

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 404**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/17 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2013 E 16205569 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3175719**

54 Título: **Composición nutricional**

30 Prioridad:

10.04.2012 SE 1250357

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

29.04.2020

73 Titular/es:

**HERO AG (100.0%)
Karl Roth-Strasse 8
5600 Lenzburg, CH**

72 Inventor/es:

**LÖNNERDAL, BO;
HERNELL, OLLE;
SJÖBERG, LARS-BÖRJE y
TENNEFORS, CATHARINA**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 757 404 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición nutricional

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de las composiciones nutricionales y preparados para lactantes.

10 **Antecedentes**

10 La investigación ha mostrado que el peso al nacer y los patrones de crecimiento durante los primeros años de vida son relevantes para el desarrollo del síndrome metabólico con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta (D. J. P. Barker. *Hormone Research* 2005; 64 (supl. 3):2-7). Según "la hipótesis de aceleración del crecimiento" un rápido crecimiento durante el primer año de vida, probablemente debido a efectos de impronta sobre el sistema metabólico en el cuerpo, da como resultado un aumento del riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y cardiopatías coronarias en una etapa posterior de la vida. (A. Singhal *et al.* *The Lancet*, 2004, vol. 363:1642-1645).

20 Los lactantes alimentados con preparado aumentan de peso más rápido durante el primer año de vida en comparación con lactantes amamantados (J. Baird *et al.* *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2008, vol. 22, 575-586. K. G. Dewey. *Biol Neonate*, 1998; 74:94-105).

25 Los lactantes que se alimentan con preparado tienen en la vida adulta un aumento del riesgo de intolerancia a la glucosa y perfil lipídico desfavorable con bajo nivel de colesterol HDL y alto nivel de colesterol LDL, todos factores de riesgo conocidos para la enfermedad cardiovascular (A. C. J. Ravelli *et al.* *Arch Dis Child* 2000; 82:248-252). Si el preparado para lactantes se prepara más parecido a la leche humana, esto puede proporcionar posiblemente una reducción de estas diferencias y, podría proporcionar una reducción sustancial de la morbilidad en la población.

30 Un preparado para lactantes se basa comúnmente en proteínas de leche de vaca, que difieren de las proteínas de la leche materna en su composición de aminoácidos. Para cubrir las necesidades de aminoácidos del lactante, el nivel de proteína en el preparado para lactantes tiene por tanto que ser mayor. Esto proporciona una ingesta total de proteína mucho mayor por parte de los lactantes alimentados con preparado, lo que puede proporcionar un estrés metabólicos en los lactantes.

35 Koletzko B *et al.* sugieren que limitar el contenido de proteína del lactante y el preparado de continuación y, más generalmente, la ingesta de proteína en la dieta durante la lactancia podría constituir un enfoque potencialmente importante para reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia. Un gran ensayo controlado aleatorizado mostró efectos significativos de una menor ingesta de proteína del preparado para lactantes sobre el peso, peso para la talla, y el IMC durante los primeros 2 años de vida. (B. Koletzko *et al.* *Am J Clin Nutr*, 2009; 89:1836-1845).

40 Un aumento de la ingesta de proteína como es el resultado de usar los preparados de alto contenido de proteína que se encuentran en el mercado hoy en día conduce a mayores niveles de insulina en los lactantes. Los lactantes alimentados con preparado obtienen aproximadamente un 70% más de proteína que los lactantes amamantados entre los 3-6 meses de edad (M.J. Heinig *et al.* *Am J Clin Nutr*, 1993; 58:152-156). También se muestran más cifras referentes al aumento de la ingesta de proteína en un estudio europeo más reciente. (Koletzko B. *et al.* *Adv Exp Med Biol*. 2005; 569:69-79).

50 Los niños alimentados con preparado para lactantes también tienen una mayor ingesta de energía que los niños amamantados. El motivo por el que los niños alimentados con preparado tienen un mayor riesgo de obtener demasiada energía con relación a sus necesidades para cumplir con su crecimiento es multifactorial. Las madres que alimentan con biberón tienen una mayor tendencia al "control maternal", es decir el niño tiene menos capacidad de controlar su propia ingesta, en comparación con los niños amamantados (T. E. M. Taveras *et al.* *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (5) e577-e584).

55 En un estudio de la ingesta de colesterol de Demmers T.A. *et al.* los lactantes alimentados con preparado tuvieron a los 4 meses de edad una ingesta de energía un 40% mayor que los lactantes amamantados. (T. A. Demmers *et al.* *Pediatrics*, 2005, vol. 115 (6) 1594-1601). Se ha mostrado que un aumento de "control maternal" acelera el sobrepeso entre niños de más peso y también aumenta el problema con bajo peso entre niños con dificultades para aumentar de peso (C. Farrow *et al.* *Pediatrics*, 2006, vol. 118 (2) e293-e298).

60 Los lactantes alimentados con diferente preparados con diferente densidad de energía parecieron poder compensar en cierta medida una densidad de energía mayor o menor ajustando la cantidad de alimento consumida, pero una mayor densidad de energía del preparado tiende a aumentar la ingesta calórica del lactante (S. J. Fomon *et al.* *J. Nutrition*, 1969, 98: 241-254 y S. J. Fomon *et al.* *Acta Paediatr Scand* 64: 72-181, 1975). Hay un gran interés en estos temas pero únicamente unos cuantos estudios disponibles.

65

Se observan diferencias en la morbilidad entre los lactantes amamantados y alimentados con preparado. Los lactantes amamantados tienen menos infecciones respiratorias, infecciones de oído y gastroenteritis que los lactantes alimentados con preparado. (A. L. Wright *et al.* BMJ, vol. 299, 946-949, B. Duncan *et al.* Pediatrics, 2003, vol. 91 (5) 867-873, G. Aniansson *et al.* Pediatr Infect Dis J, 1994, vol. 13 (3) 182-188 y K.G. Dewey *et al.* J Pediatr, 1992, vol. 126 (n.º 5) parte 1 695-702). Una posible explicación es que la leche materna contiene más sustancias de modulación inmunitaria que la leche de vaca.

El ácido siálico se encuentra en la leche tanto unido a proteínas, por ejemplo kappa-caseína con su contenido de glicomacropéptido (GMPC), como unido a lípidos en gangliósidos. El ácido siálico se encuentra en altas concentraciones en el cerebro humano y la leche materna, y se ha propuesto como factor de la leche que podría tener un impacto sobre el desarrollo del sistema nervioso central (B. Wang *et al.* Eur J Clin Nutr, (2003) 57, 1351-1369). Se ha mostrado que el enriquecimiento de ácido siálico en la dieta de lechones mejoran la memoria y el aprendizaje (B. Wang *et al.* Am J Clin Nutr, 2007;85:561-569).

Además, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) tienen un claro impacto sobre el sistema nervioso en desarrollo. Los niños amamantados tienen mayores niveles de ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) tanto en la sangre como en el cerebro que los niños que recibieron preparado sin la adición de ARA y DHA (M. Makrides *et al.* Am J, Clin Nutr 1994; 60:189-94).

La esfingomielina en la dieta también es probablemente importante para el desarrollo del sistema nervioso de un lactante. En estudios con ratas, se muestra que el enriquecimiento con esfingomielina en la dieta aumenta la mielinización del sistema nervioso (K.S.T. Oshida *et al.* Pediatr Res, 2003. 53: p. 589-593). La leche materna contiene esfingomielina y la cantidad es de entre 4-9 mg/100 g.

Usando nueva tecnología dentro de la industria láctea, la purificación permite que se separen nuevas fracciones de leche. Un ejemplo de una fracción de este tipo es "membrana de glóbulos grasos lácteos" (MGGL), que comprende 120 proteínas diferentes en una doble capa fosfolipídica que rodea gotitas de grasa dentro de la leche. Esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina son los fosfolípidos predominantes. Butirofilina, MUC1 y PAS6/7 (lactoaderina), CD₁₄, TLR₁ y TLR₄ son ejemplos de las proteínas predominantes que tienen todas un efecto antimicrobiológico (V. L. Spitsberg. J Dairy Sci, 2005. 88: págs. 2289-2294, T.A. Reinhardt & J. D. Lippolis. J Dairy Res, 2006. 73(4): p. 406-416).

El nivel de colesterol en la leche materna es mucho mayor que en un preparado para lactantes basado en aceite vegetal regular. El nivel en la leche materna es de aproximadamente 10 mg/100 ml y el nivel en los preparados para lactantes en el mercado es de aproximadamente 0,2 - 1,0 mg/100 ml. Por tanto, los lactantes amamantados en la actualidad obtienen una ingesta de colesterol mucho mayor que los lactantes alimentados con preparado. Esto proporciona un mayor nivel de colesterol en sangre en lactantes amamantados durante la lactancia. Sin embargo, a una mayor edad, > 17 años, los lactantes amamantados muestran un menor nivel de colesterol en sangre, que se asocia con un menor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en comparación con niños que se alimentaron con preparado (C. G. Owen *et al.* Am J Clin Nutr, 2008; 88:305-314, T. A. Demmers *et al.* Pediatrics, 2005, vol. 115 (6) 1594-1601). El nivel de colesterol en sangre en lactantes no depende sólo de la ingesta oral de colesterol, sino también de la tasa sintética endógena de colesterol. Estudios con lactantes han mostrado que los lactantes alimentados con preparado, que tienen un bajo nivel de colesterol en sangre, tienen una tasa sintética endógena regulada por incremento de colesterol, en comparación con lactantes amamantados. Esto puede ser un efecto para tratar de compensar la baja ingesta oral. A pesar de esta regulación por incremento endógena de la síntesis de colesterol, los lactantes alimentados con preparado tienen un menor nivel de colesterol en sangre que los lactantes amamantados. Por tanto, se han realizado esfuerzos para añadir colesterol a preparado para lactantes para imitar el nivel en la leche materna y aumentar el nivel de colesterol en sangre en los lactantes alimentados con preparado (T.M. Bailey *et al.* Metabolism 2002; 51:25-33). Para arrojar más luz sobre esto, Demmers *et al.* realizaron un estudio clínico con lactantes, en el que se añadió colesterol a un preparado para lactantes disuelto en etanol para aumentar la biodisponibilidad. Se analizaron el colesterol sangre y FSR (tasa fraccional de síntesis, *fractional synthesis rate*) hasta los 18 meses de edad. Demostraron una disminución de la colesterogénesis y una concentración de colesterol en plasma circulante creciente a los 4 meses de edad a medida que se aumentó el colesterol en la dieta. Pero estas diferencias no se observaron a los 18 meses de edad. La razón de colesterol total/colesterol HDL difirió entre el grupo amamantado y el preparado de leche de vaca complementado con colesterol a los 4 meses, lo que indica un metabolismo de colesterol diferente entre el grupo amamantado y el complementado con colesterol. Puesto que sólo se realizó un seguimiento del grupo de estudio hasta los 18 meses, no se conocen las consecuencias a largo plazo de esto. Aunque los resultados confirmaron los resultados de otros estudios de que un aumento de la ingesta de colesterol durante los primeros meses proporciona un mayor nivel de colesterol total en sangre, han de estudiarse adicionalmente tanto la importancia de cómo se añade el colesterol como las consecuencias a largo plazo sobre el nivel de colesterol en la vida adulta. (T. A. Demmers *et al.* Pediatrics, 2005, vol. 115 (6) 1594-1601).

Antecedentes específicos

Existe la necesidad de una composición nutricional o un preparado para lactantes que proporcione al lactante

alimentado con preparado, por ejemplo, un patrón de crecimiento, carga metabólica y nivel de colesterol en sangre similar a los niños amamantados y también que reduzca al mismo tiempo, por ejemplo, el riesgo de morbilidad durante la lactancia así como en una etapa posterior de la vida.

5 También existe la necesidad de un método de producción para una composición nutricional de este tipo que tenga todos los ingredientes deseados con el fin de lograr una composición nutricional que proporcione la composición nutricional a los lactantes alimentados con preparado un patrón de crecimiento y desarrollo similar al de los niños amamantados. También existe al mismo tiempo la necesidad de un método de producción para producir una
10 composición nutricional que permita un buen sabor para una composición nutricional de este tipo, por ejemplo similar al sabor de la leche materna.

Existe la necesidad de desarrollar un preparado para lactantes con contenido reducido de proteína y bajo contenido de energía, que todavía cubra las necesidades de aminoácidos y otros nutrientes del lactante.

15 **Técnica anterior**

Nada en la técnica anterior da a conocer una composición nutricional según la invención; se han realizado varios intentos de producir un preparado para lactantes más similar a la leche humana: se muestran métodos para producir preparados de bajo contenido de proteína y alto contenido calórico en el documento EP1841330B1. Sin embargo, el
20 método descrito en el documento EP1841330B1 no incluye un método para producir un preparado con un aumento del nivel de ácido siálico y colesterol y no es un preparado con energía reducida. En el documento US 2008003330, se da a conocer un método para producir un preparado con un aumento del nivel de ácido siálico y fosfolípidos, pero con un alto nivel de proteínas convencional así como un nivel de energía y colesterol convencional. El preparado para lactantes descrito en el documento US2008003330 usa adiciones de MGGL.

25 El documento WO2007073192 muestra un preparado para lactantes reducido en glico-macropéptido de caseína (GMPc).

También se han presentado preparados para lactantes con un aumento de las concentraciones de α -lactoalbúmina con el fin de imitar la composición de la leche materna pero con un alto nivel de proteínas y energía convencional (por ejemplo; E. L. Lien. Am J Clin Nutr, 2003;77 (supl.):1555S-1558S). El objetivo del estudio descrito era estudiar los efectos de preparados para lactantes complementados con glicomacropéptido o α -lactoalbúmina sobre el crecimiento, estado mineral, absorción de hierro, zinc y calcio, así como aminoácidos en plasma, nitrógeno ureico en sangre y concentraciones de insulina en plasma. Los lactantes amamantados y los lactantes alimentados con
35 preparado enriquecido en α -lactoalbúmina tuvieron perfiles de aminoácido esenciales e insulina en plasma similares, que fueron diferentes a los de los lactantes alimentados con preparado de glicomacropéptido o de control.

El documento WO 2010/027258 A1 muestra un preparado para lactantes que comprende un componente lipídico que tiene un mayor tamaño de glóbulo lipídico y en el que la fuente de proteína, por ejemplo, se basa en lactosuero ácido o lactosuero dulce del que se ha retirado el que glico-macropéptido de caseína (GMPc). El preparado para
40 lactantes en el documento WO 2010/027258 A1 tiene preferiblemente un contenido de proteína de 1,25-1,35 g/100 ml.

En los preparados para lactantes desarrollados previamente, el contenido de GMPc en los preparados para lactantes se disminuyó para reducir la cantidad de treonina (véase, por ejemplo, el documento WO2006069918, página 4).

Objeto de la invención

50 El objeto general de la invención es encontrar una nueva composición nutricional, por ejemplo un preparado para lactantes o un preparado de continuación que dé como resultado un crecimiento y desarrollo y morbilidad iguales o similares que para niños amamantados en el plazo de los primeros meses en la vida de un lactante pero también el mismo crecimiento y desarrollo en una etapa posterior de la vida cuando los lactantes o niños se convierten en adultos. Existe la necesidad de una composición nutricional que dé como resultado el crecimiento y desarrollo de
55 lactantes alimentados con preparado de manera similar a niños amamantados y que todavía no cargue de manera innecesaria los sistemas metabólico y renal de los lactantes y que también sea de sabor similar a la leche materna. También existe la necesidad de un método de producción para producir una composición nutricional de este tipo.

Sumario de la invención

60 Los preparados para lactantes destinados a usarse, por ejemplo, como la única fuente de la dieta diaria para lactantes que no se amamantan o como complemento para lactantes parcialmente amamantados o como parte de la dieta después del destete. Para poder cumplir con esto, el producto tiene que cubrir muchos requisitos diferentes de la dieta del lactante. Por tanto, constituyó un gran reto formular una composición nutricional adecuada según la
65 invención.

Los retos conocidos por el experto en la técnica, pero no atendidos de manera satisfactoria en la actualidad son: contenido de proteína y calidad de proteína, densidad de energía, contenido de ácidos grasos esenciales, contenido de ácidos grasos de cadena media (TCM), contenido de ácido siálico, gangliósidos, esfingomielina, y el contenido y la calidad de colesterol en los preparados que se encuentran en el mercado hoy en día. Según la presente invención ha sido posible sorprendentemente mejorar todos estos parámetros sin afectar al mismo tiempo negativamente a la composición global del producto.

Cantidad de proteína y calidad de proteína: Debe haber una cantidad adecuada de proteína, pero no demasiado alto (tal como se hizo referencia anteriormente) y la calidad de proteína debe ser tal que se digiera bien por el lactante y cubrirá el requisito de aminoácidos del lactante en una cantidad tan baja de proteína como sea posible. Puesto que el requisito de aminoácidos debe cubrirse absolutamente, se ha tenido anteriormente que añadir un exceso de proteína debido a la composición de las fuentes de proteína usadas. Por tanto, había la necesidad de inventar un producto que con un menor nivel de proteína pudiera cubrir el requisito de aminoácidos. Al mismo tiempo, es importante mantener el nitrógeno no proteico (NNP) a un bajo nivel. Todo esto se logra con la composición nutricional y el método de producción según la presente invención.

Densidad de energía: Se conoce bien que los lactantes alimentados con un preparado convencional muestran un aumento de peso más rápido que los lactantes amamantados. Esto se debe a varios factores: Una mayor ingesta de proteína, una mayor ingesta calórica debido a una mayor densidad de energía del preparado y una autorregulación menos desarrollada de la ingesta calórica y volumétrica. Puesto que una parte de los hidratos de carbono totales en la leche materna (los oligosacáridos) no se usa como fuente de energía y el contenido de lactosa en el preparado para lactantes se consideraba anteriormente igual que el contenido de hidratos de carbono totales en la leche materna, el contenido de lactosa en la composición nutricional según la invención se reduce con el fin de alcanzar una composición nutricional con una disminución de la densidad de energía (kcal/100 ml). No se ha desarrollado anteriormente un producto en el que se reducen tanto el contenido de proteína como el contenido calórico que tenga todavía todos los demás nutrientes presentes en los niveles deseados. Según la presente invención, se ha desarrollado un preparado de este tipo. La composición nutricional según la invención se ha sometido a prueba en un estudio clínico. El crecimiento de los lactantes usando la composición nutricional según la invención fue similar al crecimiento de lactantes amamantados. El estudio muestra de ese modo que el contenido de energía y aminoácidos era satisfactorio.

Fosfolípidos, esfingomielina, ácido siálico, gangliósidos son todos nutrientes que se reconocen como nutrientes importantes para el lactante. El reto ha sido poder incorporar fuentes adecuadas de estos nutrientes en la composición del preparado sin un efecto negativo sobre otros nutrientes importantes y la composición general del producto. En la presente invención, se ha realizado esta incorporación en niveles próximos al nivel en la leche materna sin ningún efecto negativo sobre la composición total.

También se reconoce el colesterol como componente importante en el preparado para lactantes. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha desarrollado un método que incluya colesterol disponible en el producto de tal manera que se absorba y metabolice bien. Se ha sometido a prueba la adición de colesterol libre en estudios previos, pero existen interrogantes sobre su disponibilidad, metabolismo y protección frente a la oxidación durante el procesamiento. En la presente invención, esto se ha resuelto mediante la adición de materias primas ricas en colesterol, sin un efecto negativo sobre otros parámetros importantes.

Otros ingredientes importantes como ácidos grasos esenciales, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, triglicéridos de cadena media, minerales, vitaminas se han añadido todos como materias primas seleccionadas cuidadosamente.

El resultado de la invención es un preparado en el que ha sido posible cumplir simultáneamente con los retos mencionados anteriormente, sin comprometer los ingredientes en la composición general del producto. Se ha realizado un estudio clínico con un preparado según la invención. El resultado verifica el objeto de la invención. El objetivo global con la composición nutricional, por ejemplo, un preparado para lactantes según la invención es alcanzar un desenlace similar a los lactantes amamantados con respecto al desarrollo de lactantes alimentados con la composición según la invención más que alcanzar un preparado para lactantes que tiene ingredientes presentes en niveles similares a los que hay en la leche materna.

El método de producción según la invención; es decir la selección cuidadosa de ingredientes presentes en las cantidades descritas según la invención no es una selección obvia para un experto en la técnica. Sorprendentemente, la selección de ingredientes a los presentes niveles según la invención hace que el preparado tanto cumpla con los requisitos nutricionales de las autoridades como al mismo tiempo, debido a la especial selección de la composición, hace que los lactantes alimentados con la composición nutricional según la invención se comporten y desarrollen de manera más similar a los lactantes amamantados. Hallar una composición nutricional que haga que el lactante, alimentado con el preparado se comporte y desarrolle de manera similar a los lactantes alimentados con leche materna es un problema conocido que hasta ahora seguía sin resolverse. Se inventa una composición nutricional que tiene un bajo contenido de proteína así como un bajo contenido de energía y esto se combina con un alto contenido de fosfolípidos derivados de la leche y ácido siálico y colesterol y además en

combinación sin la adición de aminoácidos libres. El preparado según la invención tiene un bajo contenido de proteína, expresado en g/100 ml, que proporciona todavía un bajo porcentaje de energía (% de E) derivada de proteínas en comparación con un preparado convencional a pesar del contenido de energía reducido del preparado.

5 El preparado nutricionalmente completo contribuirá a que el desarrollo del niño con respecto a crecimiento, composición corporal, parámetros metabólicos, morbilidad y desarrollo neurológico se vuelva más similar al de niños amamantados.

10 Los parámetros que se ven influidos cuando se usa el preparado según la invención son, por ejemplo, crecimiento, composición corporal (% de grasa), colesterol en sangre, nitrógeno ureico en sangre (BUN), ácido siálico en saliva, insulina en ayunas, tensión arterial, morbilidad a corto plazo, parámetros inmunológicos, parámetros neurológicos y microflora. Parámetros a largo plazo son, por ejemplo, disminución de la obesidad y morbilidad en la infancia así como en la vida adulta. Los lactantes alimentados con la composición nutricional según la invención se desarrollan sorprendentemente de manera próxima al desarrollo de los lactantes amamantados.

15 Una composición nutricional según la invención cumple con los objetivos de hacer que el lactante alimentado con la composición crezca y se desarrolle de igual manera que los lactantes amamantados.

20 El uso de la composición nutricional durante los primeros 6 meses de vida de un lactante como única nutrición, o desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad como dieta complementaria puede minimizar, por ejemplo, la diferencia en el crecimiento y/o la composición corporal (% en peso (p) de grasa) y/o niveles de colesterol y/o valores de nitrógeno ureico en sangre y/o aminoácidos en plasma y/o ácido siálico en saliva y/o niveles de insulina en ayunas y/o morbilidad y/o parámetros de inflamación y/o aparición de obesidad en la infancia entre niños amamantados y alimentados con preparado en combinación con que la composición nutricional según la invención no proporciona una carga innecesaria al sistema metabólico de los lactantes alimentados con preparado.

30 Previamente, se producían preparados para lactantes usando concentrado proteico de lactosuero del que se retiraba el GMPc. Esto se describe por ejemplo en el documento EP 2046149. Sorprendentemente, debido a la especial selección de ingredientes presentes en la composición según la invención, no tiene que retirarse el GMPc y esto facilita la presencia de altos niveles de ácido siálico en la composición nutricional según la invención. En el preparado según la invención el contenido de treonina no es demasiado alto. Los niveles de aminoácidos en el preparado de la invención están en línea con los límites estipulados por la Directiva de la Comisión de gobierno 2006/141/CE y todavía el preparado está también dentro de los límites para el contenido de proteína y de energía tal como estipula la Directiva. No se ha producido previamente un preparado tanto con bajo contenido de proteína como bajo contenido de energía, que en combinación con esto tiene un alto contenido de ácido siálico y alto contenido de colesterol derivado de la leche. No hay nada en la bibliografía que indicaría al experto en la técnica cómo producir un preparado de este tipo. Puesto que hay tantos parámetros diferentes que han de considerarse, no es obvio cómo componer un preparado para lactantes que cumpla con las necesidades de los lactantes así como con la Directiva de la Comisión, las legislaciones nacionales y las recomendaciones dentro del campo nutricional pediátrico.

40 El propósito de la invención no es aproximarse tanto como sea posible en cuanto a composición a la leche materna, sino aproximarse tanto como sea posible en cuanto al desenlace para los lactantes alimentados con el preparado según la invención. La ingesta y disponibilidad de nutrientes son diferentes del preparado en comparación con la leche materna.

45 Los lactantes tienen un crecimiento y desarrollo más similares a los lactantes amamantados cuando se alimentan con el preparado según la invención. A continuación se muestran diferentes realizaciones según la invención, las realizaciones son realizaciones a modo de ejemplo y no limitativas del alcance de la invención:

50 En una realización de la invención, la composición nutricional según la invención comprende;

- un contenido de energía total de 67 kcal/100 ml o menor, por ejemplo de 62 kcal/100 ml o menor, especialmente menor de 60 kcal/100 ml o de entre 58-62 kcal/100 ml o, por ejemplo, de 58-60 kcal/100 ml

55 - un contenido de proteína de 1,25 g/100 ml o menor o, por ejemplo, menor de 1,25 g/100 ml o, por ejemplo, de entre 1,1-1,25 g/100 ml o de entre 1,1 g/100 ml y menor de 1,25 g/100 ml.

En una realización de la invención, la composición nutricional según la invención tiene un contenido de energía total de 62 kcal/100 ml o menor y la composición comprende;

60 - un contenido de proteína que es de 1,25 g/100 ml o menor,

- un contenido de colesterol de 5-10 mg/100 ml.

65 En una realización de la invención, la composición nutricional según la invención tiene un contenido de energía total de 62 kcal/100 ml o menor y la composición comprende;

- un contenido de proteína que es de 1,25 g/100 ml o menor,
- 5 - un contenido de energía procedente de proteína del 7,8-8,4 por ciento del contenido de energía total de la composición nutricional,
- un contenido de energía procedente de grasa que es de al menos el 49 por ciento o más del contenido de energía total de la composición nutricional,
- 10 - un contenido de ácido graso de cadena media que comprende de 8 a 10 carbonos que es de menos del 3% en peso de la cantidad total de ácidos grasos,
- un contenido de ácido siálico de 10-25 mg/100 ml o mayor,
- 15 - un contenido de colesterol de 5-10 mg/100 ml
- un contenido de esfingomielina de 9-15 mg/100 ml o mayor

En otra realización de la invención, la composición nutricional según la invención comprende;

- 20 - un contenido de energía total de 62 kcal/100 ml o menor o, por ejemplo, menor de 60 kcal/100 ml o de entre 58-62 kcal/100 ml o, por ejemplo, de 58-60 kcal/100 ml
- 25 - un contenido de proteína de 1,25 g/100 ml o menor o, por ejemplo, menor de 1,25 g/100 ml o, por ejemplo, de entre 1,1-1,25 g/100 ml o de entre 1,1 g/100 ml y menor de 1,25 g/100 ml.
- un contenido de energía procedente de proteína del 7,8-8,4 por ciento del contenido de energía total de la composición nutricional o, por ejemplo, el 8,0-8,3 por ciento del contenido de energía total de la composición nutricional
- 30 - un contenido de grasa que es de al menos el 49 por ciento o más del contenido de energía total de la composición nutricional o especialmente el 50 por ciento o más, por ejemplo, el 52-53% de E procedente de grasa, por ejemplo el 52,5% de la energía del preparado se deriva de grasa
- 35 - un contenido de ácido graso de cadena media que comprende de 8 a 10 carbonos que es del 0,5-3% en peso de la cantidad total de ácidos grasos o, por ejemplo, el 1-3% o, por ejemplo, el 1-2% de la cantidad total de ácidos grasos en la composición.
- 40 - un contenido de ácido siálico de 18 mg/100 ml o mayor, o de entre 18-25 mg/100 ml
- un contenido de esfingomielina de 9-15 mg/100 ml o más de 10 mg/100 ml o especialmente 13 mg/100 ml
- 45 - un contenido de colesterol de entre 5-10 mg/100 ml o de entre 7-10 mg/100 ml o, por ejemplo, el 0,2-0,3% en peso de colesterol expresado como porcentaje del contenido de grasa total del preparado o, por ejemplo, 8 mg/100 ml que es el 0,23% en peso colesterol expresado como porcentaje del contenido de grasa total del preparado.

En otra realización de la invención, la composición nutricional según la invención comprende además

- 50 - ácido siálico unido a lípidos como gangliósidos de entre el 1,5-5% en peso del contenido de ácido siálico total o, por ejemplo, el 4% en peso de ácido siálico unido a lípidos del contenido de ácido siálico total.

En una realización de la invención, el contenido de energía en la composición nutricional según la invención es, por ejemplo, de 58-60 kcal/100 ml, en el que el 51,8 - 53,4% de E procedente de grasa. El contenido de proteína es, por ejemplo, de 1,1-1,25 g/100 ml y 7,8 - 8,2% de E procedente de proteína, y un bajo contenido de NNP, es por ejemplo un contenido de NNP de entre 0,015-0,020 g/100 ml y un alto contenido de ácido siálico es, por ejemplo, de 18-20 mg/100 ml. El nivel de colesterol derivado de la leche es, por ejemplo, de 7-9 mg/100 ml.

En otra realización de la invención, el contenido de energía en la composición nutricional según la invención es de 60 kcal/100 ml y la composición comprende el 52,5% de E procedente de grasa. El contenido de proteína es de 1,2 g/100 ml y la composición comprende el 8% de E procedente de proteína. En otra realización de la invención, el contenido de energía en la composición nutricional según la invención es de 60 kcal/100 ml y el 52,5% de E procedente de grasa, el contenido de proteína es, por ejemplo, de 1,2 g/100 ml y la composición comprende el 8% de E procedente de proteína, con un contenido de nitrógeno no proteico (NNP) de 0,015-0,020 g/100 ml o, por ejemplo, 0,016 g/100 ml y 13 mg/100 ml de esfingomielina y un alto contenido de ácido siálico es, por ejemplo, de 19 g/100 ml. El nivel de colesterol derivado de la leche es, por ejemplo, de 8 mg/100 ml y la composición comprende

un contenido de ácido graso de cadena media (que comprende de 8 a 10 carbonos) que es de menos del 3% en peso de la cantidad total de ácidos grasos

5 Una composición nutricional según la invención, o el uso según la invención, puede referirse también a la composición de la invención como polvo adecuado para producir una composición líquida después de reconstitución con agua.

10 La composición nutricional según la invención puede prepararse a partir de polvo mezclando 114 g de un polvo de composición nutricional con 900 ml de agua para producir 1000 ml de composición líquida según la invención.

10 La composición nutricional según la invención comprende además las siguientes características en cualquier combinación;

15 En otras realizaciones según la invención, el preparado comprende el 5-6% en peso de materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos y el 12-15% en peso de materia seca de nata expresado como porcentaje del peso total de la materia seca en la composición.

20 En una realización según la invención, el preparado comprende además un contenido de esfingomielina en el preparado, por ejemplo, de entre 9-15 mg/100 ml o de 10 mg/100 ml o mayor, por ejemplo, de 13 mg/100 ml.

20 Realizaciones adicionales también son realizaciones alternativas según la invención;

25 Una composición nutricional según la presente invención en la que la composición comprende proteína de la leche intacta o parcialmente hidrolizada.

25 Una composición nutricional según la presente invención en la que el contenido de aminoácidos en la composición se origina a partir de fuentes seleccionadas de, por ejemplo; materia seca de lactosuero dulce, materia seca de caseína, materia seca de leche y materia seca de nata.

30 Una composición nutricional según la presente invención en la que el contenido de esfingomielina en la composición según la invención es de entre 9-15 mg/100 ml o 10 mg/100 ml o mayor, especialmente de 13 mg/100 ml.

35 Una composición nutricional según la presente invención en la que la composición se compone de las siguientes materias primas;

35 - 32-40 kg de materia seca de lactosuero dulce/1000 kg de composición de polvo seco o de entre 32,6-39,9 kg/1000 kg de composición de polvo seco

40 - entre 4,6-5,7 kg de caseinato de sodio/1000 kg de composición de polvo seco o de entre 4,66-5,69 kg/1000 kg de composición de polvo seco

40 - entre 66-81 kg de materia seca de leche desnatada/1000 kg de composición de polvo seco o de entre 66,3-81 kg/1000 kg de composición de polvo seco

45 - entre 47-58 kg de materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos/1000 kg de composición de polvo seco o de entre 47,1-57,6 kg/1000 kg de composición de polvo seco

45 - entre 117-143 kg de materia seca de nata/1000 kg de composición de polvo seco.

50 Una composición nutricional según la presente invención en la que la composición comprende; 36,3 kg de materia seca de lactosuero dulce/1000 kg de composición de polvo seco, 5,18 kg de caseinato de sodio/1000 kg de composición de polvo seco, 73,7 kg de materia seca de leche desnatada/1000 kg de composición de polvo seco, 52,4 kg de materia seca de concentrado proteico de lactosuero/1000 kg de composición de polvo seco, 130 mg de materia seca de nata/1000 kg de composición de polvo seco.

55 Una composición nutricional según la presente invención en la que los valores descritos anteriormente que definen los ingredientes en la composición en kg/1000 kg de polvo son iguales a cuando se definen los ingredientes en la composición por kg/8770 l de composición nutricional lista para beber.

60 Además, la composición puede comprender vitaminas (véanse, por ejemplo, las vitaminas mencionadas en el preparado A a continuación), minerales (véanse, por ejemplo, los minerales mencionados en el preparado A a continuación), grasas (véanse, por ejemplo, las grasas mencionadas en el preparado A a continuación o en la descripción detallada), lactosa y/u otros nutrientes esenciales (por ejemplo, colina, taurina, inositol, carnitina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), probióticos o nucleótidos).

65 Además, la composición nutricional según la invención puede comprender menores cantidades de otros

ingredientes, por ejemplo menos del 7% en peso del peso de preparado total. Ejemplos de tales otros ingredientes son otra materia seca de leche (no en el preparado especificado), por ejemplo, concentrado proteico de lactosuero ácido, materia seca de suero de mantequilla, materia seca de leche entera, etc. Dichos otros ingredientes pueden estar presentes siempre que se cumpla con la especificación de la composición nutricional, descrita anteriormente, de la invención.

Una composición nutricional según la presente invención en la que la composición comprende; 36,3 kg de materia seca de lactosuero dulce/1000 kg de composición de polvo seco, 5,18 kg de caseinato de sodio/1000 kg de composición de polvo seco, 73,7 kg de materia seca de leche desnatada/1000 kg de composición de polvo seco, 52,4 kg de materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos/1000 kg de composición de polvo seco, 130 mg de materia seca de nata/1000 kg de composición de polvo seco. Además, la composición puede comprender vitaminas (véanse, por ejemplo, las vitaminas mencionadas en el preparado A a continuación), minerales (véanse, por ejemplo, los minerales mencionados en el preparado A a continuación), grasas (véanse, por ejemplo, las grasas mencionadas en el preparado A a continuación), lactosa y/o otros nutrientes esenciales (por ejemplo, colina, taurina, inositol, carnitina).

Además, la composición nutricional según la invención puede comprender otros ingredientes siempre que se cumpla con la especificación de la composición nutricional, descrita anteriormente, de la invención.

Uso de una composición según la presente invención como composición nutricional o como preparado para lactantes o como preparado de continuación.

Uso de una composición nutricional según la presente invención como composición nutricional para lograr un desarrollo y/o patrón de crecimiento y/o morbilidad más similar a los lactantes amamantados y/o respecto a parámetros que es cualquiera de crecimiento, % de grasa en peso de composición corporal, nivel de colesterol, nitrógeno ureico en sangre (BUN), ácido siálico en saliva, niveles de insulina en ayunas o disminución de la obesidad y o morbilidad en la infancia.

Además, el método de producción de la invención se describe según las siguientes realizaciones;

Un método para producir una composición nutricional según la presente invención con el fin de obtener un alto contenido de ácido siálico y un alto contenido de colesterol en combinación con un bajo contenido de proteína y de energía, que comprende las etapas;

- proporcionar los ingredientes por 1000 kg de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber;

- entre 32-40 kg de materia seca de lactosuero dulce/1000 kg de composición de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber

- entre 4,6-5,7 kg de caseinato de sodio/1000 kg de composición de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber

- entre 66-81 kg de materia seca de leche desnatada/1000 kg de composición de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber

- entre 47-58 kg de materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos/1000 kg de composición de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber

- entre 117-143 kg de materia seca de nata/1000 kg de composición de polvo seco o por 8770 l de composición nutricional lista para beber

- Además que comprende adicionalmente, por ejemplo, vitaminas, minerales, grasas, lactosa y otros nutrientes esenciales (por ejemplo, colina, taurina, inositol, carnitina); y,

- mezclar los ingredientes.

Un método para producir una composición nutricional según la invención en la que no se añaden aminoácidos libres distintos de los aminoácidos libres que se producen de manera natural presentes en materias primas lácteas.

Además, es posible añadir pequeñas cantidades de otros ingredientes en la composición según la invención siempre que se cumpla con la especificación de la composición nutricional, descrita anteriormente, de la invención. Por ejemplo, puede usarse materia seca de lactosuero ácido.

Un método según la presente invención para producir una composición nutricional según la invención en la que no se añaden aminoácidos libres distintos de las adiciones realizadas añadiendo materias primas de fuentes

seleccionadas de; materia seca de lactosuero dulce, materia seca de caseína, materia seca de leche y materia seca de nata.

Descripción detallada

Introducción

El objeto general de la invención es hallar una composición nutricional, por ejemplo un preparado para lactantes que genere un crecimiento y desarrollo, a corto y largo plazo, en los niños alimentados con preparado similares a los de niños amamantados.

El crecimiento y desarrollo para los lactantes alimentados con la composición nutricional según la invención es similar al crecimiento y desarrollo a corto y largo plazo de los niños amamantados y esto sin una carga innecesaria sobre el sistema metabólico de los lactantes debido a una sobrecarga de las fuentes de nitrógeno, por ejemplo proteína en cantidades demasiado altas.

Una composición nutricional según la invención es, por ejemplo, un preparado para lactantes que se define como producto alimenticio destinado a un uso nutricional particular por lactantes desde el nacimiento y durante los primeros 6 meses de vida y que satisface por sí mismo los requisitos nutricionales de esta categoría de personas. Además, por ejemplo, la composición nutricional según la invención puede destinarse a usarse como preparado de continuación que se define como complemento o como parte de una dieta diversificada progresivamente en la que la alimentación con preparado comienza, por ejemplo, cuando el lactante tiene la edad de 4 meses y luego la alimentación con preparado es una parte de la dieta del lactante hasta que el lactante tiene 12 meses de edad. El lactante puede comenzar a incluir el preparado según la invención entre la edad de 4-6 meses que es el momento en el que la mayor parte de los lactantes comienzan a tomar sólidos, o al menos cuando la de ingesta de nutrientes de los lactantes amamantados se complementa con sólidos desde los 6 meses de vida hasta los 12 meses de vida. Una composición nutricional según la invención puede ser, por ejemplo, un preparado para lactantes o un preparado de continuación. La composición nutricional según la invención también puede abreviarse como "un preparado" o "una composición". Un preparado para lactantes es un preparado destinado a usarse como la única fuente de nutrientes desde el nacimiento y hasta los 6 meses de edad y un preparado de continuación puede definirse como preparado destinado a usarse desde los 6 meses en adelante durante el periodo de destete, como complemento de los sólidos que se introducen en la dieta del lactante a la misma edad.

Una composición nutricional a la que también se hace referencia como preparado según la invención es, por ejemplo, un polvo destinado a mezclarse con agua antes del uso o un producto líquido listo para usar.

El término "producto listo para usar" tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a preparados líquidos adecuados para la administración oral directa a un lactante, en el que los preparados son líquidos listos para alimentación, polvos reconstituídos o concentrados diluidos.

La definición de un lactante es un niño de menos de 12 meses de edad.

La solución al problema establecido anteriormente es una composición nutricional según la invención que minimiza la diferencia en cuanto a crecimiento y niveles de insulina entre niños amamantados y niños alimentados con preparado.

Una composición nutricional según la invención tiene un bajo contenido de energía en combinación con un bajo contenido de proteína. Una composición nutricional según la invención es más completa nutricionalmente y comprende varias materias primas derivadas de la leche incluyendo lactosuero dulce, concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos, nata rica en colesterol y también comprende glucomacropéptido (GMPc) que permite un mayor contenido de ácido siálico. Otro factor importante de la presente invención es que además puede tener un bajo contenido de nitrógeno no proteico (NNP).

Existen varios motivos por los que los niños alimentados con preparado tienen un mayor riesgo de obtener demasiada energía con relación a las necesidades para su crecimiento. Un aumento de la ingesta de proteína conduce a mayores niveles de insulina y los lactantes alimentados con preparado obtienen aproximadamente un 70% más de proteína que los lactantes amamantados entre los 3-6 meses de edad (M.J. Heinig *et al.* Am J Clin Nutr, 1993; 58:152-156). (B. Koletzko *et al.* Am J Clin Nutr, 2009;89: 836-1845). Las madres que alimentan con biberón tienen una mayor tendencia al "control maternal", es decir el niño tiene menos control de su propia ingesta, en comparación con niños amamantados (E. M. Taveras *et al.* Pediatrics, 2004, vol. 114 (5) e577-e584. y R. S. Gross *et al.* Academic Pediatrics, 2010; 10:29-35 y L. Ruwei *et al.* Pediatrics, 2008; 122:S77-S85).

El efecto del aumento del "control maternal" ha sido doble: proporcionar un ritmo acelerado de obesidad para niños de más peso, pero también aumentando los problemas de niños con bajo peso (C. Farrow & J. Blissett. Pediatrics, 2006, vol. 118 (2) e293-e29). También existen algunos estudios que han mostrado que lactantes más pequeños pueden regular por disminución y por incremento la ingesta de alimentos, respectivamente dependiendo de la

densidad de energía del preparado para lactantes (S. J. Fomon *et al.* J. Nutrition, 1969, 98: 241-254 y S. J. Fomon *et al.* Acta Paediatr Scand 64: 72-181, 1975).

5 El preparado según la invención comprende un bajo nivel de proteína y también un bajo nivel de total contenido de energía.

Densidad de energía

10 El preparado de la invención tiene un nivel de energía de, por ejemplo, 67-58 kcal/100 ml o menor o, por ejemplo, menor de 60 kcal/100 ml o de entre 58-62 kcal/100 ml o, por ejemplo, de 58-60 kcal/100 ml. Estos niveles de energía seleccionados están al nivel más bajo de la Directiva de la Comisión 2006/141/CE. En el informe del Comité Científico de Alimentación sobre la revisión de los Requisitos esenciales de preparado para lactantes y preparado de continuación, se dice que "Debe enfatizarse que una ingesta de energía por debajo de la ingesta recomendada no significa que individualmente esta ingesta sea deficiente y pueda ser perjudicial para el sujeto." El preparado de la invención tiene una menor densidad de energía que los preparados convencionales y es completo nutricionalmente y cumple con las necesidades nutricionales de un lactante que crece rápido durante el primer año de vida.

20 Puesto que una parte de los hidratos de carbono totales en la leche materna (los oligosacáridos) no se usan como fuente de energía y el contenido de lactosa en el preparado para lactantes se consideraba anteriormente igual que el contenido de hidratos de carbono totales en la leche materna, el contenido de lactosa en el preparado de la invención se reduce con el fin de alcanzar una composición nutricional con disminución de la densidad de energía (kcal/100 ml).

Contenido de proteína

25 Además el preparado según la invención comprende un bajo nivel de proteína, en g/100 ml, y todavía un bajo porcentaje de energía (% de E) derivada de proteínas en comparación con un preparado convencional. La composición nutricional según la invención comprende el 7,2-8,4% de E procedente de proteína, especialmente el 7,8-8,4% de E procedente de proteína o, por ejemplo, el 8,0-8,3% de E procedente de proteína.

30 El contenido de proteína de la composición nutricional lista para beber es, por ejemplo, menor de 1,25 g/100 ml o, por ejemplo, menor de 1,25 g/100 ml o, por ejemplo, de entre 1,1-1,25 g/100 ml o de entre 1,1 g/100 ml y menor de 1,25 g/100 ml.

Contenido de grasa

40 El preparado de la invención además tiene un alto % de E (derivada) procedente de grasa. El contenido de grasa de la composición nutricional según la invención es de al menos el 49% o más del contenido de energía total de la composición nutricional, por ejemplo, un contenido de grasa que es del 49-54% o, por ejemplo, el 50-54%, especialmente el 52-53% o, por ejemplo, el 51,8 - 53,4% del contenido de energía total de la composición nutricional.

45 La grasa es necesaria en la dieta de lactantes y niños pequeños debido a sus extraordinarias necesidades de energía y la capacidad de ingesta en la dieta limitada. Además, diferentes fuentes de grasa proporcionan ácidos grasos esenciales poliinsaturados como los linoleico y linolénico así como ácidos grasos esenciales poliinsaturados de cadena larga como el ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico.

50 Las deficiencias en las cantidades de estos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la dieta durante la lactancia pueden afectar a la maduración del sistema nervioso central, incluyendo el desarrollo visual y la inteligencia (véanse, por ejemplo, E. E. Birch *et al.* Early Hum Dev, 2007, vol. 83, 279-284 y M. S. Kramer *et al.* Arch Gen Psychiatry, 2008; 65(5):578-584).

55 La composición nutricional según la invención comprende además, por ejemplo, el 0,43-0,47% o, por ejemplo, el 0,45% de ácido araquidónico (ARA) (20:4 n-6) y, por ejemplo, el 0,26-0,30% o, por ejemplo, el 0,28% de ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 n-3) de ácidos grasos totales, respectivamente. Para obtener estos ácidos grasos en estos tantos por ciento y razones, se usan materias primas procedentes de aceite de algas y aceite de hongos. Además, el preparado de la invención puede comprender aceite de colza, aceite de oleína de palma, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico para obtener un patrón de ácidos grasos similar al de la leche materna. Los aceites de girasol contribuyen principalmente con el ácido graso esencial ácido linoleico (n-6 18:2). Y el aceite de colza contribuye principalmente con el ácido graso esencial ácido linolénico (n-3 18:3). Otros aceites que también pueden usarse son: aceite de colza (alto oleico), aceite de soja, de maíz, de cártamo, de onagra, de borraja, de palma, de oleína de palma, de palmiste, de coco, de babasú, de pescado, lípidos del huevo, grasa estructurada con un alto tanto por ciento de ácido palmítico esterificado en la posición β en los triglicéridos y manteca de cerdo. Con el fin de imitar mejor la composición de grasa en la leche materna, se usa nata.

65 El uso de nata láctea como ingrediente en la presente composición nutricional (o el uso de materia seca de nata

láctea cuando se prepara un polvo de composición nutricional que va a mezclarse con agua) contribuye a los altos niveles de colesterol derivado de la leche en la composición nutricional según la invención. Este uso de nata láctea contribuye a los altos niveles de colesterol (5-10 mg/100 ml) en la composición según la invención. Debido a la especial composición según la invención, la adición de colesterol como ingrediente (debido a la adición de nata láctea y concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos) proporciona un nivel similar de colesterol en sangre que en los lactantes amamantados durante el periodo de alimentación pero también en una etapa posterior de la vida para aquellos lactantes alimentados con la composición nutricional según la invención.

La nata también mejora el sabor del preparado de la invención. El preparado también contiene concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos que también contribuye al contenido de colesterol derivado de la leche en el preparado de la invención así como del fosfolípido derivado de la leche, esfingomiolina. La esfingomiolina se incluye en una cantidad de 10 mg/100 ml o mayor. El preparado de la invención comprende, por ejemplo, en base seca entre el 26-32 por ciento en peso de grasa o, por ejemplo, en base seca el 30,7 por ciento en peso de grasa de la que entre el 15-19 por ciento en peso de la cantidad total grasa es grasa vegetal o, por ejemplo, el 18,5 por ciento en peso del contenido de grasa total es grasa vegetal.

El contenido de ácidos grasos de cadena media (TCM) que comprenden de 8 a 10 carbonos en la composición nutricional según la invención es, por ejemplo, del 0,5 - 3 por ciento en peso de la cantidad total de ácidos grasos o, por ejemplo, el 1-2 por ciento en peso de la cantidad total de ácidos grasos en la composición. El preparado de la invención imita el contenido de TCM en la leche materna. La leche materna madura tiene el 1-2 por ciento en peso de TCM de ácidos grasos totales (R.A. Gibson *et al.* Am. J. Clin. Nutr. 34: 252-257, 1981).

El uso de lactosuero dulce, nata y concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos, durante la fabricación de la composición nutricional o el preparado para lactantes según la presente invención, hace que la composición nutricional comprenda una alta cantidad de ácido siálico y fosfolípidos derivados de la leche. La composición nutricional puede comprender, por ejemplo, un contenido de ácido siálico de 10 mg/100 ml o mayor o de 18 mg o mayor o, por ejemplo, un contenido de ácido siálico de entre 10-25 mg/100 ml o de entre 18-25 mg/100 ml, por ejemplo, también pueden usarse materia seca de lactosuero dulce, materia seca de nata y materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos para producir un polvo preparado según la invención que pretende mezclarse con agua antes de su uso.

El uso de estas materias secas o ingredientes también hace que la composición nutricional según la invención comprenda ácido siálico unido a lípidos como gangliósidos de entre el 1,5-5% de contenido de ácido siálico total o, por ejemplo, el 4% de contenido de ácido siálico total. Dicho ácido siálico unido a lípidos, como gangliósidos, contenido en el preparado según la invención es de entre el 0,03-0,08 por ciento en peso del contenido de grasa total del preparado o, por ejemplo, el 0,05 por ciento en peso del contenido de grasa total del preparado.

Los gangliósidos estimulan la maduración intestinal y soportan una microflora sana y también el desarrollo neuronal y el desarrollo cerebral. El ácido siálico desempeña un papel en el desarrollo cognitivo y puede proteger frente a la infección intestinal.

Además, el preparado según la invención comprende colesterol que es un esteroide que se sintetiza principalmente en el hígado pero también en otros tejidos. Se usa para producir hormonas en membranas celulares y se transporta en el plasma sanguíneo de todos los mamíferos. La leche materna comprende colesterol. Usando nata láctea y concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos como materia prima, el contenido del preparado de la invención es alto en colesterol, similar al nivel en la leche materna.

La composición nutricional según la invención tiene un contenido de colesterol de entre 5-10 mg/100 ml, o de entre 7-10 mg/100 ml o, por ejemplo, 8 mg/100 ml que, por ejemplo, es de entre el 0,2-0,3 por ciento en peso del contenido de grasa total de la composición nutricional o, por ejemplo, el 0,23 por ciento en peso del contenido de grasa total de la composición nutricional según la invención.

Además, el lactosuero dulce, la nata y el concentrado proteico de lactosuero rico en fosfolípidos comprenden todos GMPc. Por ejemplo, si no se retira GMPc de la composición nutricional según la invención, el contenido de ácido siálico se mantiene alto. El alto contenido de ácido siálico es, por ejemplo, de aproximadamente 10-25 mg/100 ml o de entre 18-20 mg/100 ml de la composición nutricional según la invención. Si no se retira GMPc de las materias primas usadas para producir el preparado, la composición nutricional según la invención es probable que aumente, por ejemplo, el nivel de ácido siálico en saliva (de modo más similar a los lactantes amamantados). La mayor ingesta de ácido siálico puede tener un efecto, por ejemplo, sobre la morbilidad y el comportamiento cognitivo en los lactantes alimentados con el preparado de la invención.

La esfingomiolina es el principal componente de la fracción de fosfolípidos en la leche materna, y se encuentra en menores concentraciones en composiciones nutricionales convencionales en comparación con el preparado según la invención. La esfingomiolina se metaboliza para dar ceramida cuya concentración se correlaciona con el grado de mielinización del sistema nervioso. Experimentos con ratas con mielinización inhibida experimentalmente han mostrado que complementos de esfingomiolina aumentan la mielinización (K. Oshida *et al.* Pediatr Res, 2003, vol.

53(4) 589-593). El contenido de esfingomielina derivada de la leche en el preparado según la invención es de 9 mg/100 ml o mayor, o de entre 9-15 mg/100 ml, o de 13 mg/100 ml.

5 La composición nutricional según la invención comprende una especial composición de materias primas. La composición nutricional según la presente invención todavía tiene un bajo efecto de carga sobre el sistema metabólico del lactante alimentado con preparado aunque comprende GMPc.

10 Los niveles de ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la composición nutricional según la invención son de niveles similares a los presentes en la leche materna.

15 La presente invención proporciona una composición nutricional y un método para producir una composición de este tipo.

Nitrógeno no proteico

15 Nitrógeno no proteico (NNP) es un término usado para referirse colectivamente a componentes que no son proteínas que están presentes en los alimentos y que comprenden nitrógeno. (NNP en la leche es principalmente nitrógeno de urea (aproximadamente el 50%), creatina, creatinina, NH₃, etc.)

20 Puesto que es importante no tener un excedente de nitrógeno en preparados para lactantes, se ha procurado tener un bajo nivel de NNP < 20 mg/100 ml en la composición nutricional según la invención, por ejemplo, un bajo valor de nitrógeno no proteico (NNP) de entre 0,015-0,020 g/100 ml. Sorprendentemente, el preparado de la invención tiene un bajo valor de NNP aunque tiene una composición totalmente nueva de materias primas.

25 Perfil de aminoácidos

30 Se conoce que un preparado para lactantes requiere un perfil de aminoácidos predeterminado para cumplir con las necesidades de los niños. Esto también está regulado por la Directiva de la Comisión de gobierno 2006/141/CE. El suministro de aminoácidos en los primeros meses de vida de un lactante debe ser suficiente en cantidad así como en calidad para cumplir con las necesidades de este periodo de la vida. Se han establecido directrices, recomendaciones con valores mínimos con respecto a la composición de aminoácidos de preparados para lactantes. Un perfil de aminoácidos de la composición nutricional según la invención se presenta en la tabla a continuación. El estudio clínico confirma que la composición de aminoácidos en el preparado de la invención es adecuada para el requisito de crecimiento.

35

Aminoácido	Valor mínimo Directiva de la Comisión (mg/100 kcal)	Intervalo según la invención (mg/100 kcal)
Leucina	166	197-229 ó 217
Lisina	113	165-192 ó 180
Metionina	23	36-42 ó 40
Cistina	38	40-46 ó 44
Fenilalanina	83	83-96 ó 87
Tirosina	76	64-74 ó 72
Treonina	77	114-132 ó 124
Triptófano	32	35-41 ó 39
Valina	88	116-135 ó 127
Isoleucina	90	116-135 ó 127
Histidina	40	46-53 ó 50
Cistina+Metionina*	61	76-88 ó 84
Fenilalanina+Tirosina*	159	147-170 ó 159

40 La concentración de metionina y cisteína puede calcularse conjuntamente puesto que el aminoácido cisteína puede formarse a partir de metionina. Y la concentración de tirosina y fenilalanina puede calcularse conjuntamente puesto que el aminoácido tirosina puede formarse a partir de fenilalanina. Por tanto, también se especifican niveles combinados de estos aminoácidos en la tabla anterior*.

Fuentes de aminoácidos de la presente composición nutricional:

45 El preparado según la invención tiene una composición que es tal que se logra el perfil de aminoácidos deseado sin la adición de ningún aminoácido libre. El preparado según la invención se fabrica sin la adición de ningún aminoácido libre (o aminoácido aislado) para obtener un perfil de aminoácidos deseado.

La redacción aminoácidos libres o aminoácidos aislados en esta solicitud significa descripciones de una sustancia de

aminoácido que se aísla como ácido libre o como sal.

Por tanto, el preparado según la presente invención no está enriquecido con aminoácidos aislados, por ejemplo, aminoácidos libres. Esto es una ventaja puesto que los aminoácidos libres son habitualmente de sabor amargo. También es caro añadir aminoácidos en su forma pura. Usando los ingredientes según la presente invención, la composición nutricional según la invención no requiere además la adición de aminoácidos libres o aislados y es, por tanto, más similar a la leche materna en cuanto a sabor.

Método de producción

El preparado según la invención es según una realización producida mezclando los ingredientes a continuación en kg por 1000 kg de composición nutricional polvo seco o kg por 8770 l de composición nutricional acabada.

Materia prima	Intervalo en el preparado según la invención (kg/1000 kg de polvo seco o kg/8770 l)	Cantidad en el preparado según la invención (kg/1000 kg de polvo seco o kg/8770 l)
Materia seca de lactosuero dulce	32-40	36 ± 2
Caseinato de sodio	4,6-5,7	5,2 ± 0,3
Materia seca de leche desnatada	66-81	74 ± 4
Materia seca de concentrado proteico de lactosuero (rica en fosfolípidos)	47-58	52 ± 3
Materia seca de nata	117-143	130 ± 6

La composición nutricional puede comprender además vitaminas, minerales, grasas, lactosa y/u otros nutrientes esenciales (por ejemplo, colina, taurina, inositol, carnitina, nucleótidos).

Además, la composición nutricional según la invención puede comprender otros ingredientes siempre que se cumpla con la especificación de la composición nutricional, descrita anteriormente, de la invención.

Materia seca de concentrados proteicos de lactosuero (rica en fosfolípidos)

La materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos usada como componente en la composición nutricional según la invención es un concentrado proteico de lactosuero con una alta concentración de proteínas y lípidos bioactivos. El concentrado proteico de lactosuero tiene un alto valor nutricional, y es aplicable en la nutrición de lactantes y clínica. La materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos contiene la mayor parte de los fragmentos de proteína de membrana insolubles de MGGL presentes originariamente en el lactosuero, además de componentes residuales de lactosuero, proteínas, lactosa y sales. La invención utiliza materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos obtenida después de la retirada de las principales proteínas del lactosuero mediante procesamiento industrial conocido, tal como filtración, cromatografía de intercambio iónico, y similares. Esta fracción contiene la mayor parte de los fragmentos de membrana insolubles, que contienen proteína y grasa asociada. La materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos contiene compuestos bioactivos, tales como lactoferrina, α-lactoalbúmina, butirofilina, MUC1, PAS6/7 (lactoaderina), gangliósidos, CD14, TLR1 y TLR4, IgG, GMPc, ácido siálico y fosfolípidos (por ejemplo, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina). Los fosfolípidos son importantes constituyentes de las membranas celulares que contribuyen significativamente a la estructura y función de la membrana.

MGGL-10 Lacprodan (de Arla foods) o materias primas similares de otros proveedores pueden usarse como materia seca de concentrado proteico de lactosuero enriquecida en fosfolípidos en un preparado según la invención. Por ejemplo, la fuente de materia seca de concentrado proteico de lactosuero enriquecida en fosfolípidos comprende al menos el 20% en peso de fosfolípidos basado en el contenido de lípidos totales, por ejemplo del 20 al 70% en peso o, por ejemplo, del 25 al 55% en peso de fosfolípidos basado en lípido total de la fuente de materia sólida de concentrado proteico de lactosuero enriquecida en fosfolípidos.

La materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos usada en la composición nutricional según la presente invención no se reduce de GMPc.

Los componentes de la materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos pueden afectar al desarrollo del sistema nervioso, la morbilidad y el desarrollo psicomotor de manera positiva para lactantes alimentados con la composición nutricional según la invención en comparación con lactantes alimentados con preparado para lactantes convencional o el preparado de control según la invención.

5 La materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos procedente de leche de bovinos contiene lípidos polares únicos y proteínas específicas de membrana, por ejemplo lactoferrina, butirofilina, MUC1 y PAS6/7 (lactoaderina), CD14, TLR1 y TLR4 y fosfolípidos (incluyendo, por ejemplo, esfingomiolina y gangliósidos). Estos componentes se reconocen como constituyentes nutricionales y bioactivos de la leche y están presentes sólo de forma escasa en la leche de bovinos en comparación con leche humana.

La materia seca de concentrado proteico de lactosuero comprende gangliósidos, ácido siálico, esfingomiolina, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, lactoferrina, α -lactoalbúmina, etc.

10 Lactosuero dulce

El lactosuero dulce es rico en α -lactoalbúmina. El alto contenido de α -lactoalbúmina hace que sea idealmente adecuado como fuente de proteína en preparados para lactantes con el fin de cumplir con el patrón de aminoácidos deseado. El lactosuero dulce también contiene GMPc que es una fuente de ácido siálico.

15 Nata

20 La nata es una fuente natural y valiosa de ácidos grasos de cadena corta y media así como colesterol derivado de la leche. Los fosfolípidos derivados de la leche en la nata son además de importantes sustancias nutricionales, también emulsionantes valiosos. El preparado según la invención puede fabricarse usando nata o materia seca de nata. El contenido de grasa de la nata usada según la invención es, por ejemplo, del 36-40% en peso de grasa o el 37% en peso de grasa.

25 Caseinato

Pueden usarse caseinato de sodio u otras sales parciales de caseinatos en el preparado de la invención.

Proteína hidrolizada

30 La fuente de proteína en el preparado de la invención puede ser una proteína hidrolizada. A continuación hay una descripción a modo de ejemplo del procedimiento de producción del preparado según la invención, no limitando el siguiente ejemplo de la invención el alcance de la invención:

35 La presente invención proporciona una composición nutricional lista para beber o un polvo preparado destinado a reconstituirse con agua para dar una composición nutricional lista para beber y un método para producir tales composiciones.

40 En una realización la composición es un polvo adecuado para producir una composición líquida después de reconstitución con agua. O bien, por ejemplo, la composición es un producto líquido listo para usar.

A continuación hay un ejemplo de ingredientes para producir la composición nutricional según la invención.

45 Ejemplo de cantidades de ingredientes (kg/1000 kg) de un polvo seco preparado según la invención que pretende reconstituirse con agua antes de su uso (se describen cantidades de ingredientes para el preparado listo para beber a continuación en kg/8770 l);

Descripción	Cantidad (intervalo) (kg/1000 kg o kg/8770 l)
Lactosa	476-527
Materia seca de nata	123-136
Materia seca de leche desnatada	70,0-77,3
Aceite de colza	51,6-57,0
Aceite de oleína de palma	51,6-57,0
Materia seca de concentrado proteico de lactosuero rica en fosfolípidos	49,7-55,0
Aceite de girasol	38,3-42,3
Materia seca de lactosuero dulce	34,5-38,1
Aceite de girasol AO	24,9-27,6
Minerales	16,1-17,8
Caseinato de sodio	4,92-5,44
Lecitina desecada	4,26-4,70
Aceite de ácido araquidónico	1,60-3,50
Aceite de ácido docosahexaenoico	1,60-2,17

Descripción	Cantidad (intervalo) (kg/1000 kg o kg/8770 l)
Mezcla de vitaminas	1,29-1,43
Colina, taurina, mio-inositol, L-carnitina	1,21-1,34%

Ejemplos de métodos de producción según la invención, que no limitan el alcance de la invención:

Método de producción de una composición nutricional en polvo según la invención:

- 5 Se mezclan materias primas de base láctea para dar una suspensión. Se mezclan leche normalizada o leche en polvo y lactosuero líquido o lactosuero en polvo, si es necesario, con agua adicional. El equipo adecuado mezcla la suspensión en un tanque con presión negativa para reducir la formación de espuma y la incorporación de aire.
- 10 Se añaden emulsionante y vitaminas liposolubles a una combinación de aceites vegetales. Se incorpora entonces la fase de grasa en la fase de leche o bien en el tanque de mezclado o bien se dosifica en línea antes de la homogenización. La dosificación en línea de aceite significa que se calienta una parte de la fase de leche, se dosifica el aceite en la corriente, se homogeneiza y se enfría de nuevo.
- 15 Se añaden vitaminas hidrosolubles, aditivos tales como taurina y minerales con un pro-oxidativo tales como sales de cobre y ferrosas justo antes de concentrar la suspensión por medio de un acabador para dar un contenido de materia seca final del 50 – 55%. Entonces se trata con calor el concentrado para garantizar que la calidad microbiológica, se seca por pulverización, se enfría el polvo y se almacena. Después del control de calidad, se envasa el producto o, si es un producto semiacabado, en primer lugar se mezcla, combinando el producto
- 20 semiacabado secado por pulverización con minerales, vitaminas, ingredientes bioactivos y ácido cítrico adicionales.

Método de producción de una composición nutricional lista para beber según la invención:

- 25 Se mezcla agua, alcalinizada con hidróxido de calcio, con lactosuero o lactosuero en polvo. Se neutraliza la disolución antes de añadir la fuente de hidratos de carbono y leche normalizada. Se añaden ingredientes adicionales tales como colina, taurina, inositol y carnitina antes de la pasteurización e inyección y homogenización de fase de grasa. La fase de grasa está compuesta por aceites vegetales, emulsionantes y vitaminas liposolubles. Antes de la esterilización, se añaden vitaminas y se realiza una comprobación de calidad. Se trata el producto mediante UHT, un
- 30 rápido tratamiento con calor a aproximadamente 140°C durante 5 segundos, se enfría y se envasa de manera aséptica.

-(UHT significa temperatura ultra alta (*ultra high temperature*). Los productos procedentes de un proceso UHT tienen buenas calidades de mantenimiento con valores nutricionales conservados).

- 35 A continuación hay un ejemplo de la composición nutricional según la invención y también una descripción de un preparado de control, ambos usados en un estudio comparativo. El ejemplo de la invención a continuación no es limitativo del alcance de la invención;

- 40 El preparado para lactantes (preparado A) usado en el estudio es un ejemplo de una composición nutricional según la invención. El preparado de control se usa para comparación. El preparado de control comparativo es un preparado para lactantes representativo de buena calidad disponible en el mercado.

- 45 Los preparados incluidos en el estudio tienen las siguientes composiciones (véase la tabla a continuación), el preparado A es un ejemplo de la composición nutricional según la invención;

Descripción	Preparado A (kg/1000 kg)	Preparado de control (kg/1000 kg)
Lactosa	502	536
Materia seca de nata	130	89,6
Materia seca de leche desnatada	73,7	105
Aceite de colza	54,3	43,4
Aceite de oleína de palma	54,3	75,9
Materia seca de concentrado proteico de lactosuero (rica en fosfolípidos)	52,4	
Aceite de girasol	40,3	30,7
Materia seca de lactosuero dulce	36,3	61,1
Aceite de girasol AO	26,3	30,7
Minerales	17,0	10,1

Descripción	Preparado A (kg/1000 kg)	Preparado de control (kg/1000 kg)
Caseinato de sodio	5,18	6,56
Lecitina desecada	4,48	4,03
Aceite de ácido araquidónico	3,33	2,91
Aceite de ácido docosahexaenoico	2,07	1,80
Mezcla de vitaminas	1,38	1,48
Colina, taurina, mio-inositol, L-carnitina	1,27	1,04
L-arginina		0,689
Citrato de potasio	4,68	2,58
Carbonato de calcio	3,33	3,33
Cloruro de potasio	3,08	2,19
Hidrogenofosfato de calcio	1,94	
Sulfato de magnesio	1,78	0,583
Cloruro de sodio	1,40	0,972
Ácido ascórbico	1,08	1,22
Cloruro de colina	0,648	0,486
Citrato de sodio	0,500	
Taurina	0,415	0,370
Sulfato ferroso	0,178	0,150
mio-Inositol	0,135	0,120
Sulfato de zinc	0,0863	0,0769
Palmitato de ascorbilo	0,0782	0,0751
L-carnitina	0,0756	0,0656
Vitamina D3	0,0539	0,0480
Vitamina A	0,0476	0,0424
DL-a-tocoferol	0,0350	0,0362
D-pantotenato de calcio	0,0296	0,0263
Niacina	0,0180	0,0160
Sulfato de cobre	0,00846	0,00754
Clorhidrato de tiamina	0,00676	0,00602
Vitamina K1	0,00561	0,00500
Clorhidrato de piridoxina	0,00546	0,00486
Yoduro de potasio	0,00073	0,00073
Ácido fólico	0,00062	0,00055
Selenito de sodio	0,00039	0,00039
Biotina	0,00011	0,00010

El preparado A, que es una composición nutricional según la invención, con los ingredientes descritos anteriormente, comprende los valores nutricionales presentados a continuación como listo para el consumo (se mezclan 114 g de preparado en polvo A con 900 ml de agua, lo que proporciona 1000 ml de producto listo para beber);

- 5
- un contenido de energía total de 60 kcal/100 ml,
 - un contenido de proteína de 1,2 g/100 ml,
- 10
- un contenido de energía procedente de proteína de 8,0 (% de E) del contenido de energía total de la composición nutricional
 - una razón de proteína:energía de 2,0/100kcal
- 15
- un contenido de grasa que es del 52,5 (% de E) del contenido de energía total de la composición nutricional según preparado A
 - un contenido de ácido graso de cadena media (que comprende de 8 a 10 carbonos) del 1,6% en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el preparado A
- 20
- un contenido de ácido siálico de 19 mg/100 ml
 - un contenido de colesterol de 8 mg/100 ml
- 25
- ácido siálico unido a lípidos como gangliósidos del 4% en peso del contenido de ácido siálico total

- esfingomielina contenido de 13 mg/100 ml

El preparado A tiene un alto contenido de ácido siálico procedente de fuentes naturales en comparación con preparados convencionales. El contenido de ácido siálico proviene de dos fuentes diferentes, una a partir de materia seca de concentrado proteico de lactosuero (rica en fosfolípidos), que se une a lípidos y la otra a partir de GMP, que se une a hidratos de carbono. El preparado A tiene un alto contenido de esfingomielina derivada de la leche procedente de fuentes naturales en comparación con el preparado de control, concretamente materia seca de concentrado proteico de lactosuero (rica en fosfolípidos). Es una ventaja usar dichas fuentes naturales de ácido siálico y esfingomielina.

El % de energía (% de E) es un modo normal de expresar la cantidad de kcal, que procede de grasa, proteína e hidratos de carbono en una preparación nutricional. La Administración Nacional de Alimentación de Suecia (*Livsmedelverket*) ha identificado esto en <http://www.slv.se/sv/grupp1/Matochnaring/Svenskarnarings-rekommendationer/Kalorier-kilojoule-ochenergi procent--- hurraknar-man/>

El preparado de control, con los ingredientes descritos en la tabla anterior, comprende los valores nutricionales presentados a continuación como listo para el consumo (se mezclan 130 g de preparado de control en polvo con 900 ml de agua, lo que proporciona 1000 ml de producto listo para beber);

- un contenido de energía total de 66 kcal/100 ml

- un contenido de proteína de 1,27 g/100 ml,

- un contenido de energía procedente de proteína del 7,7 (% de E) del contenido de energía total de la composición nutricional según el preparado de control

- un contenido de grasa del 44,7 (% de E) del contenido de energía total de la composición nutricional según el preparado de control

- un contenido de ácido graso de cadena media (que comprende de 8 a 10 carbonos) del 1,5% en peso de la cantidad total de ácidos grasos en el preparado de control

- un contenido de ácido siálico de 16 mg/100 ml

- un contenido de colesterol de 4 mg/100 ml

- ácido siálico unido a lípidos como gangliósidos del 2% en peso del contenido de ácido siálico total según el preparado de control

- 1,8 mg de esfingomielina

Estudio

Diseño del estudio

El estudio es un ensayo de intervención aleatorizado doble ciego exclusivamente con lactantes amamantados como grupo de referencia, lo que significa que tres grupos de niños participan en el estudio:

1) Niños que se amamantan.

2) Niños que reciben preparado para lactantes modificado, "preparado A", según la invención (véase la descripción anterior).

3) Niños que reciben un preparado para lactantes representativo de buena calidad, denominado en el presente documento "preparado de control" (véase la descripción anterior)

Tamaño de grupos

Se configuró el estudio para detectar una posible diferencia de 0,5 desviaciones estándar (D.E.) para cada variable de desenlace, que corresponde a una diferencia de peso de aproximadamente 0,4 kg a los 6 meses o una diferencia del 3,25 por ciento de grasa corporal medida mediante pletismografía a los 2 meses de edad. La agudeza visual equivalente a 0,5 D.E. es de 0,25 octavos a los 4 meses de edad, que es la diferencia observada cuando se compara con niños con alimentación con o sin complemento de DHA. Con un "poder" estadístico del 80%, se requiere un tamaño de grupo de un poco más 60 niños. Se reclutaron 80 niños por grupo, lo que proporcionó un número suficiente de niños por grupo que completan el estudio.

Lactantes incluidos en el estudio

Desde marzo de 2008 hasta febrero de 2012, se reclutaron 160 lactantes alimentados con preparado (80 chicas y 80 chicos) y un grupo de referencia de lactantes amamantados (BFR) con 80 lactantes (40 chicas y 40 chicos), todos nacidos en el Hospital Universitario de Umeå, Umeå, Suecia, después de invitar a los padres por teléfono. Los criterios de inclusión fueron <2 meses de edad, edad gestacional al nacer de 37-42 semanas, peso al nacer de 2500-4500 g, ausencia de enfermedad crónica y alimentación exclusiva con preparado, para el grupo BFR, excluido el dar de mamar en la inclusión y la intención de la madre de dar de mamar exclusivamente hasta los 6 meses. Se estratificaron los lactantes alimentados con preparado por sexo y se aleatorizaron para recibir un preparado experimental de bajo contenido de energía y bajo contenido de proteína (preparado A) o un preparado convencional (preparado de control) desde la inclusión hasta los 6 meses de edad. Se coleatorizaron gemelos al mismo grupo de intervención. La intervención fue ciega tanto para los padres como para el personal hasta que todos los lactantes hubieron terminado la intervención. Se distribuyó preparado en polvo a las familias junto con instrucciones de preparación en cajas idénticas boxes marcadas con un número de código.

Criterio de exclusión

Se excluyen del estudio los niños con enfermedades crónicas que puedan afectar a las variables de desenlace, tales como enfermedad neurológica, endocrina o de malabsorción.

Se monitorizarán incluso los niños que por diversos motivos no pueden completar el estudio y se incluirán en el análisis estadístico según la "intención de tratar".

Parámetros de desenlace

Se hará un seguimiento de los niños desde el momento del reclutamiento hasta 1 año de edad con muestras de sangre, saliva y deposiciones y otras pruebas, véase a continuación. El estudio se divide en dos partes. La primera parte del estudio es desde la inclusión hasta los 12 meses de edad, y la segunda parte del estudio es a los 5 años de edad.

Evaluación del crecimiento

Se realizaron visitas en el nivel inicial (<2 meses), a los 4 meses y los 6 meses. En cada visita, se midieron el peso (Seca 757, Seca, Hamburgo, Alemania), la talla (Seca 416, Seca, Hamburgo, Alemania) y el perímetro cefálico (Seca 212, Seca, Hamburgo, Alemania). Se registró el peso con una precisión de 5 gramos, la talla y el perímetro cefálico con una precisión de 0,1 cm. En la inclusión y a los 4 meses, se midió la composición corporal usando pletismografía por desplazamiento de aire (PeaPod®, Life Measurement Inc, Concord, CA, EE.UU.). Se calcularon puntuaciones z ajustadas por edad para el peso, la talla, el perímetro cefálico y el índice de masa corporal (IMC) usando los criterios de crecimiento de la OMS.

Muestras y análisis de sangre

En cada visita, se extrajeron muestras de sangre venosa >2 h después de la última comida. De cada grupo (FA, CF y BF), se analizaron muestras de 20 lactantes seleccionados al azar (10 chicas y 10 chicos) para determinar el patrón de aminoácidos en plasma. Después de acidificar muestras de plasma con ácido sulfosalicílico, centrifugar y diluir el sobrenadante con diluyente de Li con adiciones conocidas de AE-Cys, se separaron los aminoácidos mediante cromatografía de intercambio iónico seguida por análisis con un sistema de detección de reacción de ninhidrina (analizador de aminoácidos L-8900 de Hitachi).

Se analizaron Apo A1, Apo B, colesterol, HDL y triglicéridos con reactivo de ApoA1, reactivo de ApoB, portaobjetos de COL, portaobjetos de dHDL y portaobjetos de TRIG de Vitros Chemistry en un aparato Vitros 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics Inc). Se estimaron las LDL mediante la fórmula de Friedewald (Friedewald, W. T. *et al*/ Estomation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem, 1972, 18, (6): págs. 499-502).

Metabólica

Se estudió la metabólica en los metabolitos que resultaron del metabolismo celular. Se usó la metabólica con el fin de detectar diferencias metabólicas específicas entre lactantes amamantados y los alimentados con preparado así como entre lactantes alimentados con preparado.

Desarrollo

Puede medirse el desarrollo neurológico con mayor precisión, cuanto mayor es el niño. A los 12 meses, un psicólogo realizó una prueba con las escalas de Bayley III de desarrollo de lactantes y de bebés.

A la edad de 5 años se realizarán de nuevo pruebas cognitivas, esta vez con la escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI-R).

Registro de la dieta

5 Cada mes, comenzando desde el nivel inicial los padres o cuidadores registran el tipo y la cantidad de cada alimento consumido por el lactante durante 3 días consecutivos hasta los 6 meses de edad.

Estadística

10 Se presentan todos los análisis con una base de intención de tratar. Se realizaron los cálculos estadísticos usando SPSS Statistics versión 19 de IBM (©IBM 1989, 2010). Se realizaron comparaciones de proporciones mediante la prueba de chi-cuadrado o, cuando el recuento esperado de cualquier célula era de menos de 5, mediante la prueba exacta de Fisher. Se realizaron comparaciones de mediante la prueba de la t para muestras independientes. Se transformaron de manera logarítmica las variables que no se distribuyeron de manera normal antes de los cálculos y se transformaron de nuevo para su presentación como medias geométricas e intervalos de confianza del 95%. Se calcularon valores de p ajustados para las diferencias entre los grupos de preparado A y preparado de control en un modelo multivariante, incluyendo las variables contextuales que diferían significativamente entre los grupos. Se calcularon las diferencias en los niveles de aminoácidos con ANOVA, y se compensaron para múltiples comparaciones mediante la prueba de *post-hoc* de Bonferroni.

Resultados

25 No difirió el crecimiento entre los lactantes amamantados y los lactantes alimentados con el preparado A. La nueva composición nutricional según la invención reduce las diferencias entre lactantes amamantados y alimentados con preparado en cuanto a factores metabólicos, así como desarrollo neurológico.

Crecimiento

30 No hubo diferencias en las puntuaciones z ajustadas para la edad, para el peso (figura 1), la talla (figura 2), el perímetro cefálico (figura 3) o el índice masa corporal (figura 4), entre el grupo alimentado con preparado y el grupo de lactantes amamantados o entre el grupo alimentado con el preparado A y con el preparado de control hasta los 6 meses de edad. En estudios anteriores, se mostró de manera sistemática que el peso a una determinada edad es mayor para los lactantes alimentados con preparado en comparación con lactantes amamantados.

35 Tampoco hubo diferencias en el % de grasa corporal entre los grupos alimentado con el preparado A y el de lactantes amamantados o los grupos alimentado con el preparado A y con el preparado de control, remítase a la tabla 1.

40 Tabla 1

	Preparado A (FA)	Preparado de control (CF)	Lactantes amamantados (BF)	p (p ajustado ¹) FA frente a CF	p BF frente a FA+CF
Composición corporal (% de grasa)					
Nivel inicial	20,6±4,5	21,2±4,3	21,6±4,1	0,43 (0,22)	0,26
4 meses	26,4±4,4	26,3±4,7	26,5±3,9	0,91 (0,68)	0,78

¹ = ajustado para el aumento de peso durante el embarazo, diabetes gestacional, IMC parental y edad en la inclusión

Niveles de aminoácidos en plasma

45 Los niveles de los aminoácidos en plasma estaban dentro de un intervalo satisfactorio, tabla 2, y muestran que el menor nivel de proteína por 100 ml cumple con las necesidades de un lactante que está creciendo. Normalmente el triptófano es el aminoácido limitante en el preparado para lactantes. Sin embargo, se mostró que el nivel en plasma nivel de triptófano en este estudio no era diferente entre el grupo alimentado con preparado y el grupo de lactantes amamantados.

50 Aunque el preparado A contiene GMPc, que tiene un mayor nivel de treonina, los resultados muestran que el nivel en plasma de treonina en los lactantes alimentados con el preparado A estaba en un intervalo aceptado.

55 Tabla 2

Niveles medios de aminoácidos en plasma en los grupos alimentado con el preparado A (FA), con el preparado de control (CF) y de lactantes amamantados (BF) (µmol/ml), n=20 en cada grupo.

	Nivel inicial			4 meses			6 meses		
	FA	CF	BF	FA	CF	BF	FA	CF	BF
<i>Esenciales</i>									
Isoleucina	0,76 ^{ab}	0,84 ^a	0,66 ^b	0,74 ^a	0,90 ^b	0,66 ^a	0,76 ^a	0,74 ^{ab}	0,61 ^b
Leucina	0,121	0,130	0,122	0,111	0,130	0,113	0,119 ^a	0,110 ^{ab}	0,097 ^b
Lisina	0,21 ^{ab}	0,22 ^a	0,18 ^b	0,19 ^a	0,20 ^a	0,16 ^b	0,17 ^a	0,17 ^a	0,14 ^b
Metionina	0,031 ^a	0,032 ^a	0,025 ^b	0,025 ^a	0,025 ^a	0,018 ^b	0,019	0,018	0,016
Fenilalanina	0,057 ^{ab}	0,060 ^a	0,051 ^b	0,053 ^{ab}	0,057 ^a	0,050 ^b	0,056	0,057	0,052
Treonina	0,23	0,25	0,14	0,20 ^a	0,22 ^a	0,14 ^b	0,17 ^a	0,18 ^a	0,13 ^b
Triptófano	0,123	0,094	0,114	0,089	0,110	0,098	0,096	0,095	0,081
Valina	0,21 ^a	0,22 ^a	0,17 ^b	0,19 ^a	0,22 ^b	0,17 ^a	0,21 ^a	0,20 ^{ab}	0,17 ^a
<i>No esenciales</i>									
Alanina	0,40	0,45	0,36	0,40 ^a	0,44 ^b	0,39 ^a	0,38	0,38	0,35
Arginina	0,68	0,83	0,81	0,79	0,90	0,82	0,78	0,95	0,76
Asparagina	0,26	0,54	0,22	0,29 ^{ab}	0,32 ^a	0,24 ^b	0,26	0,24	0,21
Aspártico	0,29 ^{ab}	0,33 ^a	0,24 ^b	0,23 ^a	0,28 ^b	0,22 ^a	0,23 ^{ab}	0,28 ^a	0,22 ^b
Glutámico	0,44 ^a	0,45 ^a	0,55 ^b	0,34 ^a	0,36 ^{ab}	0,40 ^b	0,31 ^a	0,32 ^{ab}	0,37 ^b
Glutamina	0,24	0,20	0,21	0,46	0,42	0,49	0,43	0,38	0,37
Glicina	0,25	0,25	0,23	0,23	0,22	0,21	0,22	0,21	0,19
Histidina	0,101	0,099	0,094	0,089	0,092	0,088	0,086	0,081	0,085
Prolina	0,20	0,23	0,20	0,17 ^a	0,22 ^b	0,22 ^b	0,18	0,21	0,20
Serina	0,15	0,17	0,16	0,16	0,17	0,18	0,14	0,15	0,14
Tirosina	0,088	0,091	0,090	0,083	0,082	0,076	0,080 ^a	0,076 ^{ab}	0,062 ^b

Prueba estadística con ANOVA. (SPSS Statistics 19 de IBM), las diferencias se consideran significativas a un nivel de $p < 0,05$ tras la prueba de *post-hoc* de Bonferroni para comparaciones múltiples (^a difiere de ^b).

5

Rendimiento cognitivo

En el análisis preliminar, se han sometido a prueba 70, 64 y 71 lactantes con las escalas de Bayley III de desarrollo de lactantes y de bebés a los 12 meses en los grupos alimentado con el preparado A, con el preparado de control y de lactantes amamantados, respectivamente. Se halló que los lactantes alimentados con el preparado A tenían una mayor puntuación cognitiva a los 12 meses en comparación con lactantes alimentados con el preparado de control, tabla 3. Los lactantes alimentados con el preparado A tenían una puntuación cognitiva similar a la de los lactantes amamantados. La magnitud de la diferencia entre los grupos está muy en línea con un metaanálisis de estudios sobre la función cognitiva en lactantes alimentados con preparado en comparación con lactantes amamantados. Esto implica que son necesarios uno o varios factores en el preparado A para un desarrollo cognitivo óptimo y que esos factores pueden reducir las diferencias en la función cognitiva observadas entre lactantes amamantados y los alimentados con preparado.

15

Tabla 3

Puntuación compuesta III de Bayley (media \pm D.E.) a los 12 meses para los grupos alimentado con el preparado A (FA), con el preparado de control (CF) y de lactantes amamantados (BF).

20

	FA	CF	BF	Valor de p (FA frente a CF)	Valor de p (FA frente a BF)
Cognitiva	105,9 \pm 9,2	101,8 \pm 8,0	106,4 \pm 9,5	0,007	0,73
Motora	98,7 \pm 9,3	98,2 \pm 9,0	100,2 \pm 7,2	0,76	0,25
Verbal	102,6 \pm 10,5	102,5 \pm 8,9	106,7 \pm 10,7	0,92	0,022

25

Lípidos en sangre

Hubo diferencias en los lípidos sangre entre los grupos alimentado con el preparado A y con el preparado de control. El preparado A contenía un mayor nivel de colesterol que el preparado de control que también dio como resultado un mayor nivel de colesterol en plasma en los lactantes alimentados con el preparado A que también fue similar al del grupo de lactantes amamantados. Es necesario un seguimiento más largo para tener interpretaciones más claras sobre la programación de efectos de esta intervención temprana sobre un futuro riesgo de enfermedad cardiovascular. No existen diferencias en los niveles de triglicéridos en plasma entre los grupos alimentado con el preparado A, con el preparado de control y de lactantes amamantados.

30

Colesterol

Tanto el preparado A como el preparado de control usado en el estudio contenían un nivel mayor del normal de colesterol. El preparado de control 40 mg/l y el preparado A 80 mg/l. Se dice a menudo que el nivel de colesterol en la leche materna está contenido a aproximadamente 120 mg/l, pero depende de muchos factores. La mayor parte de preparados para lactantes convencionales contienen menos de 10 mg/de colesterol. Se aumentó el nivel de colesterol en el preparado A usando una fórmula que contiene nata de la leche, fracciones de proteína de la leche que contienen MGGL (membrana de glóbulos grasos lácteos) y otras fracciones de proteína de la leche que contienen colesterol. El nivel adquirido de colesterol, 80 mg/l, sólo se ha alcanzado previamente añadiendo colesterol puro, manteca de cerdo o preparaciones de huevo. El preparado de control usado en este estudio contenía 40 mg/l de colesterol. La fórmula usada contenía nata de la leche y algunas preparaciones de proteína de la leche que contenían colesterol.

En estudios realizados previos, los lactantes amamantados tienen un mayor nivel de colesterol en plasma que los lactantes alimentados con preparado. Esto se observa especialmente durante los primeros 6 meses de vida. Después de eso, hay una disminución de la diferencia en los niveles de colesterol en plasma entre lactantes amamantados y alimentados con preparado.

Los resultados procedentes de este estudio muestran que, aumentando el nivel de colesterol en el preparado A incorporando diversos productos lácteos que contienen colesterol, se ha conseguido alcanzar un nivel de colesterol en plasma a los 6 meses similar al del grupo que se amamantó. El grupo de lactantes amamantados 2,20 más/menos 0,55 y el grupo alimentado con preparado 1,99 más/menos 0,55. Esto se logró a pesar de un nivel de colesterol en plasma inicial mucho menor en el grupo alimentado con preparado en comparación con el grupo de lactantes amamantados. Estas diferencias en los niveles iniciales podrían deberse a que los lactantes en este grupo, antes de entrar en el estudio habían consumido un preparado para lactantes con un bajo nivel de colesterol.

Los lactantes, que consumieron el preparado de control no alcanzaron un colesterol en plasma a los 6 meses, similar al del grupo de lactantes amamantados. Sin embargo, es importante observar que el preparado de control usado en este estudio contenía un mayor nivel de colesterol que la mayor parte de preparados en el mercado.

Los lactantes amamantados tuvieron una mayor razón de LDL/HDL que ambos grupos alimentados con preparado para lactantes a los 6 meses. Pero esta diferencia ya se observó en el nivel inicial. No hubo ninguna diferencia entre los grupos referente a los niveles de triglicéridos en plasma.

Otros parámetros metabólicos

Los análisis en plasma muestran que importantes compuestos metabólicos tales como mio-inositol en los lactantes alimentados con el preparado A fueron similares en lactantes amamantados, pero significativamente diferentes de lactantes alimentados con el preparado de control.

Ingesta en la dieta

No se había mostrado previamente el hallazgo en el presente estudio que de que la regulación de la ingesta de energía de los lactantes alimentados con preparado se produce incluso a una diferencia moderada (9%) en la densidad de energía. Puede concluirse que los lactantes alimentados con el preparado A tenían un crecimiento similar al de lactantes amamantados.

Conclusión

Aunque el preparado A tenía un menor contenido de energía y un menor contenido de proteína por 100 ml, que el preparado de control (CF), que representa un preparado convencional de alta calidad, los resultados muestran que la composición del preparado A cumple con los requisitos para el crecimiento y la composición corporal de un lactante alimentado con el preparado A del mismo modo que los lactantes amamantados. No hubo diferencias en las puntuaciones z ajustadas para la edad, para el peso, la talla, el perímetro cefálico o el IMC entre los grupos alimentado con el preparado A y el de lactantes amamantados o entre los grupos alimentado con el preparado A y con el preparado de control. Ni hubo diferencias en el % de grasa corporal entre los grupos alimentado con el preparado A y el de lactantes amamantados o los grupos alimentado con el preparado A y con el preparado de control. El preparado A con su bajo nivel de proteína también cumplió con los requisitos para un crecimiento y metabolismo adecuados de los lactantes.

Además, los resultados de este estudio muestran que, aumentando el nivel de colesterol en el preparado A, incorporando diversos productos lácteos que contienen colesterol, se consiguió alcanzar un nivel de colesterol en plasma a los 6 meses sustancialmente igual que para el grupo que se amamantó.

También se encontró que los lactantes alimentados con el preparado A tenían una mayor puntuación cognitiva a los 12 meses en comparación con lactantes alimentados con el preparado de control. Los lactantes alimentados con el

5 preparado A tenían una puntuación cognitiva similar a la de los lactantes amamantados. La magnitud de la diferencia entre los grupos alimentado con el preparado A y con el preparado de control está muy en línea con un metaanálisis de estudios sobre la función cognitiva en los lactantes alimentados con preparado en comparación con lactantes amamantados. Esto implica que son necesarios uno o varios factores en el preparado A para un desarrollo cognitivo óptimo y que esos factores pueden reducir las diferencias en la función cognitiva observadas entre lactantes amamantados y los alimentados con preparado.

10 Además este estudio demostró que el efecto de control maternal, que se ha observado previamente en estudios, no afectaba a la ingesta de energía en los lactantes del estudio, al contrario los lactantes pudieron regular la ingesta del volumen del preparado y, por tanto, también la ingesta de energía tanto del preparado A así como del preparado de control con el fin de crecer de manera similar a los lactantes amamantados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional, tal como un producto listo para usar o un producto listo para usar reconstituido con agua a partir de un polvo fabricado, en la que el contenido de energía total es de 58-67 kcal/100 ml y dicha composición comprende:
- a) un contenido de proteína que es de 1,1-1,25 g/100 ml;
 - b) un contenido de ácido siálico de 10-25 mg/100 ml; y
 - c) un contenido de colesterol de 5-10 mg/100 ml.
- 10 2. Composición nutricional según la reivindicación 1, que comprende además:
- a) un contenido de energía procedente de proteína del 7,2-8,4% del contenido de energía total de la composición nutricional;
 - 15 b) un contenido de energía procedente de grasa que es de al menos el 49% o más del contenido de energía total de la composición nutricional;
 - c) un contenido de ácidos grasos de cadena media (8-10 carbonos) que es inferior al 3% en peso de la cantidad total de ácidos grasos; o
 - 20 d) un contenido de esfingomiélinas de 9-15 mg/100 ml.
3. Composición nutricional según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contenido de ácido siálico unido a lípidos como gangliósidos es del 1,5-5% en peso o del 4% en peso del contenido de ácido siálico total.
- 25 4. Composición nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de colesterol es del 0,2-0,3% en peso del contenido de grasa total, o del 0,23% en peso del contenido de grasa total.
- 30 5. Composición nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido de colesterol es de 7-9 mg/100 ml o de 8 mg/100 ml.
6. Composición nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho colesterol es colesterol derivado de la leche.
- 35 7. Composición nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el contenido de ácido siálico es de 18-20 mg/100 ml.
8. Composición nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el contenido de energía total es de 58-62 kcal/100 ml.

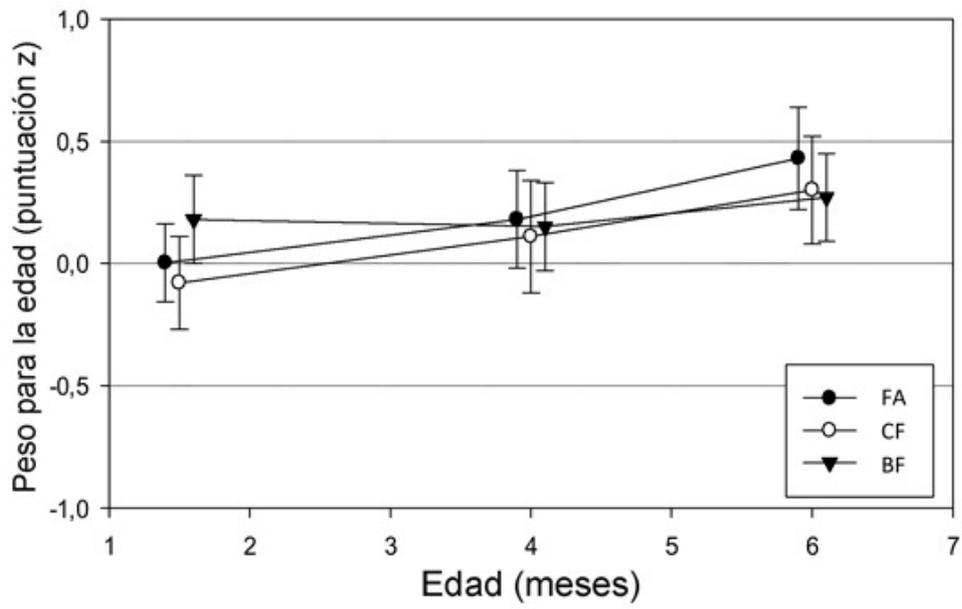


Fig. 1

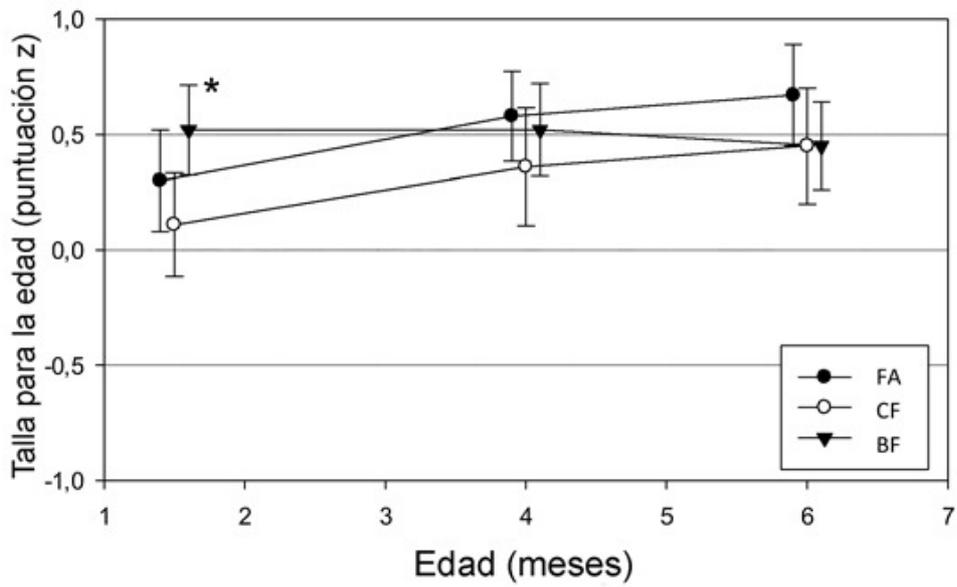


Fig. 2

