciones varían según el sexo del bebé o del niño pequeño.

10

**Antecedentes de la presente invención**

En general la leche materna humana es la referencia indiscutible en cuanto a nutrición infantil. Sin embargo, en algunos casos la lactancia materna es inadecuada o falla por razones médicas o porque la madre decide no amamantar. Para estas situaciones se han desarrollado fórmulas infantiles.

15

Se conocen fórmulas infantiles, fórmulas de seguimiento y leches de crecimiento que pueden ir destinadas a distintos grupos de edad, de 0 a 6 meses, de 6 meses a 1 año y de 1 año a 3 años, respectivamente. Estas fórmulas infantiles, fórmulas de seguimiento y leches de crecimiento tienen la finalidad de satisfacer las necesidades de los bebés y niños pequeños de distintas edades. En la patente WO 2009/068549 se describe un sistema de nutrición ajustado a la edad de los bebés, en el cual la naturaleza y el contenido de proteínas se adaptan a grupos de edad concretos. Las pautas recomendadas por la Organización mundial de la salud (OMS) y la Comisión del código alimentario para las fórmulas infantiles y las fórmulas de seguimiento establecen que las fórmulas infantiles y las fórmulas de seguimiento no deben proporcionar menos de 60 kcal/100 ml y no más de 85 kcal/100 ml.

20

25

En general las fórmulas infantiles y las fórmulas de seguimiento convencionales tienden a proporcionar 67 kcal/100 ml aproximadamente.

Sin embargo hay una tendencia general a sobrealimentar a los bebés y niños pequeños. Tal como sugiere la literatura reciente, la composición de la leche materna puede contribuir a los efectos protectores de la lactancia materna contra la obesidad de los bebés en su vida posterior [Ian M.P., y otros (2009), Opportunities for the Primary Prevention of Obesity during Infancy [*Oportunidades para la prevención primaria de la obesidad en la infancia*], *Adv Pediatr.* 56:107-133; Tounian P., (2011), Programming towards Childhood Obesity [*Programación relativa a la obesidad infantil*], *Ann. Nutr. Metab.* 58:30-41]. También es habitual que la dosificación y la densidad calórica de las fórmulas infantiles y/o de las fórmulas de seguimiento no tenga en cuenta los alimentos complementarios que ingieren los bebés y los niños pequeños cuando son sobrealimentados. Además, las fórmulas iniciales dirigidas a todos los niños de 0 a 6 meses no distinguen entre las necesidades nutricionales de los bebés de 0 a 3 meses y las de los de 3 a 6 meses. Es sabido que la composición de la leche materna varía considerablemente del primer al segundo y al tercer mes de lactancia, por ejemplo.

30

35

40

Además, la dosificación y la densidad calórica de las fórmulas infantiles y/o de las fórmulas de seguimiento tampoco tienen en cuenta el sexo del niño. Powe y adjuntos [Powe C.E. y otros (2010); Infant sex predicts breast milk energy content [*El sexo infantil anticipa el contenido energético de la leche materna*], *American Journal of Human Biology*, 22:50-54] ha comunicado recientemente que hay diferencias de contenido energético basadas en el género del recién nacido. Se refirió que la leche secretada por las madres de bebés varones tenía un 25% más de contenido energético que la leche de las madres de bebés femeninos. Estos datos recientes no son sorprendentes puesto que las niñas y los niños tienen diferentes necesidades fisiológicas, basadas en las curvas de crecimiento estándar de la Organización mundial de la salud para niños y niñas. Por lo tanto, la tendencia a la sobrealimentación de bebés y niños pequeños se acentúa aún más en las niñas, porque la composición de las actuales fórmulas infantiles y/o de seguimiento que se conocen es la misma para niños y niñas.

45

50

Es sabido que un rápido crecimiento de los bebés y niños pequeños aumenta el riesgo de obesidad en la infancia o en la adultez [Baird y otros (2005), Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity [*Hacerse mayor o crecer rápidamente: revisión sistemática de la estatura y del crecimiento en la infancia y la posterior obesidad*]. *B.M.J.* 331 (7522):929]. A la luz de los datos de Powe y otros se podría afirmar que el riesgo de desarrollar obesidad es mayor en las niñas. Las fórmulas infantiles deben reducir el riesgo de obesidad en la infancia tardía o en la adultez.

55

Una serie de estudios indica que la nutrición en la vida postnatal temprana tiene un impacto en la regulación del apetito a largo plazo. Por ejemplo, la sobrealimentación de crías de rata altera el control del apetito y desarrolla hiperfagia en las ratas adultas [Davidowa, H. y Plagemann, A. (2004)]. Las neuronas hipotalámicas de las ratas con sobrepeso por sobrealimentación postnatal responden de forma diferente a las hormonas liberadoras de corticotropina [Neurosci Lett. 16 de noviembre; 371 (1):64-8].

60

La patente WO 01/78530A2, Deborah O'Connor y otros, De Abbott Laboratories, publicada el 25 de octubre de 2001,

describe varias fórmulas infantiles con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. La patente EP1062873A1, Jacob Geert Bindels y otros, publicada el 27.12.2000, describe la fórmula infantil y el hidrolizado de proteínas para la fórmula infantil.

- 5 La composición de la leche materna humana se describe y refleja particularmente en los siguientes documentos:
- Mitoulas L. R. y otros, "Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 h and throughout the first year of lactation [*Variación de grasa, lactosa y proteína en la leche humana a lo largo de 24 horas y durante el primer año de lactancia*]", British Journal of Nutrition, Cambridge University Press, vol. 88, nº 1, 1 de julio de 2002.
- 10 Prentice A, "Constituents of Human Milk [*Componentes de la leche humana*]", Food and Nutrition Bulletin, United Nations University Press, Tokyo, JP, vol. 17, nº 4, 1 de diciembre de 1996.
- Genzel-Borovicznic O. y otros, "Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery [*Composición de ácidos grasos de la leche humana durante el primer mes tras el parto a término y el parto prematuro*]", European Journal of Pediatrics, Springer Verlag, vol. 156, 1 de enero de 1997.
- 15 Imen Haddad y otros, "Trends in fatty acids positional distribution in human colostrum, transitional and mature milk [*Tendencias en la distribución posicional de ácidos grasos en el calostro, la leche de transición y la leche madura humanas*]", European Food Research and Technology, Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und Forschung A, Springer, Berlin, vol. 235, nº 2, 15 de junio de 2012.
- Sala-Vila A. y otros, "Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation [*Composición de lípidos en leche materna humana originaria de Granada (España): cambios durante la lactancia*]", Nutrition, Elsevier Inc., US, vol. 21, nº 4, 1 de abril de 2005.
- 20

25 Existe la necesidad de proporcionar una dieta más equilibrada a los bebés y niños pequeños. Esta dieta debería tener en cuenta el sexo del bebé o del niño pequeño. También debería tener en cuenta la edad del niño, concretamente en meses, por ejemplo, 0-3, 3-6, 6-12 meses, etc. La dieta debería promover beneficios duraderos para la salud de los bebés y niños pequeños.

Existe la necesidad de proporcionar un sistema nutricional que permita el aporte conveniente, seguro y preciso de la nutrición más adecuada durante los primeros meses o años de la vida de un bebé.

30 Es necesario hallar una forma de asegurar que los bebés y sus cuidadores dispongan de las soluciones nutricionales individuales más adecuadas, a fin de promover beneficios saludables que tal vez no sean inmediatamente apreciables, pero cuyas consecuencias se noten en la vida posterior.

35 Existe la necesidad de proporcionar dichas composiciones nutricionales, especialmente durante los primeros tres años de vida, para poder asegurar un crecimiento óptimo y reducir el riesgo de problemas de salud más adelante en la vida, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o inmunidad deprimida.

40 Por consiguiente existe la necesidad de proporcionar una composición nutricional que reconozca el género y la edad concreta del bebé, y garantice al mismo tiempo un crecimiento óptimo y la reducción del riesgo de problemas de salud en la vida posterior, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o inmunidad deprimida.

45 Existe la necesidad de una intervención o control nutricional en la vida temprana a fin de proporcionar beneficios para la salud más adelante en la vida.

50 Para abordar estas necesidades los presentes inventores han analizado la leche de madres de niños y niñas lactantes a los 30, 60 y 120 días después del parto, en un estudio clínico longitudinal. Basándose en sus resultados han diseñado fórmulas nutricionales sintéticas con distintas cantidades de ciertos nutrientes para niños y niñas. Las composiciones de la presente invención se han diseñado para asegurar un crecimiento equilibrado y para prevenir la obesidad en la infancia y en la vida posterior.

### Resumen de la presente invención

55 La presente invención se refiere a formulaciones nutricionales sintéticas para bebés y niños pequeños, es decir, en el contexto de la invención, hasta la edad de 36 meses. Las composiciones están especialmente adaptadas al sexo y a la edad del niño. La presente invención se refiere además a la administración de estas composiciones para promover un crecimiento equilibrado y prevenir la obesidad.

60 El primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición nutricional sintética especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé o un niño de sexo masculino. La composición contiene:

- a. 60-85 kcal/100 ml de energía,
- b. 3,9-6 g/100 ml de lípidos, y
- c. 600-810 mg/100 ml de ácido linoleico.

65 En una forma de ejecución preferida, la composición también puede contener:

- d. 710-930 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales

- En otra forma de ejecución preferida la composición también puede incluir un fosfolípido o una mezcla de ellos, p.ej.  
 e. 4,7-6,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y  
 5 g. 1-2 mg/100 ml de fosfatidilinositol.
- En otra forma de ejecución preferida la composición contiene además:  
 h. 21-30 mg/100 ml de fosfolípidos.
- 10 En otra forma de ejecución preferida la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé varón menor de meses de edad. Esta composición contiene:  
 a. 60-75 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,9-4,9 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 600-740 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 15 y además lleva uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:  
 d. 710-880 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
 e. 5,4-6,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
 g. 1-1,3 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
 20 h. 21-26 mg/100 ml de fosfolípidos.
- En otra forma de ejecución preferida la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón mayor de 3 meses y menor de 36 meses. Esta composición contiene:  
 a. 70-85 kcal/100 ml de energía,  
 25 b. 5,0-6 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 660-810 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 y además lleva uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:  
 d. 755-930 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
 e. 4,77-5,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 30 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
 g. 1,6-1,98 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
 h. 24-30 mg/100 ml de fosfolípidos.
- En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición nutricional sintética especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante o niña pequeña que contiene:  
 a. 57-70 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,5-4,5 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 410-580 mg/100 ml de ácido linoleico.  
 35
- 40 En una forma de ejecución preferida de este segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene:  
 d. 510-680 mg/100ml de ácidos poliinsaturados.
- En otra forma de ejecución preferida de este segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene uno de los siguientes fosfolípidos o una mezcla de ellos, p.ej.:  
 e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 5,8-8 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y  
 g. 0,9-1,7 mg/100 ml de fosfatidilinositol.  
 45
- 50 En otra forma de ejecución preferida del segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene:  
 h. 19-25 mg/100 ml de fosfolípidos.
- En otra forma de ejecución preferida la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante menor de 3 meses. Esta composición contiene:  
 a. 62-66 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,6-4,4 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 415-510 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 y además lleva uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:  
 60 d. 510-630 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
 e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 5,8-7,2 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
 g. 0,9-1,1 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
 h. 20-24 mg/100 ml de fosfolípidos.  
 65
- En otra forma de ejecución preferida la composición para hembras está especialmente adaptada a las necesidades

nutricionales de una lactante o niña mayor de 3 meses y menor de 36 meses. Esta composición está de acuerdo con el segundo aspecto de la invención y contiene:

- a. 60-65 kcal/100 ml de energía,
- b. 3,6-4,3 g/100 ml de lípidos, y
- c. 475-580 mg/100 ml de ácido linoleico,

y además contiene uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:

- d. 550-670 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,
- e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
- f. 6,4-7,9 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,
- g. 1,35-1,65 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y
- h. 20-24 mg/100 ml de fosfolípidos.

En un tercer aspecto de la presente invención se facilita un conjunto de dos composiciones nutricionales sintéticas distintas, cuya primera composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón, tal como se ha descrito según el primer aspecto de la presente invención. La segunda composición, tal como se ha descrito según el segundo aspecto de la presente invención, está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante o de una niña.

Las composiciones están diseñadas para asegurar un crecimiento equilibrado y prevenir la obesidad en bebés o niños pequeños, varones y hembras, durante la infancia, la niñez y más adelante en la vida (no perteneciente a la presente invención).

La composición nutricional sintética puede ser una fórmula infantil en forma de polvo, líquido o concentrado líquido, o un reforzante de la leche humana (no perteneciente a la invención).

### Descripción breve de las figuras

Las figuras 1-3 muestran los resultados de los análisis de nutrientes en la leche materna de 50 madres en el ensayo detallado en el ejemplo 1. Se tomaron muestras a los 30, 60 y 120 días después del parto. Las cantidades se midieron en mg/100 ml. Las mediciones en la leche de madres de niños se indican con una línea de trazos, mientras que la línea continua indica las mediciones en la leche de madres de niñas. El valor P[sexo] se refiere a las diferencias en la leche relacionadas con el sexo del bebé. Los valores de P[edad] son diferencias de sexo respecto al tiempo; P[edad] es un valor P teniendo en cuenta un modelo lineal y P [edad<sup>2</sup>] usando un modelo cuadrático. La figura 1A muestra la densidad energética, la figura 1B los lípidos, la figura 1C el ácido linoleico, la figura 2 los ácidos grasos poliinsaturados totales (AGPI), la figura 3A la fosfatidilcolina, la figura 3B la fosfatidiletanolamina, la figura 3C la fosfatidilinositol y la figura 3D los fosfolípidos totales.

### Descripción detallada

Para una comprensión completa de la presente invención y sus ventajas se remite a la siguiente descripción detallada de la presente invención.

Debe apreciarse que varias formas de ejecución de la presente invención se pueden combinar con otras formas de ejecución de la presente invención y que son meramente ilustrativas de las maneras específicas de realizar y aplicar la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención, teniendo en cuenta las reivindicaciones y la siguiente descripción detallada.

Los siguientes términos de la presente descripción tienen una definición asignada que debe tenerse en cuenta al leer e interpretar la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones.

#### Definiciones:

**Lactantes:** según la Directiva 2006/141/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (a), el término "lactantes" se refiere a niños de edad inferior a 12 meses.

**Niños de corta edad (incluyendo niños y niñas menores):** según la Directiva 2006/141/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, y/o 91/321/EEC de 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (b), el término "niños de corta edad" se refiere a niños de edad comprendida entre uno y tres años.

**Fórmulas infantiles:** según la Directiva 2006/141/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (c), el término "fórmulas infantiles" se refiere a productos alimenticios destinados a la nutrición especial de lactantes durante los primeros cuatro a seis meses de vida, que satisfacen por sí mismos las necesidades nutricionales de esta categoría de personas. Debe entenderse que los lactantes solo pueden ser alimentados con fórmulas infantiles, o que el cuidador puede usar la fórmula infantil como complemento de la leche humana. Es sinónimo de la expresión "fórmula inicial", ampliamente utilizada.

Fórmulas de continuación: según la Directiva 2006/141/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación, artículo 1.2 (d), el término “fórmulas de continuación” se refiere a los productos alimenticios destinados a la nutrición especial de lactantes de edad superior a los cuatro meses, los cuales constituyen el elemento líquido principal en una dieta progresivamente diversificada para esta categoría de personas.

5 Leche de crecimiento: composición nutricional láctea adaptada especialmente para un niño de edad comprendida entre uno y tres años.

10 Reforzante de la leche humana: composición nutricional para bebés o niños pequeños que debe añadirse a la leche humana o diluirse en ella.

El término “composición hipoalérgica” se refiere a una composición que tiene pocas probabilidades de provocar reacciones alérgicas.

15 El término “oligosacárido sialilado” se refiere a un oligosacárido que tiene un resto de ácido siálico.

El término “oligosacárido fucosilado” se refiere a un oligosacárido que tiene un resto de fucosa.

20 El término “prebiótico” se refiere a carbohidratos no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias saludables tales como las bifidobacterias en el colon de los humanos [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 prebióticos*]. J Nutr. 1995; 125:1401-12].

25 El término “probiótico” se refiere a preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas con un efecto beneficioso sobre la salud o el bienestar del huésped [Salminen S, Ouwehand A, Benno Y. y otros “Probiotics: how should they be defined [*Probióticos: cómo deben definirse*]” Trends Food Sci. Technol. 1999:10 107-10].

30 Una “alergia” es aquella que ha sido detectada por un médico y que puede tratarse ocasionalmente o de una forma más duradera. Una “alergia alimentaria” es una alergia relacionada con una composición nutricional.

Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

35 Tal como se usa en esta descripción, los términos “comprende”, “que comprende” y palabras semejantes no deben interpretarse en un sentido exclusivo o exhaustivo. En otras palabras, quieren significar “incluido, pero no limitado a”.

Cualquier referencia hecha en esta descripción a documentos del estado técnico anterior no debe considerarse como una admisión de que dicha técnica anterior sea ampliamente conocida o forme parte del conocimiento general común en el sector.

40 Los presentes inventores han realizado un importante estudio sobre la composición de la leche materna. Este estudio incluyó tanto el desarrollo de tecnologías analíticas avanzadas para analizar muestras de leche, como la forma de ejecución de un ensayo clínico longitudinal con muestreo de leche humana a los 30, 60 y 120 días después del parto (véase el ejemplo 1). Las muestras de leche se analizaron para determinar cuantitativamente macronutrientes, ácidos grasos y fosfolípidos. Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado diferencias muy significativas entre la leche de madres de bebés varones y la leche de madres de bebés hembra, no solo en contenido energético (las diferencias son mayores que las referidas previamente), sino también en las cantidades de lípidos, ácidos poliinsaturados totales (AGPI) y fosfolípidos. Los resultados de este ensayo mostraron unas diferencias sorprendentemente reveladoras de los niveles de ácido linoleico (AL), fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina y fosfolípidos totales entre niños y niñas (véase tabla 2 y figuras 1-3). En algunos casos, esta diferencia entre la leche destinada a varones y hembras varió con el tiempo (entre 0-120 días).

50 Basándose en los resultados de este estudio, los presentes inventores han diseñado composiciones especialmente adaptadas a las necesidades nutricionales de bebés y niños pequeños varones y hembras. Según el conocimiento del inventor, hasta la fecha no se conocen formulaciones específicas de género para bebés o niños pequeños.

Las composiciones según la presente invención:

60 Las composiciones de la presente invención están diseñadas para satisfacer las necesidades nutricionales de bebés y niños pequeños varones y hembras. Las composiciones aseguran un crecimiento equilibrado y previenen la obesidad en bebés o niños pequeños varones y hembras durante la infancia, y también en su vida posterior (no perteneciente a la presente invención).

65 Las composiciones nutricionales sintéticas de la presente invención están diseñadas para el consumo infantil, desde el nacimiento hasta los tres años. Están específicamente diseñadas para cada sexo. En algunas formas de ejecución también son específicas de la edad, y están diseñadas para bebés menores de tres meses o mayores de tres meses,

pero menores de 36 meses.

Las composiciones nutricionales sintéticas pueden ser una fórmula infantil en forma de polvo, líquido o concentrado líquido (no perteneciente a la presente invención). La fórmula infantil puede estar basada en leche de vaca, leche de cabra o leche de búfalo. La fórmula infantil puede ser una fórmula inicial para bebés que tienen menos de 6 meses o una fórmula de continuación para bebés que tienen más de 6 meses. La composición de la presente invención puede ser una leche de crecimiento o un reforzante de la leche humana. En una forma de ejecución preferida la composición puede ser fórmula infantil a base de suero de leche de vaca. La fórmula también puede ser una fórmula hipoadérgica (HA) en la cual las proteínas de la leche de vaca estén hidrolizadas (parcial o ampliamente). La fórmula también puede estar basada en leche de soja o en una fórmula no alérgica, por ejemplo una fórmula basada en aminoácidos libres.

Las composiciones nutricionales de la presente invención contienen cantidades específicas de lípidos, ácidos grasos esenciales, particularmente ácido linoleico (AL), y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Las cantidades específicas de estos nutrientes son diferentes para cada sexo. Las cantidades de fosfolípidos, entre ellos fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y fosfatidilserina, también varían en las composiciones destinadas a varones y hembras. También varía el número total de fosfolípidos. Se sabe que todos estos últimos ingredientes - ácidos grasos esenciales, esfingomielina y fosfolípidos - son importantes para un crecimiento equilibrado.

Las cantidades de todos los nutrientes - expresadas aquí en mg/100 ml o en g/100 ml - reflejan las cantidades de nutrientes presentes en el producto líquido listo para ser consumido por el lactante o el niño pequeño. Por ejemplo, la composición puede ser una fórmula infantil en polvo que se diluye con agua para obtener un producto líquido final. La composición también puede ser un concentrado líquido que se diluye con agua para lograr el producto líquido final. La composición de la presente invención puede ser un producto líquido para ser consumido tal cual directamente por el bebé o el niño. La composición puede ser un reforzante para añadirlo a la leche humana o diluirlo con ella. En este caso la concentración de los nutrientes ya presentes en la leche humana (a la cual se agrega el reforzante) se debe tomar como el valor medio de las madres lactantes, ya conocido o anticipado a partir de datos clínicos publicados.

El primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición nutricional sintética especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón. La composición contiene:

- a. 60-85 kcal/100 ml, preferiblemente 65-75 kcal/100 ml de energía,
- b. 3,9-6 g/100 ml, preferiblemente 4,5-5,5 g/100 ml de lípidos, y
- c. 600-810 mg/100 ml, preferiblemente 650-750 mg/100 ml de ácido linoleico.

En una forma de ejecución preferida, la composición también puede contener:

- d. 710-930 mg/100 ml, preferiblemente 760-860 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados.

En otra forma de ejecución preferida, la composición también puede llevar un fosfolípido o una mezcla de los siguientes fosfolípidos p.ej.:

- e. 5,4-6,8 mg/100 ml, preferiblemente 5,6-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
- f. 6,3-10 mg/100 ml, preferiblemente 7-8 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y
- g. 1-2 mg/100 ml, preferiblemente 1,5 mg/100 ml de fosfatidilinositol.

En otra forma de ejecución preferida, la composición contiene además:

- h. 21-30 mg/100 ml, preferiblemente 24-28 mg/100 ml de fosfolípidos.

En otra forma de ejecución preferida, la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé varón menor de 3 meses. Esta composición contiene:

- a. 60-75 kcal/100 ml, preferiblemente 66-68 kcal/100 ml de energía,
- b. 3,9-4,9 g/100 ml, preferiblemente 4,3-4,5 g/100 ml de lípidos,
- c. 600-740 mg/100 ml, preferiblemente 650-690 mg/100 ml de ácido linoleico,

y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes, o una mezcla de ellos:

- d. 710-880 mg/100 ml, preferiblemente 780-820 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,
- e. 5,4-6,8 mg/100 ml, preferiblemente 5,9-6,3 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
- f. 6,3-10 mg/100 ml, preferiblemente 6,7-7,5 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,
- g. 1-1,3 mg/100 ml, preferiblemente 1,2 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y
- h. 21-26 mg/100 ml, preferiblemente 23-25 mg/100 ml de fosfolípidos.

En otra forma de ejecución preferida, la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón mayor de 3 meses y menor de 36 meses. Esta composición contiene:

- a. 70-85 kcal/100 ml, preferiblemente 75-80 kcal/100 ml de energía,
- b. 5,0-6 g/100 ml, preferiblemente 5,3-5,5 g/100 ml de lípidos,
- c. 660-810 mg/100 ml, preferiblemente 710-750 mg/100 ml de ácido linoleico,

y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes, o una mezcla de ellos:

- d. 755-930 mg/100 ml, preferiblemente 820-860 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,
- e. 4,77-5,8 mg/100 ml, preferiblemente 5,2-5,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
- f. 6,3-10 mg/100 ml, preferiblemente 8-9,5 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,

g. 1,6-1,98 mg/100 ml, preferiblemente 1,7-1,9 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
h. 24-30 mg/100 ml, preferiblemente 25-27 mg/100 ml de fosfolípidos,  
y está especialmente adaptada para un bebé o niño varón de más de tres meses de edad.

- 5 En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición nutricional sintética, especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante o de una niña, que contiene:
- a. 57-70 kcal/100 ml, preferiblemente 60-65 kcal/100 ml de energía,
  - b. 3,5-4,5 g/100 ml, preferiblemente 3,7-4,2 g/100 ml de lípidos, y
  - c. 410-580 mg/100 ml, preferiblemente 450-530 mg/100 ml de ácido linoleico.

10 En una forma de ejecución preferida de este segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene:

- d. 510-680 mg/100 ml, preferiblemente 550-630 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados.

- 15 En otra forma de ejecución preferida de este segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene uno cualquiera de los siguientes fosfolípidos, o una mezcla de ellos, p.ej.:
- e. 5,2-6,4 mg/100 ml, preferiblemente 5,4-6,2 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
  - f. 5,8-8 mg/100 ml, preferiblemente 6,4-7,4 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y
  - g. 0,9-1,7 mg/100 ml, preferiblemente 1,1-1,3 mg/100 ml de fosfatidilinositol.

20 En otra forma de ejecución preferida del segundo aspecto de la presente invención, la composición nutricional sintética también contiene:

- h. 19-25 mg/100 ml, preferiblemente 21-23 mg/100 ml de fosfolípidos.

- 25 En otra forma de ejecución preferida, la composición está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante menor de 3 meses. Esta composición contiene:

- a. 62-66 kcal/100 ml de energía,
- b. 3,6-4,4 g/100 ml, preferiblemente 4 g/100 ml de lípidos, y
- c. 415-510 mg/100 ml, preferiblemente 450-470 mg/100 ml de ácido linoleico,

- 30 y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:
- d. 510-630 mg/100 ml, preferiblemente 560-580 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,
  - e. 5,2-6,4 mg/100 ml, preferiblemente 5,6-6,0 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
  - f. 5,8-7,2 mg/100 ml, preferiblemente 6,1-6,7 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,
  - g. 0,9-1,1 mg/100 ml, preferiblemente 1 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y
  - 35 h. 20-24 mg/100 ml, preferiblemente 21-23 mg/100 ml de fosfolípidos.

En otra forma de ejecución preferida, la composición para hembras está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante o una niña mayor de 3 meses y menor de 36 meses. Esta composición está de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención y contiene:

- 40
- a. 60-65 kcal/100 ml de energía,
  - b. 3,6-4,3 g/100 ml, preferiblemente 3,8-4,1 g/100 ml de lípidos, y
  - c. 475-580 mg/100 ml, preferiblemente 510-530 mg/100 ml de ácido linoleico,
- y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:
- d. 550-670 mg/100 ml, preferiblemente 580-630 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,
  - 45 e. 5,2-6,4 mg/100 ml, preferiblemente 5,6-6,1 mg/100 ml de fosfatidilcolina,
  - f. 6,4-7,9 mg/100 ml, preferiblemente 6,9-7,5 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,
  - g. 1,35-1,65 mg/100 ml, preferiblemente 1,4-1,6 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y
  - h. 20-24 mg/100 ml, preferiblemente 21-23 mg/100 ml de fosfolípidos.

- 50 En un tercer aspecto de la presente invención se facilita un conjunto de dos composiciones nutricionales sintéticas distintas. Cada conjunto contiene una primera composición y una segunda composición. La primera composición es cualquiera de las composiciones arriba descritas, que están especialmente adaptadas a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón. La segunda composición es cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, que está especialmente adaptada a las necesidades nutricionales de una lactante o de una niña. La primera y segunda composiciones se preparan por separado. La primera y la segunda composición del conjunto se comercializan bajo la misma idea general de marketing.

55 El conjunto de la presente invención puede comercializarse preferiblemente bajo el mismo concepto de marketing (por ejemplo, segmentación por sexo y/o adaptación específica de las composiciones nutricionales para lactantes o niños pequeños varones y hembras).

60 Las composiciones primera y segunda son distintas porque difieren al menos un 10% en la cantidad de al menos uno de los ingredientes comunes a las dos composiciones, elegidos entre a. y h.

- 65 La primera y segunda composiciones se pueden preparar luego por separado o agruparse en otro recipiente o envase externo. El embalaje, por ejemplo, puede ser simplemente una capa o un film de plástico, una bolsa, una caja, un trozo

de papel de aluminio u otro medio para mantener agrupadas la primera y la segunda composición.

El conjunto puede incluir además una tercera, cuarta y quinta composición, etc., que estén especialmente adaptadas para satisfacer las necesidades nutricionales de bebés o niños pequeños de, por ejemplo, 3-6 meses, 6-9 meses o 9-12 meses de edad. El conjunto también puede incluir otras composiciones destinadas igualmente a niños mayores de un año hasta tres años.

Ingredientes adicionales de las composiciones:

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes estándar conocidos del especialista para formular una fórmula infantil, un reforzante de leche la humana o una leche de crecimiento.

Las composiciones nutricionales de la presente invención pueden contener otros ingredientes que refuercen el efecto técnico de los componentes a.-k.

Prebióticos:

Los prebióticos utilizables de acuerdo con la presente invención no están especialmente limitados e incluyen todas las sustancias alimenticias que promueven el crecimiento de probióticos o microorganismos beneficiosos para la salud en los intestinos. Se pueden escoger preferiblemente del grupo formado por oligosacáridos que contengan opcionalmente fructosa, galactosa, manosa; fibras dietéticas, sobre todo fibras solubles, fibras de soja; inulina o mezclas de ellas. Los prebióticos preferidos son fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), isomalto-oligosacáridos (IMO), xilo-oligosacáridos (XOS), arabino-xilo-oligosacáridos (AXOS), manano-oligosacáridos (MOS), oligosacáridos de soja, glucosil-sacarosa (GS), lactosacarosa (LS), lactulosa (LA), oligosacáridos de palatinosa (PAO), malto-oligosacáridos, gomas y/o sus hidrolizados, pectinas y/o sus hidrolizados.

En la composición de la presente invención pueden incluirse en particular oligosacáridos de leche humana, por ejemplo los oligosacáridos sialilados descritos la patente WO 2012/069416 publicada el 31 de mayo de 2012. Estos últimos oligosacáridos pueden actuar sinérgicamente con los ácidos grasos esenciales y fosfolípidos de la presente invención, para promover la formación saludable de la función cognitiva en el lactante o el niño pequeño en desarrollo.

Se pueden añadir probióticos a la composición. Se pueden agregar todos los microorganismos probióticos. A tal fin, el probiótico se puede seleccionar preferiblemente del grupo formado por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Candida*, elegido en particular del grupo formado por *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii* o mezclas de los mismos, elegido preferiblemente del grupo formado por *Bifidobacterium longum* NCC3001 (ATCC BAA-999), *Bifidobacterium longum* NCC2705 (CNCM I-2618), *Bifidobacterium longum* NCC490 (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* NCC2818 (CNCM I-3446), cepa A de *Bifidobacterium breve*, *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; NCIMB10415) y mezclas de los mismos.

En una forma de ejecución, las composiciones nutricionales sintéticas de la presente invención contienen probióticos activos o inactivados, vivos o muertos, preferiblemente en dosis suficientes para ser efectivos (p.ej. entre 106 y 1011 o entre 107 y 109 ufc/g de composición). En una forma de ejecución, la composición de la presente invención destinada a bebés varones lleva un probiótico que tiene un efecto específico para ellos y es diferente del probiótico contenido en la composición de la presente invención para bebés hembra. En una forma de ejecución, dichos probióticos contienen *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus rhamnosus* GG para varones y *B. Longum* para hembras (o tal vez viceversa). En una forma de ejecución, dichos probióticos llevan *Bifidobacterium Lactis* para hombres y *Lactobacillus Rhamnosus* para mujeres (o tal vez viceversa). La elección de los probióticos está adaptada específicamente a las necesidades particulares de los bebés varones y hembra, sobre todo para el crecimiento óptimo y/o la prevención de la obesidad en la vida posterior.

A las composiciones de la presente invención destinadas a niños menores de tres años se les puede añadir vitaminas, minerales y otros micronutrientes adecuados.

Las composiciones promueven el desarrollo equilibrado y previenen la obesidad durante la vida (no perteneciente a la presente invención): las composiciones están especialmente adaptadas para promover el crecimiento equilibrado y prevenir la obesidad en los bebés y niños pequeños (no perteneciente a la presente invención). Los indicadores del crecimiento normativo están definidos por la Organización mundial de la salud (OMS) [Acta Pædiatrica, 2006; Supl 450: 76-85]. Estos indicadores son: longitud/estatura para la edad, peso para la edad, peso para la longitud, peso para la estatura, índice de masa corporal para la edad (IMC para la edad), perímetro cefálico para la edad, perímetro braquial para la edad, pliegue cutáneo subescapular para la edad, pliegue cutáneo del tríceps para la edad, etapas del desarrollo motor, velocidad de peso, velocidad de longitud y velocidad de perímetro cefálico. Además se dispone

de indicadores independientes para el sexo masculino y femenino del bebé. Se considera normal y/u óptimo el valor de cualquier indicador particular de un bebé en un intervalo de tiempo correspondiente, si está comprendido entre los percentiles 3º y 97º.

5 Los lípidos que lleva la leche humana, así como los ácidos grasos esenciales y fosfolípidos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y esfingomielina, aportan al lactante las calorías necesarias para el crecimiento (Jensen RG., (1999), *Lipids in Human Milk [Lípidos en la leche humana]*, *Lipids* 34, 1243-1271). Los ácidos grasos esenciales incluyen ácido alfa-linolénico (AAL), un ácido graso omega-3, ácido linoleico (AL) y un ácido graso omega-6. Los humanos no pueden sintetizar AAL ni AL y por lo tanto deben obtenerse de la dieta.

10 La fosfatidilcolina (PC) y la colina son nutrientes de importancia crítica para el desarrollo normal del lactante [Zeisel, S.H. (1998), *Choline and Phosphatidylcholine are important components of an infant's diet [La colina y la fosfatidilcolina son componentes importantes de la dieta de un bebé]*, en *Lipids in Infant Nutrition*, AOCS Press, Champaign, Illinois]. La fosfatidilcolina es el fosfolípido predominante en las membranas celulares y es un importante donante de metilo, y está involucrado en la homeostasis del colesterol. El metabolismo de la PC, la esfingomielina y la fosfatidiletanolamina (PE) están relacionados y por ello la PE es un nutriente importante para mantener el crecimiento y el desarrollo infantil. Además los fosfolípidos de la dieta como la PC, la PE y el fosfatidilinositol se convierten en lipofosfolípidos en el tracto gastrointestinal por la acción de la fosfolipasa A2 [Chanussot F., *Lécithine, metabolism et nutrition*, Lavoisier (2008)].

20 Las composiciones están especialmente adaptadas para satisfacer las necesidades nutricionales de los bebés y niños pequeños varones, y para promover un crecimiento equilibrado de estos bebés y niños pequeños varones y prevenir la obesidad de estos niños en la vida posterior (no perteneciente a la presente invención).

25 Así, en una forma de ejecución de la presente invención, la composición nutricional sintética de la presente invención es una fórmula infantil (o una fórmula de continuación o una leche de crecimiento o un reforzante de la leche humana) para bebés de menos de 36 meses, menos de 24 meses, menos de 12 meses, menos de 6 meses o preferiblemente de 3 meses o menos. En general se sabe, o al menos se supone, que las intervenciones nutricionales tempranas pueden ser más efectivas (en comparación con la intervención en etapas posteriores de la vida) en la programación de las rutas metabólicas de los bebés para inducir un crecimiento equilibrado óptimo y prevenir así la obesidad durante la infancia y la vida futura.

30 La composición nutricional sintética de la presente invención es una fórmula infantil ideada y/o especialmente diseñada para lactantes prematuros y/o lactantes nacidos por cesárea (no perteneciente a la presente invención). En general se sabe, o al menos se supone, que estos grupos de sujetos son más propensos a sufrir un crecimiento desequilibrado (y por tanto a ser obesos en la vida futura), debido a la inmadurez de sus vías metabólicas y condiciones fisiológicas al nacer. La adaptación temprana y el control de la dieta son por ello de suma importancia.

35 La composición nutricional sintética de la presente invención es una fórmula infantil (o una fórmula de continuación o una leche de crecimiento o un reforzante de la leche humana) para bebés nacidos de madres o padres que tienen antecedentes de obesidad o sobrepeso (no perteneciente a la presente invención). En general, se sabe, o al menos se supone, que estos grupos de sujetos son más propensos a sufrir un crecimiento desequilibrado (y por lo tanto a ser obesos más adelante en la vida), debido, por ejemplo, a predisposiciones genéticas o epigenéticas. Por consiguiente es fundamental abordar estos problemas lo antes posible durante la infancia con una dieta adaptada específicamente.

40 Aunque la presente invención se ha descrito a modo de ejemplo, debe apreciarse que pueden realizarse variaciones y modificaciones, sin apartarse del ámbito de la misma tal como está definida en las reivindicaciones. Además, cuando existen equivalentes conocidos de características específicas, dichos equivalentes se consideran incorporados como si se hubieran mencionado específicamente en esta especificación.

50 La presente invención se describe más detalladamente con referencia a los ejemplos siguientes.

**Ejemplos:**

**Ejemplo 1:**

55 Ensayo clínico longitudinal:

Los presentes inventores diseñaron un ensayo clínico longitudinal con 50 madres lactantes y muestreo de leche a los 30 (visita 1), 60 (visita 2) y 120 (visita 3) días después del parto. Las muestras de leche se analizaron para determinar cuantitativamente la energía y los sólidos totales.

60 Recogida de leche humana: El comité de ética local de Singapur comprobó y aprobó el protocolo y la recogida de leche humana. El estudio tuvo lugar en la universidad nacional de Singapur. Las madres voluntarias de recién nacidos a término, aparentemente sanas y no fumadoras (n = 50; 31,1 ± 1,1 años de edad) proporcionaron muestras de leche materna (aproximadamente 30 ml, 4 semanas después del parto). Las muestras se recogieron con un extractor de leche después de la expresión total de un seno, mientras el bebé mamaba del otro seno. Se procuró recoger el alimento

completo, que incluía leche inicial, leche intermedia y leche posterior, como representación de un amamantamiento y para evitar la variación del contenido de lípidos en el mismo. Se separaron aproximadamente 30 ml de un alícuota en un tubo cónico de polipropileno para este estudio y el resto se administró al lactante. Las muestras recogidas para la investigación se almacenaron a -80°C hasta el análisis.

5  
10  
15  
20  
25  
30

Análisis de macronutrientes y densidad energética por infrarrojo medio (MIR): los análisis de MIR se realizaron con el analizador de leche humana (HMA, Miris, Suecia). El HMA se basa en una espectroscopia de transmisión MIR semi-sólida, diseñada específicamente para determinar la composición de macronutrientes de la leche humana. La máquina se usó según las instrucciones del fabricante. Resumiendo, se sonicó 1 ml de muestra previamente calentada (hasta 40°C en un baño de agua) durante 1 minuto, antes de inyectarlo manualmente en la entrada de leche. El análisis se llevó a cabo en el siguiente minuto antes de recuperar la leche y la entrada se lavó con agua desionizada. La celda también se lavó cada 5 inyecciones de muestra con el detergente suministrado. Además cada 10 muestras se hizo un control interno y una calibración con el patrón facilitado por Miris para fines de control de calidad.

35  
40  
45  
50  
55  
60

Análisis de ácidos grasos: se prepararon ésteres metílicos de ácidos grasos (EMAG) usando HCl/metanol (3N) como catalizador. El procedimiento de metilación fue el siguiente: en un tubo de ensayo de 15 ml provisto de tapones de rosca revestidos de teflón se introdujeron 250 µl de leche humana y después 300 µl de patrón interno EMAG 11:0 y 300 µl de patrón interno TAG 13:0, 2 ml de metanol, 2 ml de metanol/HCl (3 N) y 1 ml de n-hexano. Los tubos de ensayo se taparon firmemente, se agitaron vigorosamente y se calentaron a 100°C durante 60 minutos, con agitación adicional esporádica. Se procuró ajustar bien la tapa con su forro a fin de evitar fugas al calentar los tubos a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregaron 2 ml de agua y se agitó vigorosamente para centrifugar a 1200 g durante 5 minutos, luego la fase superior (hexano) se transfirió a viales de GC. Para una separación óptima por CGL se recomienda el uso de una columna capilar larga (100 m) muy polar. Estas columnas permiten separar con precisión los EMAG, incluidos los isómeros cis y trans. Los análisis de CGL se efectuaron en las condiciones estándar conocidas por el especialista. Se usó un cromatógrafo de gases 7890A con un cargador automático de muestras 7693 provisto de un módulo de estación preparativa (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) equipado con una columna capilar CP-Sil 88 de sílice fundida (100% de cianopropilpolisiloxano; 100 m, 0,25 mm de diámetro interior, 0,25 µm de espesor de film; Agilent, Palo Alto, CA), con un inyector dividido (relación 1:25) calentado a 250°C y un detector de ionización de llama operado a 300°C. El horno se programó a una temperatura de 60°C, mantenida durante 5 minutos, se subió hasta 165°C a 15°C/min, se mantuvo 1 minuto a esta temperatura, después se aumentó hasta 195°C a 2°C/min y se mantuvo así durante 14 min y luego se aumentó a 215°C a 5°C/min y se mantuvo durante 8 min a 215°C. Como gas portador se usó hidrógeno a un flujo constante de 1,5 ml/min.

65  
70  
75  
80  
85  
90

Análisis de fosfolípidos: las familias de fosfolípidos se separaron por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase normal usando 2 Nucleosil 50-5, 250 x 3 mm, 5 µ (Macherey-Nagel, Easton, EUA) equipado con precolumna Nucleosil 50-5 8 x 3 mm, 5 µ (Macherey-Nagel, Easton, EUA). El sistema de cromatografía estaba compuesto por un módulo Agilent 1200 (Agilent Technologies, Basilea, Suiza) y un detector de dispersión de luz por evaporación PL-ELS 1000 en línea (Polymer Laboratories, Shropshire, Inglaterra). Toda la cromatografía se realizó a 55°C. El disolvente A era de formiato amónico 3 g/l y el disolvente B de acetonitrilo/metanol (100/3 v/v). Las condiciones del gradiente para el análisis de los fosfolípidos fueron las siguientes: tiempo = 0 min, 1% de disolvente A; tiempo = 19 min, 30% de disolvente A; tiempo = 21 min, 30% de disolvente A; tiempo = 24 min, 1% de disolvente A; el caudal fue de 1 ml/min. Los datos fueron registrados y procesados con el programa Agilent ChemStation.

95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200

Análisis de gangliósidos: los gangliósidos se separaron por CL usando una columna Aquity BEH C18 (1,7 µm; 150 x 2,1 mm de d.i.; Waters). El sistema de cromatografía estaba formado por módulos Infinity1290 (Agilent Technologies, Basilea, Suiza) acoplados a un espectrómetro de masas con triple cuadrupolo (Applied biosystems/MSD Sciex, 5500 Ontario, Canadá). Toda la cromatografía se realizó a 50°C. El disolvente A estaba compuesto por agua/metanol/acetato amónico (1 mM) (90/10/0,1 v/v/v) y el disolvente B por metanol/acetato amónico (1 mM) (100/0,1 v/v). Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: tiempo = 0 min, 10% de disolvente A; tiempo = 0,2 min, 10% de disolvente A; tiempo = 8,2 min, 5% de disolvente A; tiempo = 12,2 min, 5% de disolvente A; tiempo = 12,4 min, 0% de disolvente A; tiempo = 18,4 min, 0% de disolvente A; tiempo = 18,6 min, 10% de disolvente A; tiempo = 21 min, 10% de disolvente A. El caudal fue de 0,2 ml/min. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI). Los espectros de masas ESI se registraron en el modo de iones negativos bajo las siguientes condiciones: voltaje de ionización mediante electrospray (IS) -4000 V, temperatura de la fuente 250°C, potencial de desagrupamiento (DP) -40V. El seguimiento de los disialogangliósidos 3 (DG3) y los monosialogangliósidos 3 (MG3) se realizó mediante las transiciones de los iones precursores al ion producto m/z 290 listadas en la tabla 1. El ion m/z 290 corresponde a los fragmentos Neu5Ac obtenidos de la escisión tipo B según (13). Los datos fueron registrados y procesados mediante el programa Multiquant 2.1 (Applied Biosystems, Sciex, Ontario, Canadá). La cuantificación se realizó con una curva de calibración. Se prepararon soluciones madre de DG3 y MG3 en metanol al 70% (1 mg/ml) y se hicieron diluciones al volumen deseado con metanol al 70% para obtener 6 niveles de concentración que cubrían un intervalo de 7,5 hasta 22,5 mg/ml. Las áreas totales de DG3 y MG3 se calcularon como las sumas de las áreas de los picos correspondientes a las transiciones de los iones precursores al ion producto m/z 290.

#### Análisis estadístico:

Los datos se registraron 1, 2 y 4 meses después del nacimiento de los bebés. La tabla 2 muestra los valores mínimos,

medios, máximos y la desviación estándar (SD) de cada medición. Los modelos estadísticos ajustados de los datos brutos se muestran en las figuras 1-3. El análisis longitudinal se realizó utilizando modelos lineales mixtos. Las figuras también muestran el efecto secuencial de cada uno de los términos edad, edad<sup>2</sup>, sexo e interacciones edad-sexo por este orden particular, expresados como valor P de la correspondiente prueba F. Así, P[edad] es un valor P suponiendo un modelo lineal y P[edad<sup>2</sup>] corresponde a uno cuadrático. El modelo apropiado se escoge según si la trayectoria es lineal (P [edad]) o curvada (P [edad<sup>2</sup>]). Los R cuadrados ajustados se calcularon para obtener el grado de variabilidad explicado por los modelos estadísticos utilizados.

El análisis se llevó a cabo usando el siguiente modelo lineal de efectos mixtos:

Conc: = Edad + Edad<sup>2</sup> + Sexo + Edad\_Sexo + (Edad<sup>2</sup>)\_Sexo + Efectos aleatorios:

Los efectos aleatorios son términos específicos del sujeto para modelar la correlación subyacente entre mediciones repetidas.

**Tabla 1.** Iones precursores de DG3 y MG3. La energía de colisión (EC) se ajustó a -40 V.

Tipo de ion molecular	m/z predicho	m/z observado	Error de masa (ppm)	Estructura asignada
[M-H] <sup>-</sup>	1125,6897	1125,6902	8,7	GM3d32:0
[M-H] <sup>-</sup>	1151,7053	1151,7059	-5,1	GM3d34:1
[M-H] <sup>-</sup>	1149,6897	1149,6002	8,5	GM3d34:2
[M-H] <sup>-</sup>	1175,7053	1175,7059	5,0	GM3d36:3
[M-H] <sup>-</sup>	1173,6869	1173,6902	8,3	GM3d36:4
[M-H] <sup>-</sup>	1207,7679	1207,7685	1,3	GM3d38:1
[M-H] <sup>-</sup>	1235,7992	1235,7998	0,2	GM3d40:1
[M-H] <sup>-</sup>	1223,7992	1223,7998	0,2	GM3d40:7
[M-H] <sup>-</sup>	1263,8305	n.a.	-	GM3d42:1
[M-H] <sup>-</sup>	1261,8149	n.a.	-	GM3d42:2
[M-2H] <sup>2-</sup>	706,8808	706,8814	-1,9	GD3d32:1
[M-2H] <sup>2-</sup>	721,9043	721,9048	-6,7	GD3d34:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	720,8965	720,8970	4,1	GD3d34:1
[M-2H] <sup>2-</sup>	719,8887	719,8892	0,2	GD3d34:2
[M-2H] <sup>2-</sup>	718,8808	718,8814	-1,9	GD3d34:3
[M-2H] <sup>2-</sup>	728,9121	728,9127	-3,7	GD3d35:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	735,9195	735,9205	0,5	GD3d36:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	733,9043	733,9048	-6,6	GD3d36:2
[M-2H] <sup>2-</sup>	742,9278	742,9283	2,3	GD3d37:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	741,9200	741,9205	-0,7	GD3d37:1
[M-2H] <sup>2-</sup>	749,9356	749,8984	2,1	GD3d38:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	747,9200	747,9205	0,7	GD3d38:2
[M-2H] <sup>2-</sup>	746,9121	746,9127	-3,6	GD3d38:3
[M-2H] <sup>2-</sup>	745,9043	745,9048	6,5	GD3d38:4
[M-2H] <sup>2-</sup>	744,8965	744,8970	-9,4	GD3d38:5
[M-2H] <sup>2-</sup>	743,8887	743,8892	1,1	GD3d38:6
[M-2H] <sup>2-</sup>	763,9513	763,9528	-2,3	GD3d40:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	762,9434	762,9440	-5,2	GD3d40:1
[M-2H] <sup>2-</sup>	777,9669	777,9674	3,3	GD3d42:0
[M-2H] <sup>2-</sup>	775,9513	775,9048	-6,2	GD3d42:2

*n.d.: no detectado*

*n.a.: la identificación por espectroscopia de masas de alta resolución no fue posible porque el rango m/z estaba fuera de la capacidad del aparato.*

**Tabla 2. Evolución longitudinal del valor energético y de varios lípidos en leche humana secretada para bebés hembra (N = 25) y bebés varones (N = 25)**

Nutriente	Leche secretada para bebés hembra				Leche secretada para bebés varones				Combinada				
	Visita	Mínimo	Medio	SD	Máximo	Mínimo	Medio	SD	Máximo	Mínimo	Medio	SD	Máximo
Valor energético (kcal por 100 ml)	V1	41,00	64,04	8,12	75,00	49,00	67,80	10,41	88,00	41,00	65,92	9,43	88,00
	V2	28,00	62,08	14,47	82,00	37,00	69,90	23,25	140,00	28,00	65,99	19,57	140,00
	V3	1,00	62,62	20,71	102,00	42,50	77,56	21,04	128,00	1,00	70,24	22,00	128,00
Lípidos (g por 100 ml)	V1	2,50	3,98	0,84	6,00	2,70	4,36	0,97	6,20	2,50	4,17	0,92	6,20
	V2	0,70	3,61	1,43	5,70	1,00	4,46	2,41	11,90	0,70	4,03	2,00	11,90
	V3	0,40	3,88	1,78	7,90	1,70	5,39	2,14	10,50	0,40	4,65	2,10	10,50
Ácido linoleico (mg por 100 ml)	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
AGPI totales (g 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
Fosfatidilcolina (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
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
Contenido 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:**

Abajo se facilita un ejemplo de una fórmula infantil inicial para bebés varones hasta la edad de tres meses. La fuente proteica es una mezcla habitual de proteína de suero de leche y caseína.

5

<b>Nutriente</b>	<b>por 100 kcal</b>	<b>por litro</b>
Energía (kcal)	100	678
Proteína (g)	1,68	11,3
Grasa (g)	6,38	43,64
Ácido linoleico (g)	0,98	6,7
Ácido $\alpha$ -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 ( $\mu$ g)	8	50
Se ( $\mu$ g)	2	13
Vitamina A ( $\mu$ g de RE)	105	700
Vitamina D ( $\mu$ g)	1,5	10
Vitamina E ( $\mu$ g de TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 ( $\mu$ 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 ( $\mu$ g)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 ( $\mu$ g)	0,3	2
Biotina ( $\mu$ g)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I ( $\mu$ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
Fosfatidilcolina (mg)	9,12	61,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,51	70,5
Fosfatidilinositol (mg)	1,75	11,5

**Ejemplo 3:**

Abajo se indica un ejemplo de una fórmula infantil para bebés varones mayores de tres meses. La fuente proteica es una mezcla habitual de proteína de suero de leche y caseína.

10

<b>Nutriente</b>	<b>por 100 kcal</b>	<b>por litro</b>
Energía (kcal)	100	775,64
Proteína (g)	1,18	8,48
Grasa (g)	6,73	53,88
Ácido linoleico (g)	0,92	7,31
Ácido $\alpha$ -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 ( $\mu$ g)	8	50

(continuación)

<b>Nutriente</b>	<b>por 100 kcal</b>	<b>por litro</b>
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg de RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (µg de 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
Fosfatidilcolina (mg)	7,07	53,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	11,83	88,5
Fosfatidilinositol (mg)	2,4	18,1

**Ejemplo 4:**

5

Abajo se facilita un ejemplo de una fórmula infantil inicial para bebés hembra hasta la edad de tres meses. La fuente proteica es una mezcla habitual de proteína de suero de leche y caseína.

<b>Nutriente</b>	<b>por 100 kcal</b>	<b>por litro</b>
Energía (kcal)	100	640,4
Proteína (g)	1,66	10,72
Grasa (g)	6,18	39,8
Ácido linoleico (g)	0,72	4,72
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 de RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (µg de 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

(continuación)

Nutriente	por 100 kcal	por litro
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
Fosfatidilcolina (mg)	9,16	58,1
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,16	64,7
Fosfatidilinositol (mg)	1,58	9,9

**Ejemplo 5:**

5

Abajo se indica un ejemplo de una fórmula infantil hipoalérgica para bebés hembra mayores de tres meses. La fuente proteica es una mezcla habitual de proteína de suero de leche y caseína.

Nutriente	por 100 kcal	por litro
Energía (kcal)	100	626,17
Proteína parcialmente hidrolizada (g)	1,4	8,12
Grasa (g)	5,87	38,75
Ácido linoleico (g)	0,82	5,26
Ácido $\alpha$ -linoléico (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 ( $\mu$ g)	8	50
Se ( $\mu$ g)	2	13
Vitamina A ( $\mu$ g de RE)	105	700
Vitamina D ( $\mu$ g)	1,5	10
Vitamina E ( $\mu$ g de TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 ( $\mu$ 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 ( $\mu$ g)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 ( $\mu$ g)	0,3	2
Biotina ( $\mu$ g)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I ( $\mu$ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
Fosfatidilcolina (mg)	6,68	45,2
Fosfatidiletanolamina (mg)	10,68	72,4
Fosfatidilinositol (mg)	2,28	15,1

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición nutricional sintética para lactantes que contiene:  
 5 a. 60-85 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,9-6 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 600-810 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 y está adaptada especialmente a las necesidades nutricionales de un bebé o niño varón, de forma que las cantidades de todos los nutrientes reflejan las proporciones de nutrientes presentes en el producto líquido final listo para consumir.
- 10 2. La composición nutricional sintética de la reivindicación 1, que también contiene:  
 d. 710-930 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales.
3. La composición nutricional sintética de la reivindicación 1 o 2, que también contiene uno de los siguientes fosfolípidos o una mezcla de ellos, p.ej.:  
 15 e. 4,7-6,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y  
 g. 1-2 mg/100 ml de fosfatidilinositol.
- 20 4. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que también contiene:  
 h. 21-30 mg/100 ml de fosfolípidos.
5. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene:  
 25 a. 60-75 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,9-4,9 g/100 m de lípidos, y  
 c. 600-740 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes, o una mezcla de ellos:  
 d. 710-880 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
 e. 5,4-6,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 30 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
 g. 1-1,3 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
 h. 21-26 mg/100 ml de fosfolípidos,  
 y la composición está adaptada especialmente para un bebé varón de menos de tres meses de edad.
- 35 6. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene:  
 a. 70-85 kcal/100 ml de energía,  
 b. 5,0-6 g/100 m de lípidos, y  
 c. 660-810 mg/100 ml de ácido linoleico,  
 y además contiene uno cualquiera de los siguientes ingredientes, o una mezcla de ellos:  
 40 d. 755-930 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
 e. 4,77-5,8 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 f. 6,3-10 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
 g. 1,6-1,98 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
 h. 24-30 mg/100 ml de fosfolípidos,  
 45 y la composición está adaptada especialmente para un bebé o niño pequeño varón de más de tres meses de edad.
7. Una composición nutricional sintética para lactantes que contiene:  
 a. 57-70 kcal/100 ml de energía,  
 b. 3,5-4,5 g/100 ml de lípidos, y  
 c. 410-580 mg/100 ml de ácido linoleico.  
 50 y está adaptada especialmente a las necesidades nutricionales de una lactante o niña pequeña, de forma que las cantidades de todos los nutrientes reflejan las proporciones de nutrientes presentes en el producto líquido final listo para consumir.
- 55 8. La composición nutricional sintética de la reivindicación 7, que también contiene:  
 d. 510-680 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados.
9. La composición nutricional sintética de la reivindicación 7 u 8, que también contiene uno de los siguientes fosfolípidos o una mezcla de ellos, p.ej.:  
 e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
 60 f. 5,8-8 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina, y  
 g. 0,9-1,7 mg/100 ml de fosfatidilinositol.
10. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que también contiene:  
 65 h. 19-25 mg/100 ml fosfolípidos.
11. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que contiene:

- a. 62-66 kcal/100 ml de energía,  
b. 3,6-4,4 g/100 ml de lípidos, y  
c. 415-510 mg/100 ml de ácido linoleico,  
y además lleva uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:  
5 d. 510-630 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
f. 5,8-7,2 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
g. 0,9-1,1 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
h. 20-24 mg/100 ml de fosfolípidos.  
10 y está adaptada especialmente para una lactante o niña pequeña de menos de tres meses de edad.
12. La composición nutricional sintética de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que contiene:  
a. 60-65 kcal/100 ml de energía,  
b. 3,6-4,3 g/100 ml de lípidos, y  
15 c. 475-580 mg/100 ml de ácido linoleico,  
y además contiene uno de los siguientes ingredientes o una mezcla de ellos:  
d. 550-670 mg/100 ml de ácidos poliinsaturados totales,  
e. 5,2-6,4 mg/100 ml de fosfatidilcolina,  
f. 6,4-7,9 mg/100 ml de fosfatidiletanolamina,  
20 g. 1,35-1,65 mg/100 ml de fosfatidilinositol, y  
h. 20-24 mg/100 ml de fosfolípidos.  
y está adaptada especialmente para una lactante o niña pequeña de más de tres meses y menos de 36 meses.
13. Un conjunto de composiciones nutricionales sintéticas para lactantes en el cual la primera composición está de  
25 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y una segunda composición está de acuerdo con cualquiera de  
las reivindicaciones 7 a 12, de manera que la primera composición está especialmente adaptada a las necesidades  
nutricionales de un bebé o niño varón y la segunda composición está especialmente adaptada a las necesidades  
nutricionales de una lactante o niña pequeña.

30

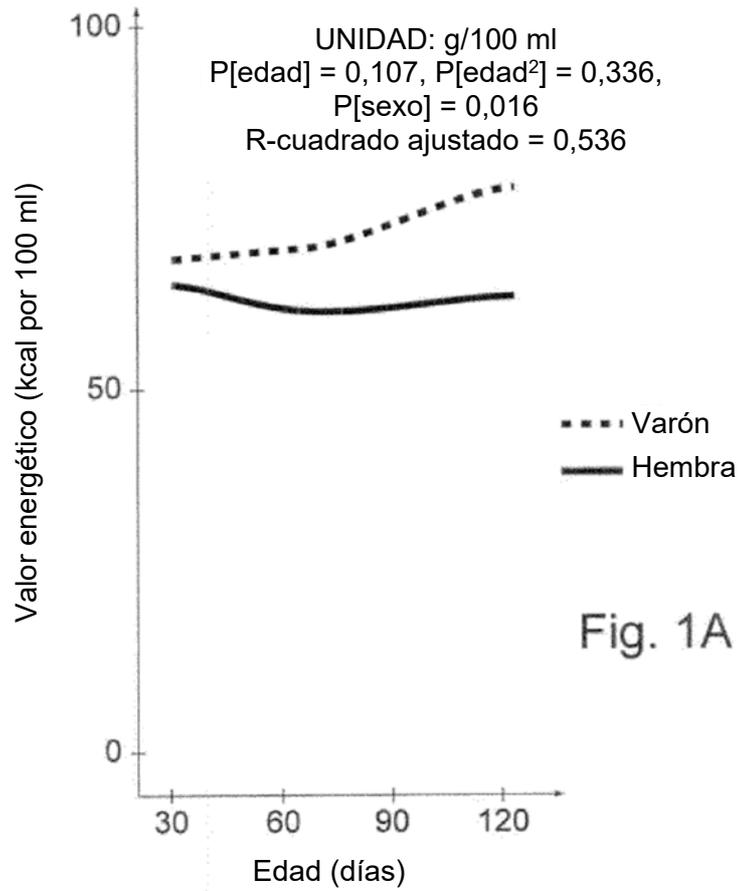


Fig. 1A

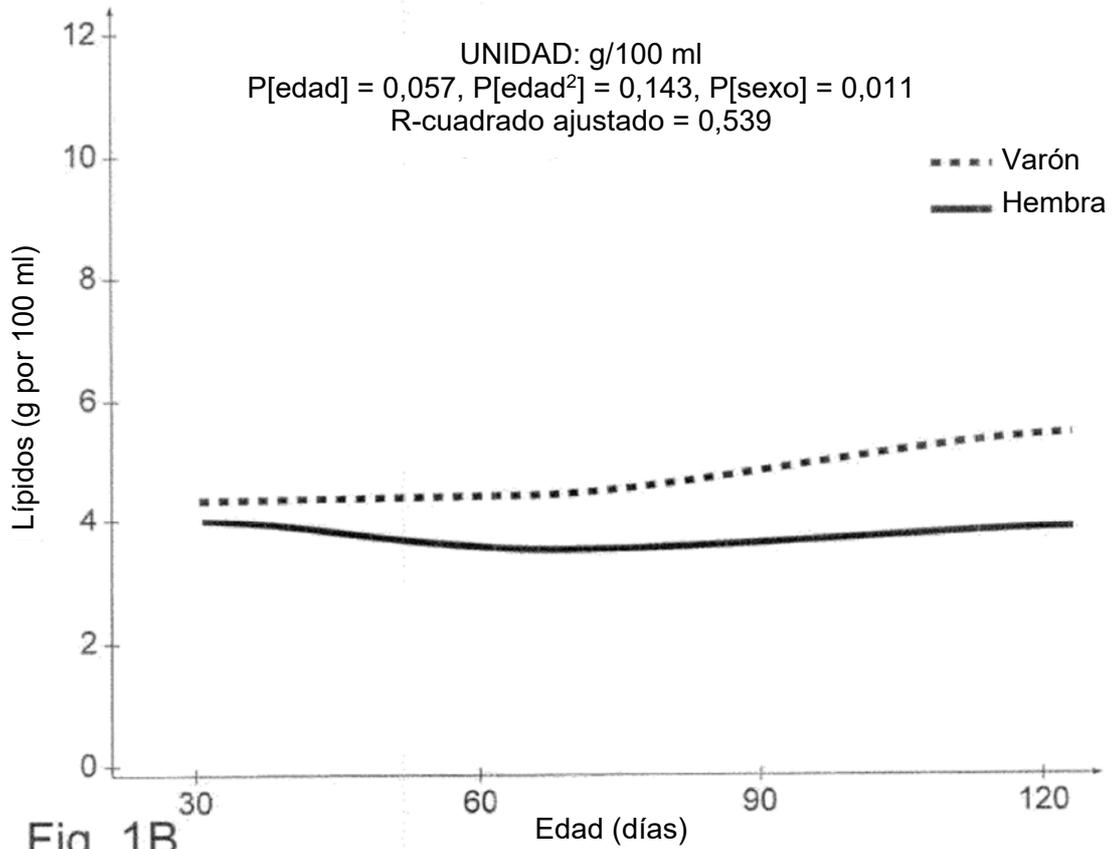
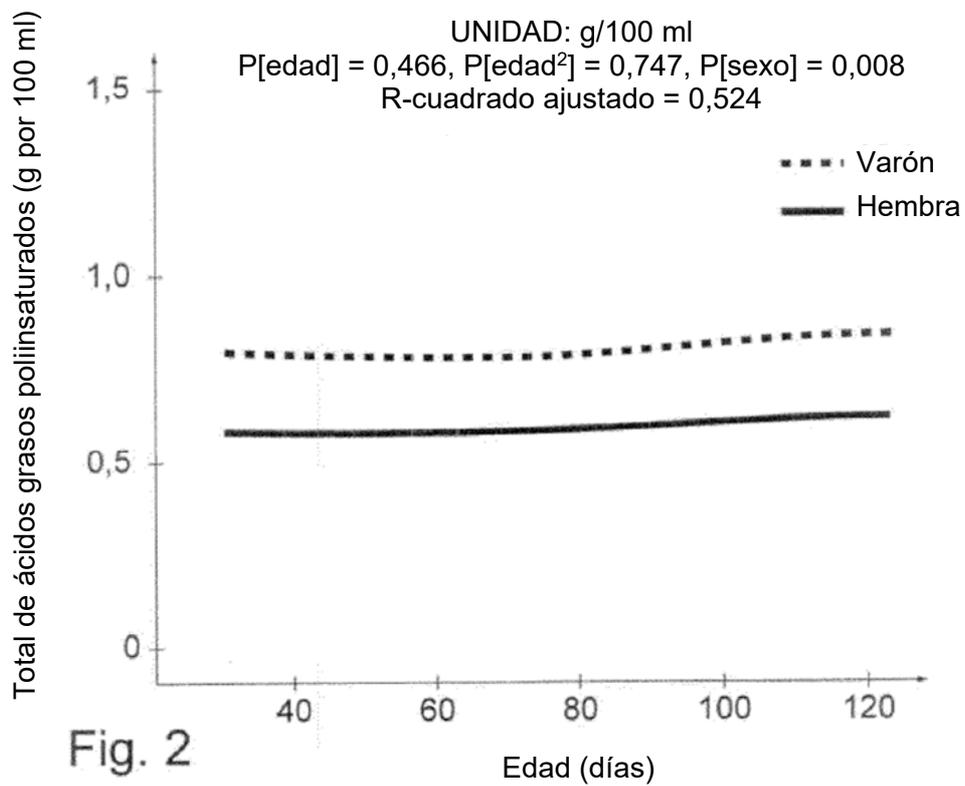
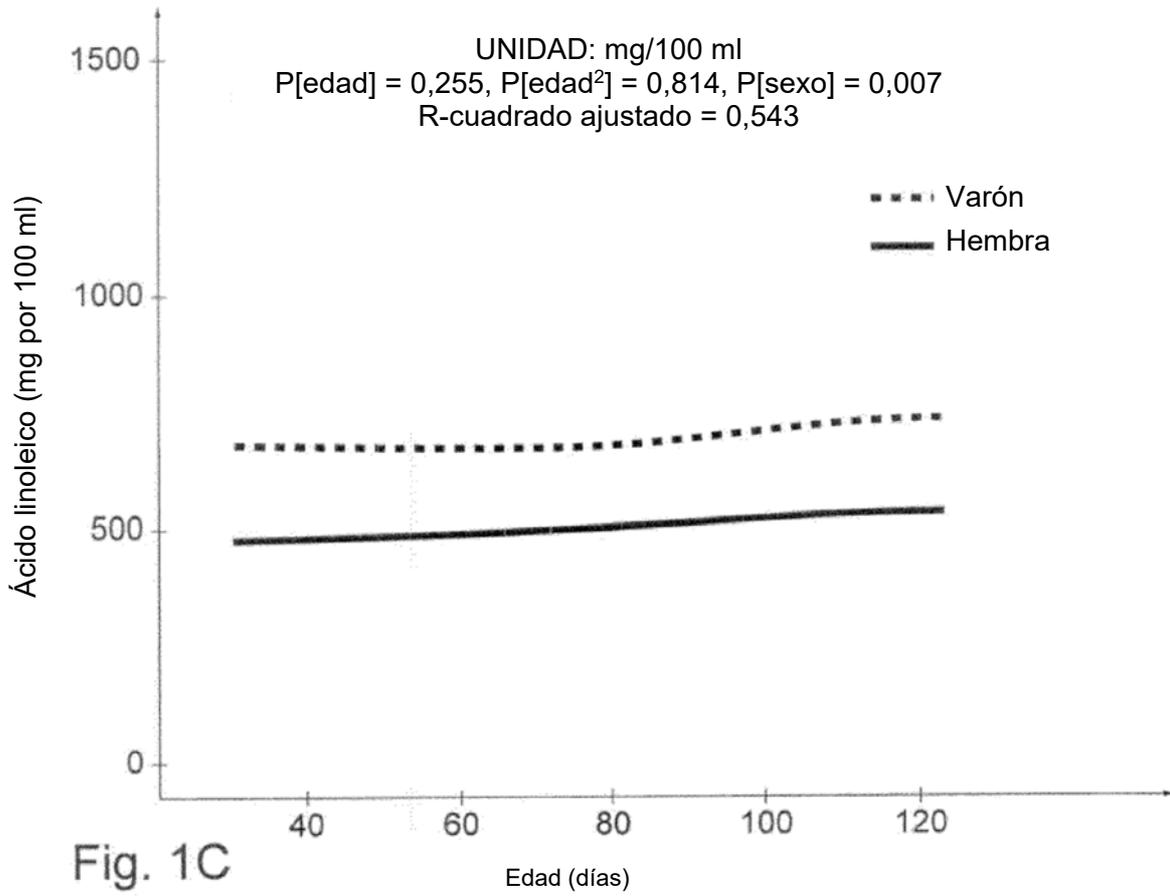


Fig. 1B



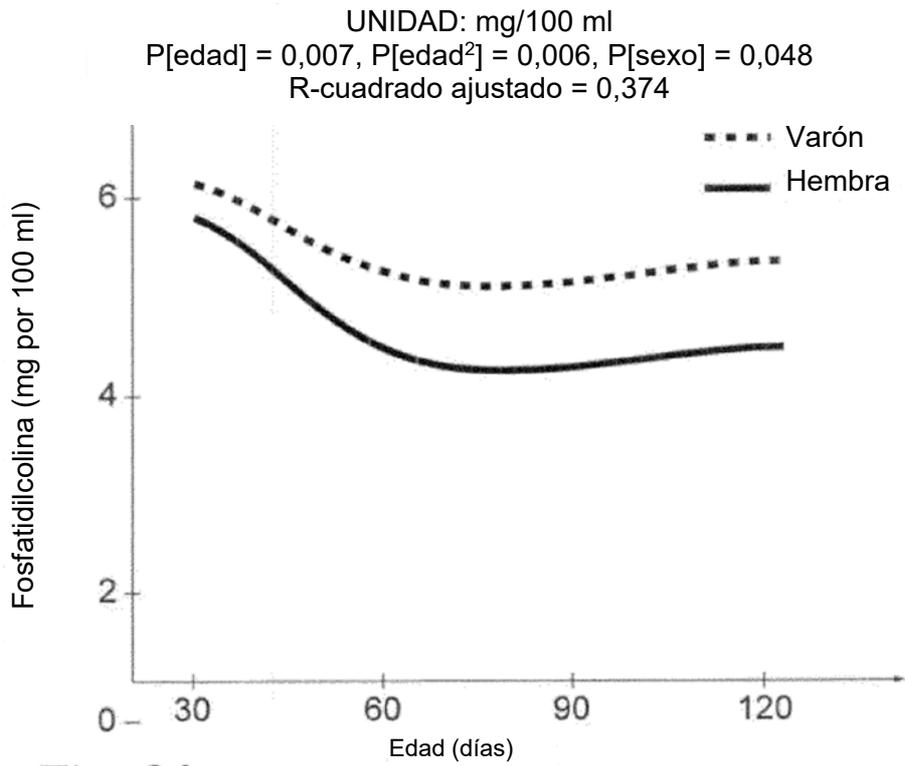


Fig. 3A

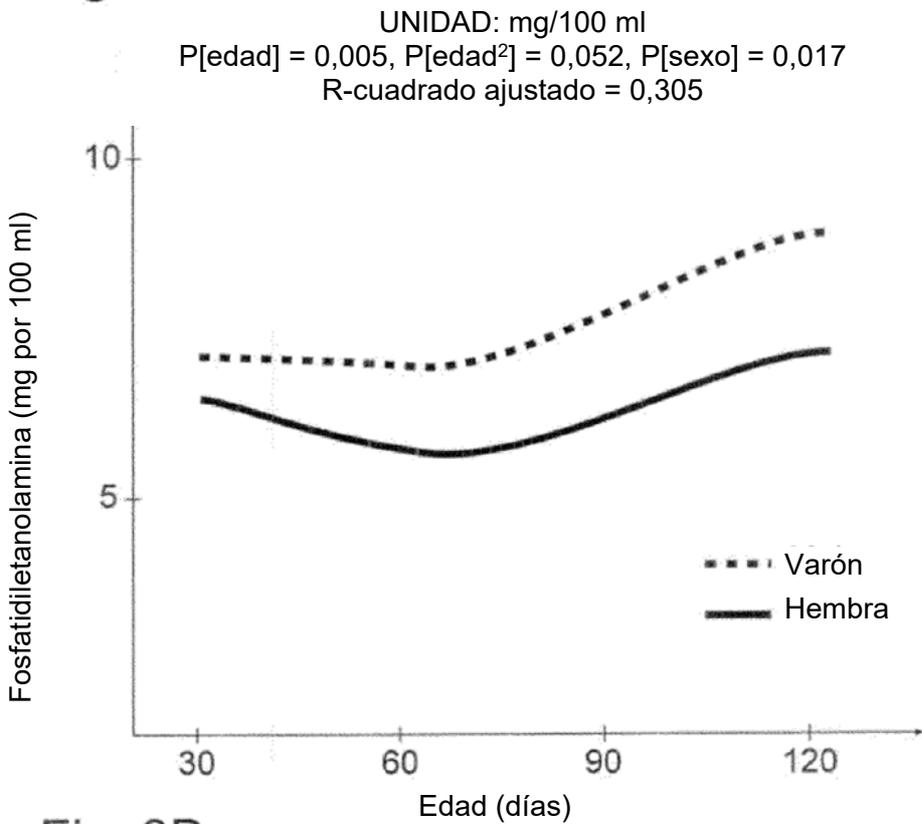


Fig. 3B

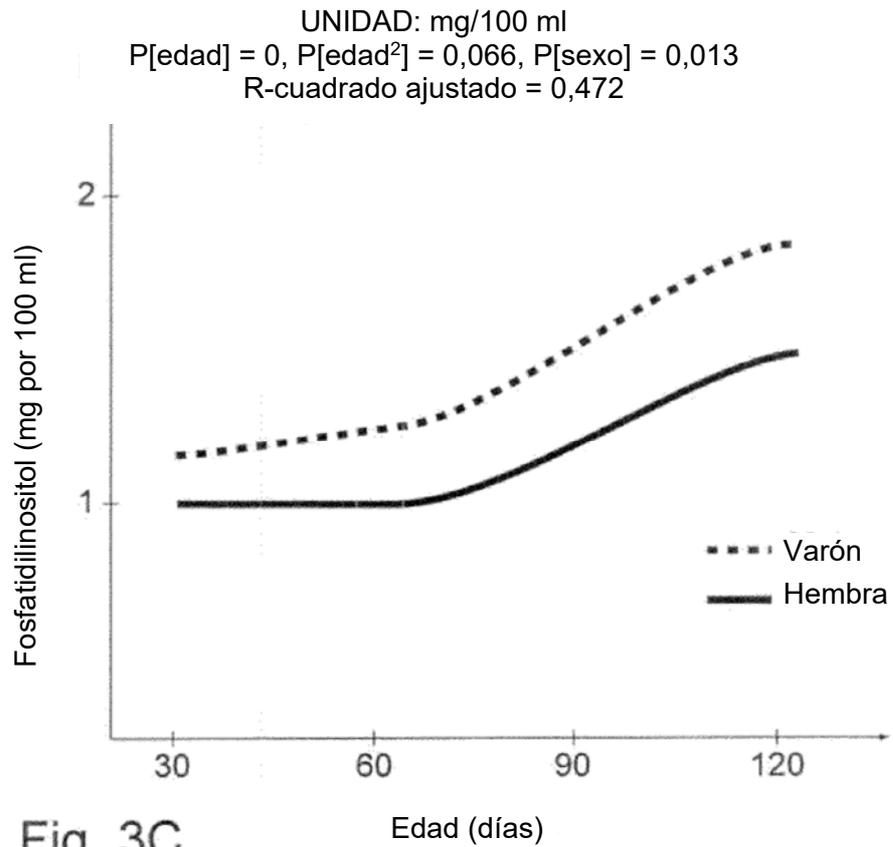


Fig. 3C

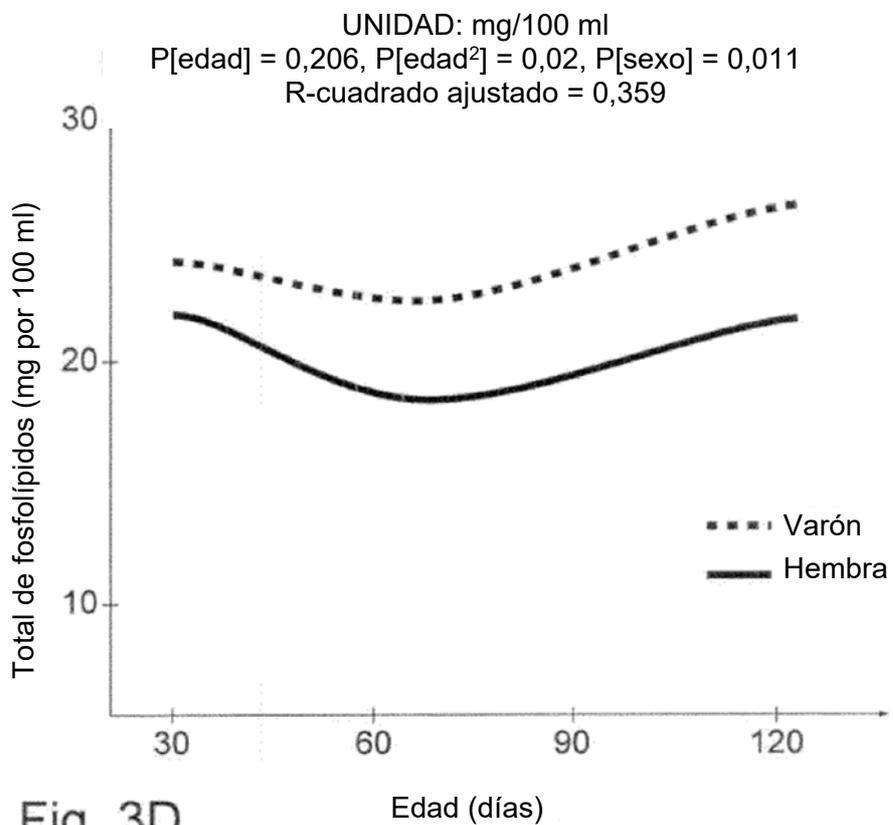


Fig. 3D