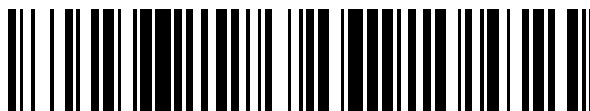


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 428**

51 Int. Cl.:

A23L 33/17 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2014** **PCT/NL2014/050315**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015** **WO15178762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014** **E 14729065 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3145334**

54 Título: **Formulaciones enterales para bebés prematuros que comprenden niveles de ingesta de fenilalanina optimizados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2020

73 Titular/es:

N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL

72 Inventor/es:

VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;
ABRAHAMSE-BERKEVELD, MARIEKE;
VAN GOUDOEVER, JOHANNES BERNARD y
TELLER, INGA CHRISTIANE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 770 428 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

Formulaciones enterales para bebés prematuros que comprenden niveles de ingesta de fenilalanina optimizados

5 Campo

[0001] La presente invención se refiere a la determinación de niveles de ingesta de fenilalanina óptimos para bebés prematuros y para formulaciones enterales (por ejemplo, fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana) que consiguen estos niveles de ingesta óptimos. La presente invención también se refiere a la administración de estas formulaciones enterales a bebés prematuros, particularmente para promover, ayudar o conseguir un crecimiento y/o desarrollo equilibrados de los bebés prematuros.

Antecedentes

[0002] La acumulación de proteínas es una parte crucial del crecimiento, especialmente durante la vida fetal e infancia temprana, que explica al menos en parte las mayores necesidades de proteína de bebés prematuros.

[0003] La composición de proteína en la leche humana prematura (es decir, leche humana a partir de una madre que ha asistido a un bebé prematuro) difiere de la leche humana a término (Zhang 2013) para compensar al menos en parte para estas necesidades más altas. Sin embargo, aunque este mecanismo de compensación transitoria tiene lugar en la composición de leche prematura, la alta energía, proteína, mineral y necesidades vitamínicas de un bebé prematuro no se pueden encontrar siempre en la leche humana prematura. Pero como la leche humana es la alimentación preferida para bebés prematuros, requerida para el buen desarrollo del intestino, la prevención de la infección y reducción del riesgo de enfermedades potencialmente fatales tales como enterocolitis necrotizante, el enriquecimiento de leche prematura ha sido recomendado por ESPGHAN (Agostoni; 2010) para proporcionar todos los beneficios de la leche humana y encontrar también el soporte nutricional adicional que requieren estos bebés vulnerables. Solo cuando la leche materna o donadora no está disponible para el enriquecimiento, se puede considerar un preparado para prematuros compuesto particularmente para reunir las necesidades de bebés prematuros (Agostoni, 2010). Fórmulas prematuras específicamente diseñadas por bebés prematuros contienen así niveles más altos de proteína en comparación con fórmulas para lactantes para bebés nacidos a término de modo que se pueden reunir las necesidades de proteína mayores de estos bebés frágiles.

[0004] Ballhausen et al., Pediatric Reports 2011 vol.3 p.103-107 se refiere a desafíos de gestión dietética en un bebé muy prematuro.

[0005] Aunque las necesidades de proteína de bebés prematuros se ha estudiado intensivamente, conduciendo así a muchas publicaciones y pautas ESPGHAN en los niveles de ingesta de proteína en fórmulas prematuras, no se ha prestado mucha atención a la calidad de la proteína que necesitan los bebés prematuros. El componente de proteína de formulaciones enterales para bebés prematuros (por ejemplo, fórmulas prematuras, fortificadores de leche humana, otros suplementos de proteína), como todas las fórmulas para lactantes está hecho de fuentes de leche no humana. Se usa típicamente leche bovina, pero se pueden usar otras fuentes de leche de animal incluyendo leche caprina (cabra) o se pueden usar fuentes de proteína no-animal tal como proteína vegetal (por ejemplo soja). Ninguna de estas fuentes se corresponde exactamente con la calidad de la proteína de leche humana.

[0006] La calidad de proteína se determina en gran medida por la composición de aminoácido de proteína, ya que los aminoácidos son los bloques de construcción de proteína. Uno de los aminoácidos, fenilalanina, juega un número de funciones metabólicas importantes. Este aminoácido aromático esencial sirve como un precursor vía hidroxilación de fenilalanina a tirosina, las moléculas de señalización de monoamina dopamina, norepinefrina y epinefrina y el pigmento de la piel melanina.

[0007] Síntomas de deficiencia de fenilalanina incluyen confusión, falta de energía, depresión, alerta disminuida, problemas de memoria y falta de apetito. Por otro lado, la fenilalanina en grandes cantidades puede interferir en la producción de serotonina, un neurotransmisor derivado de triptófano e implicado en la regulación de motilidad intestinal que se ha relacionado con sensaciones de bienestar y felicidad en adultos. Además, el trastorno metabólico raro fenilcetonuria (PKU) ocurre cuando falta una enzima específica para usar fenilalanina. Esto causa un incremento de altas concentraciones de fenilalanina que si no se trata antes de 3 semanas de edad puede causar una discapacidad mental e intelectual severa e irreversible.

[0008] Por lo tanto, es importante encontrar el equilibrio adecuado de fenilalanina en una dieta del bebé joven, especialmente en el bebé prematuro donde existen riesgos adicionales para el crecimiento sano y normal y/o desarrollo.

65 Resumen

[0009] Los presentes inventores investigaron la ingesta de fenilalanina y síntesis de proteína en bebés prematuros y descubrieron que las necesidades de bebés prematuros de fenilalanina no parecen ser acordes con formulaciones prematuras existentes, incluyendo fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana.

[0010] Más específicamente, los inventores han descubierto que las necesidades de fenilalanina de bebés prematuros son inferiores a las cantidades recomendadas actualmente y aplicadas en fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana. Los inventores establecieron que la necesidad de fenilalanina de bebés prematuros era de 80 mg/kg/día, lo que es 80-96 mg/kg al día con una variación permitida del 20% (por ejemplo para compensar la variación permitida para el producto). La necesidad de 80 mg/kg al día se determinó posteriormente que sería aproximadamente 2,0-2,29 g/100 g de (proteína) y 64,00-82,29 mg/100 kcal. En el contexto de fortificadores de leche humana, estos niveles corresponden a 0-11,52 mg/100 kcal o 0-9,72 mg/g de (proteína). Estas conclusiones sugieren que los niveles de fenilalanina requeridos por bebés prematuros son considerablemente (y de forma imprevista) más bajos que aquellos encontrados en formulaciones prematuras existentes tales como fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana. Por ejemplo, en fórmulas prematuras a base de leche de la vaca, niveles de fenilalanina han sido proporcionados para variar entre 3,54-4,53 g de (fenilalanina)/100 g de proteína (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001) o 91,64-118,25 mg de (fenilalanina)/100 kcal (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001).

[0011] Así en base a las conclusiones de los inventores, se ha propuesto que formulaciones prematuras, fórmulas especialmente prematuras y fortificadores de leche humana se pueden producir con concentraciones de fenilalanina reducidas.

[0012] Además, en base a la competición entre aminoácidos y la necesidad de biodisponibilidad de aminoácidos en bebés (especialmente en bebés prematuros), se propone que tales fórmulas prematuras se pueden producir con un perfil de aminoácido optimizado. Por ejemplo, una fórmula para prematuros con una concentración de fenilalanina más baja requerirá un aumento relativo de otros aminoácidos en la fórmula para mantener un nivel de ingesta de proteína total deseado para bebés prematuros entre 3,5-4,0 g de proteína/kg/día (Agostoni, 2010). Se ha propuesto que tales fórmulas prematuras pueden reunir mejor las necesidades de bebés prematuros, promoviendo así un mejor crecimiento y/o desarrollo en este grupo objetivo vulnerable.

[0013] Así, según un aspecto de la presente invención, proporcionamos una fórmula infantil prematura enteral que comprende una composición proteínica que incluye una concentración de fenilalanina optimizada, donde la fórmula:

- a) comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína;
- b) comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal; y/o
- c) proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una cantidad de 80-96 mg por kg de peso corporal al día.

La composición proteínica puede comprender proteínas intactas, proteínas hidrolizadas, fracciones de proteína, aminoácidos libres y/o una combinación de los mismos. En base a las conclusiones de los inventores como se perfilan aquí, en algunas formas de realización, la composición proteínica comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína. Adecuadamente, la composición proteínica comprende 2,0-2,25 g, más adecuadamente 2,05-2,20 g, más adecuadamente 2,05-2,15 g, más adecuadamente 2,1-2,15 g de fenilalanina por 100 g de proteína.

[0014] Se proporciona, según un aspecto de la presente invención una fórmula infantil prematura enteral que comprende la composición proteínica tal como se ha definido anteriormente. Además o alternativamente, se proporciona un preparado para prematuros que comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal y/o proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una concentración de 80-96 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg del cuerpo peso/día). Adecuadamente, la fórmula comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal y proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una cantidad de 80-96 mg por kg de peso corporal al día.

[0015] En un aspecto de la invención, se proporciona una fórmula infantil prematura enteral que comprende una composición proteínica, donde la fórmula:

- a) comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína;
- b) comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal; y/o
- c) proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una cantidad de 80-96 mg por kg de peso corporal al día.

[0016] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un preparado para prematuros tal y como se define aquí para usar en promover, ayudar o conseguir el crecimiento o desarrollo equilibrado en un bebé prematuro.

[0017] Como otro aspecto de la presente invención, se proporciona un preparado para prematuros tal y como se define aquí para usar en la prevención o reducción del riesgo de crecimiento desequilibrado o desarrollo en un

bebé prematuro. La fórmula es un preparado para prematuros que comprende la composición proteinácea como se describe en el contexto de la invención como se describe en este caso.

[0018] Sin pertenecer a la invención: el término "crecimiento o desarrollo" puede referirse al crecimiento y desarrollo del cerebro de un bebé prematuro y/o la función cognitiva del bebé como se ha discutido además abajo y/o para el crecimiento y desarrollo del cuerpo de un bebé prematuro y/o la composición del cuerpo del bebé, también como se ha discutido además abajo.

[0019] Las composiciones proteináceas y fórmulas prematuras de los varios aspectos de la invención se exponen con más detalle además abajo.

Breve descripción de las figuras

[0020]

La Figura 1 muestra un ejemplo de un gráfico marcado por el método IAAO para un aminoácido de prueba como se ha descrito en la introducción por ejemplo 1.

La Figura 2 muestra los índices de liberación de $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento de 16 bebés prematuros (F^{13}CO_2) en 24 ingestas de fenilalanina diferentes como se ha descrito en el ejemplo 1. Usando un modelo de cruce de regresión lineal bifásica, el punto de interrupción medio se estimó que sería $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ($P < 0.01$, $r^2 = 0.54$).

[0021] Las formas de realización se detallarán aquí abajo.

Descripción detallada de la invención

Composiciones proteináceas

[0022] La presente invención se basa en el descubrimiento de los inventores de las necesidades de bebés prematuros de fenilalanina por mediciones reales de niveles de ingesta necesaria en bebés prematuros alimentados con preparados y la determinación posterior de aquellos niveles de ingesta en el contexto del producto (por ejemplo, concentraciones en formulaciones prematuras tal como fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana).

[0023] De manera interesante, cabe señalar que la necesidad de ingesta de fenilalanina (o concentraciones de fenilalanina) se desvía de las concentraciones usadas en fórmulas prematuras disponibles comercialmente. Por ejemplo, en fórmulas prematuras a base de leche de vaca, concentraciones de fenilalanina se han proporcionado para variar entre 3,54-4,53 g de (fenilalanina)/100 g de proteína (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001) o 91,64-118,25 mg de (fenilalanina)/100 kcal (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001). Por el contrario, los inventores sorprendentemente descubrieron que el nivel de ingesta de fenilalanina necesitado para la síntesis de proteína (y por lo tanto para el crecimiento y desarrollo) en bebés prematuros se encuentra en una concentración inferior. Estos resultados sugieren también que fórmulas prematuras basadas en este descubrimiento que mantienen los mismos niveles de proteína que las fórmulas prematuras existentes, deben tener una proporción alterada entre fenilalanina y otros aminoácidos, especialmente aminoácidos neutrales grandes (valina, leucina, isoleucina, triptófano, tirosina y metionina). Estas ideas podrían significar que reduciendo las concentraciones de fenilalanina relativas a los otros aminoácidos neutrales grandes, los aminoácidos neutrales grandes implicados en la acumulación de proteína tendrán una mejor biodisponibilidad debido a una menor competencia del transportador. Como resultado, la proporción inferior de fenilalanina a aminoácidos neutrales grandes puede inducir a un crecimiento más alto en masa corporal magra (acumulación muscular) así como mayor desarrollo cerebral por síntesis de proteína cerebral.

[0024] Además, concentraciones demasiado altas de fenilalanina pueden interferir en el desarrollo del crecimiento equilibrado y/o composición corporal, incluyendo masa corporal magra, influenciando la absorción de aminoácidos neutrales grandes. Así, usando las concentraciones de fenilalanina nuevas y opcionalmente una proporción inferior de fenilalanina a aminoácidos neutrales grandes en composiciones proteináceas y formulaciones prematuras (por ejemplo, fórmulas prematuras o fortificadores de leche humana) propuestas aquí, pueden permitir composiciones que promueven el crecimiento y/o desarrollo equilibrados, como además se ha descrito aquí.

[0025] La invención se refiere así a una fórmula infantil prematura enteral que comprende una composición proteinácea que comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína, adecuadamente 2,0-2,25 g de fenilalanina por 100 g de proteína, más adecuadamente 2,05-2,20 g de fenilalanina por 100 g de proteína, aún más adecuadamente 2,05-2,15 g de fenilalanina por 100 g de proteína, más adecuadamente 2,10-2,15 g de fenilalanina por 100 g de proteína.

[0026] La composición proteinácea puede comprender proteínas intactas, proteínas hidrolizadas, fracciones de proteína, aminoácidos libres y/o una combinación de las mismas. Donde se usan proteínas hidrolizadas, estas pueden comprender proteínas hidrolizadas parcialmente y/o extensivamente.

5 [0027] La composición proteinácea según cualquier aspecto de la presente invención puede comprender una proporción de aminoácidos esenciales a aminoácidos no esenciales de 40-60: 40-60, adecuadamente 45-55: 45-55, aún más adecuadamente 48-52: 48-52.

10 [0028] La composición proteinácea es parte de una fórmula para lactantes prematura enteral y está destinada a un bebé prematuro. Por lo tanto, en toda esta especificación, el término "bebé prematuro" (o "prematuro") significa un bebe nacido antes de la finalización de 37 semanas de gestación. Adecuadamente, el término "bebé prematuro" se refiere a un bebé que pesa >1000 g al nacer, más adecuadamente el término "bebé prematuro" se refiere a un bebé que pesa 1000-1800 g al nacer.

15 Formulaciones prematuras

[0029] El término "formulación prematura" como se utiliza en este caso está destinada a abarcar todas las formulaciones (por ejemplo fórmulas y fortificadores) destinadas a un bebé prematuro. Las formulaciones prematuras ejemplares incluyen fórmulas prematuras y también fortificadores de leche humana como aquí se ha definido (por ejemplo, aquellos que se destinan a ser mezclados con leche humana antes de la administración a un bebé prematuro) y también una composición que comprende leche humana y un fortificador de leche humana.

[0030] Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona una fórmula infantil prematura enteral que comprende una composición proteinácea, donde la fórmula:

- 25 a) comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína;
- b) comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal; y/o
- c) proporciona o está formulado para proporcionar concentraciones de fenilalanina de 80-96 mg/kg/día.

30 [0031] En una forma de realización ejemplar, la fórmula cumple con al menos (a). Adecuadamente, la fórmula cumple con al menos ambos (a) y (b), con al menos ambos (a) y (c), o con al menos ambos (a); (b) y (c). En otra forma de realización, la fórmula cumple con al menos (b), cumple adecuadamente con al menos ambos (b) y (c).

[0032] Adecuadamente, la fórmula comprende 2,0-2,25 g de fenilalanina por 100 g de proteína, más adecuadamente 2,05-2,20 g, aún más adecuadamente 2,05-2,15 g, más adecuadamente 2,10-2,15 g de fenilalanina por 100 g de proteína.

[0033] Adecuadamente, la fórmula comprende 65-81 mg de fenilalanina por 100 kcal, más adecuadamente 67-79 mg de fenilalanina por 100 kcal, aún más adecuadamente 69-77 mg de fenilalanina por 100 kcal, más adecuadamente 71-75 mg de fenilalanina por 100 kcal.

40 [0034] Adecuadamente, la fórmula proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una cantidad de 82-95 mg/kg de peso corporal/día, más adecuadamente en una cantidad de 83-92 mg/kg de peso corporal/día, incluso más adecuadamente en una cantidad de 84-90 mg/kg de peso corporal/día, más adecuadamente en una cantidad de 85-88 mg/kg de peso corporal/día.

45 [0035] La composición proteinácea según cualquier aspecto de la presente invención puede comprender una proporción de aminoácidos esenciales a aminoácidos no esenciales de 40-60: 40-60, adecuadamente 45-55: 45-55, aún más adecuadamente 48-52: 48-52.

50 [0036] El preparado para prematuros según cualquier aspecto de la presente invención se puede destinar como una nutrición completa para bebés. Adecuadamente, el preparado para prematuros según cualquier aspecto de la presente invención está destinado a un bebé prematuro. Adecuadamente, el preparado para prematuros según cualquier aspecto de la presente invención está destinado a un bebé prematuro humano.

55 [0037] La composición proteinácea o preparado para prematuros de la invención está destinado típicamente a bebés prematuros desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria y/o según el criterio del profesional de la salud.

[0038] El preparado para prematuros de la presente invención es una composición enteral, es decir, cualquier composición que sea enteralmente administrada, tal como por vía oral. Como se usa en este documento, el término "enteral" está destinado a referirse al suministro directamente en el tracto gastrointestinal de un sujeto (por ejemplo, por vía oral o por medio de un tubo, catéter o estoma), a diferencia de un suministro directo en el flujo sanguíneo (alimentación parenteral).

65 [0039] La composición proteinácea o preparado para prematuros de la presente invención se puede formular para administración en una forma líquida. En algunas formas de realización, el preparado para prematuros puede

comprender un polvo adecuado para hacer una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa. El preparado para prematuros se puede preparar como una composición en polvo empaquetada donde el paquete dispone de instrucciones para mezclar el polvo con una cantidad adecuada de solución acuosa, así dando como resultado una composición líquida. En algunas otras formas de realización, el preparado para prematuros puede comprender un alimento líquido listo para usar (por ejemplo, estar en una forma de líquido lista para tomar). Un alimento líquido listo para usar empaquetado puede implicar menores pasos de preparación que un polvo que deba ser reconstituido y por lo tanto puede implicar una oportunidad reducida de contaminación por microorganismos nocivos.

(i) Fórmulas prematuras

[0040] Las fórmulas prematuras se emplean con bebés prematuros cuando no hay disponible leche materna o leche de donante (opcionalmente con enriquecimiento). La presente invención proporciona fórmulas prematuras como se ha definido aquí.

[0041] La recomendación de ingesta de proteína de bebés prematuros con un peso de nacimiento inferior a 1000 g es 4,0-4,5 g·kg⁻¹d⁻¹. Por consiguiente, el preparado para prematuros de la presente invención puede comprender una concentración de proteína que corresponde con una ingesta de proteína de 4,0-4,5 g·kg⁻¹d⁻¹, adecuadamente 4,1-4,5 g·kg⁻¹d⁻¹, más adecuadamente 4,2-4,4 g·kg⁻¹d⁻¹.

[0042] El preparado para prematuros de la presente invención puede comprender 3,2-4,1 g de proteína por 100 kcal, adecuadamente 3,6-4,1 g de proteína por 100 kcal, más adecuadamente 3,7-4,1 g de proteína por 100 kcal. Adecuadamente, tal preparado para prematuros está destinado a un bebé prematuro que pesa < 1000 g al nacer.

[0043] La recomendación de ingesta de proteína de bebés prematuros con un peso de nacimiento entre 1000-1800 g es 3,5-4,0 g·kg⁻¹d⁻¹. Por consiguiente, el preparado para prematuros de la presente invención puede comprender una concentración de proteína que corresponde con una ingesta de proteína de 3,5-4,0 g·kg⁻¹d⁻¹, adecuadamente 3,6-4,0 g·kg⁻¹d⁻¹, más adecuadamente 3,7-3,9 g·kg⁻¹d⁻¹.

[0044] En otras formas de realización, el preparado para prematuros de la presente invención puede comprender 3,2-3,6 g de proteína por 100 kcal, adecuadamente 3,3-3,6 g de proteína por 100 kcal, más adecuadamente 3,4-3,5 g de proteína por 100 kcal. Adecuadamente, tal preparado para prematuros está destinado a un bebé prematuro que pesa 1000-1800 g al nacer.

[0045] El preparado para prematuros de la presente invención puede comprender además un lípido, un carbohidrato, una vitamina y/o un mineral. En algunas formas de realización, el preparado para prematuros puede comprender entre 5 y 50 % en de lípidos, entre 5 y 50 % en de proteínas, entre 15 y 90 % en de carbohidratos. Adecuadamente, el preparado para prematuros puede comprender entre 35 y 50 % en de lípidos, entre 7,5 y 18 % en de proteínas y entre 35 y 80 % en de carbohidratos (% en es forma abreviada de porcentaje de energía y representa la cantidad relativa que cada constituyente contribuye al valor calórico total de la preparación). La fórmula prematura puede proporcionar una ingesta de carbohidratos de 10-14 g/100 kcal, adecuadamente 10,5-12 g/100 kcal.

[0046] El preparado para prematuros puede comprender además un oligosacárido no digerible. Adecuadamente, el oligosacárido no digerible se puede seleccionar del grupo que consiste en galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacáridos ácidos. Tales oligosacáridos son conocidos para los expertos en la técnica.

[0047] El preparado para prematuros puede comprender además un ácido graso poliinsaturado (PUFA). Adecuadamente, el PUFA se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido alfa-linolénico (ALA), ácido linoleico (LA), ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (ARA) y ácido docosapentanoico (DPA). Adecuadamente, el PUFA puede ser un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) (por ejemplo, EPA, DHA, ARA, DPA). Tales PUFA son conocidos para los expertos en la técnica.

[0048] El preparado para prematuros puede comprender además un probiótico. Probióticos adecuados son conocidos para los expertos en la técnica. El probiótico puede comprender una bacteria de producción de ácido láctico. El probiótico puede comprender una especie de *Lactobacillus*. El probiótico puede comprender una cepa *Lactobacillus rhamnosus* (incluyendo *L. rhamnosus* GG, referido también como "LGG"), una cepa *Lactobacillus salivarius*, una cepa *Lactobacillus casei*, una cepa de *Lactobacillus paracasei* (incluyendo *L. Paracasei* F19), una cepa de *Lactobacillus acidophilus*, una cepa *Lactobacillus reuteri* y/o una cepa *Lactobacillus helveticus*. El probiótico puede comprender una especie de *Bifidobacterium*. El probiótico puede comprender una cepa *Bifidobacterium longum*, una cepa *Bifidobacterium infantis*, una cepa de *Bifidobacterium breve* (incluyendo *B. Breve* M-16V y *B. Breve* BbC50), una cepa *Bifidobacterium animalis* (incluyendo *B. Animalis subesp. lactis*, con subesp. *lactis* BB-12 y subesp. *lactis* Bi-07), y/o una cepa de *Bifidobacterium bifidum*. En algunas formas de realización, el probiótico puede ser viable o no viable. Como se utiliza en este caso, el término "viable", se refiere a microorganismos vivos. El término "no viable" o "probióticos no viable" significa microorganismos probióticos no

vivos, sus componentes celulares y metabolitos de los mismos. Tales probióticos no viables se pueden haber muerto por calor o inactivado de otro modo pero retienen la capacidad de influenciar favorablemente la salud del huésped. Los probióticos se pueden producir de forma natural, sintética o desarrollarse a través de la manipulación genética de organismos, si tal nueva fuente se conoce ahora o se ha desarrollado posteriormente.

5 Adecuadamente, el preparado para prematuros no comprende *Saccharomyces cerevisiae*.

[0049] El preparado para prematuros puede comprender un fermentado o una composición no fermentada. La fermentación por microorganismos resulta en una disminución del pH. Como una composición no fermentada, el preparado para prematuros puede tener un pH por encima de 5,5, tal como 6,0, tal como 6,5 (por ejemplo, para

10 reducir daños dentales). El pH puede adecuadamente estar entre 6 y 8.

[0050] La fórmula prematura puede estar formulada para proporcionar una ingesta de energía de 110-135 kcal/kg/día o 72-200 kcal/100 ml, adecuadamente 76-120 kcal/100 ml, más adecuadamente 77-100 kcal/100 ml, aún más adecuadamente 78-90 kcal/100 ml, más adecuadamente 79-83 kcal/100 ml.

15 [0051] El preparado para prematuros puede tener un tiempo de conservación largo. Por ejemplo, puede ser no perecedero a temperatura ambiente durante al menos 6 meses, tal como al menos 12 meses, dónde éste está en una forma líquida, lista para tomar o dónde esta está en forma de polvo.

20 [0052] Adecuadamente, las fórmulas prematuras de la presente invención no comprenden o consisten en leche materna.

Fuentes de proteína

25 [0053] Las composiciones proteináceas o fórmulas prematuras de la presente invención pueden comprender una proteína intacta, una proteína hidrolizada, una fracción de proteína, un aminoácido libre y/o una combinación de los mismos, de manera que la composición proteinácea o preparado para prematuros comprende el perfil de aminoácido según cualquier aspecto de la presente invención.

30 [0054] El término "una proteína intacta" como se utiliza en este caso se refiere a cualquier forma de proteína intacta, incluyendo pero no limitada a un concentrado de proteína y/o un aislado de proteína, al igual que otras formas de proteínas intactas.

35 [0055] El término "proteína hidrolizada" como se utiliza en este caso se refiere a proteínas hidrolizadas parcialmente y/o extensivamente. Adecuadamente la composición proteinácea de la presente invención comprende una proteína hidrolizada con un grado de hidrólisis de entre 5% e 25%, más adecuadamente entre 7,5% y 21%, más adecuadamente entre 10% y 20%. El grado de hidrólisis se define como el porcentaje de enlaces de péptido que se han roto por hidrólisis enzimática, siendo un 100% los enlaces de péptido potenciales totales presentes. Un método adecuado para preparar un hidrolizado de proteínas está descrito en la WO 2001/041581, todo el contenido del cual se incorpora aquí por referencia.

40 [0056] La composición proteinácea o preparado para prematuros puede comprender cualquier proteína intacta adecuada, proteína hidrolizada, fracción de proteína, aminoácido libre y/o una combinación de los mismos, que es seleccionada de forma que se garantiza que se cumpla la concentración de fenilalanina de la composición proteinácea o preparado para prematuros tal y como se define aquí. Por ejemplo, como se ha expuesto en otro lugar, los presentes inventores han demostrado la conveniencia de la reducción de las concentraciones de fenilalanina de aquellas descubiertas en formulaciones prematuras disponibles comercialmente y/o para la reducción de la concentración de fenilalanina con respecto a la de los otros aminoácidos neutrales grandes.

50 [0057] En algunas formas de realización, la composición proteinácea o preparado para prematuros comprende una proteína intacta y un aminoácido libre. En algunas formas de realización, la composición proteinácea o preparado para prematuros comprende una proteína hidrolizada y/o una fracción de proteína, y un aminoácido libre. En algunas formas de realización, la composición proteinácea o preparado para prematuros comprende aminoácidos libres. En algunas formas de realización, la composición proteinácea o preparado para prematuros

55 consiste esencialmente en o consiste en aminoácidos libres.

[0058] La composición proteinácea o preparado para prematuros puede comprender una proteína de animal no humano (tal como proteínas de leche, incluyendo caseínas y proteínas de suero de leche, proteínas de carne y proteínas de huevos), una proteína no animal, una proteína de productos lácteos, una proteína de productos lácteos que no sea de vaca, una proteína no láctea, una proteína vegetal, una proteína algal, un hidrolizado según cualquiera de estas proteínas, una fracción según cualquiera de estas proteínas, un aminoácido libre y/o una combinación según cualquiera de estas fuentes de aminoácido.

60 [0059] Adecuadamente, la composición proteinácea o preparado para prematuros comprende al menos 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% (o cualquier número entero intermedio) de fuentes de aminoácido que incluyen una proteína intacta, una proteína hidrolizada, una fracción de proteína, de manera que la composición

65

proteínacea comprende menos de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, o 60% (o cualquier número entero intermedio) de un aminoácido libre. Más adecuadamente, la composición protéínacea o preparado para prematuros comprende al menos un 60% de fuentes de aminoácido que incluyen una proteína intacta, una proteína hidrolizada, una fracción de proteína, de manera que la composición protéínacea comprende un 40% o menos de un aminoácido libre.

[0060] En todo este documento (tanto especificación como reivindicaciones) se hace referencia a unidades de peso (miligramos o gramos) de aminoácidos. Donde se ha expresado por unidad en peso de proteína (por ejemplo, por 100 g de proteína), debe observarse que esta expresión se refiere al peso relativo del aminoácido(s) en cuanto al peso de proteína, donde el peso de proteína significa el peso de todo el material de proteína.

[0061] Además, donde se hace referencia en todo este documento (tanto especificación como reivindicaciones) a unidades de peso (miligramos o gramos) de aminoácidos, debe observarse que estas unidades son pesos equivalentes de proteína de aminoácidos (es decir, el peso de aminoácidos si están presentes en una proteína). Así, donde un aminoácido libre se emplea en la presente invención, las reacciones de síntesis de deshidratación que se producen cuando una proteína se forma de aminoácidos libres se debe tener en cuenta. Por consiguiente, si un aminoácido libre se emplea en la presente invención, el peso del aminoácido libre que sea requerido es 17% superior al peso equivalente de proteína (como se ha expresado aquí). Tales cálculos y conversiones son bien conocidos para los expertos en la técnica.

[0062] Fuentes de aminoácido adecuadas para la composición protéínacea o fórmulas prematuras pueden incluir, pero de forma no limitativa, proteína de leche de vaca, suero de leche (incluyendo suero de leche ácido, suero de leche dulce y suero de leche enriquecido con alfa-lactalbumina), alfa-lactalbumina, betalactoglobulina, glicomacropéptido, caseína (incluyendo beta-caseína), leche desnatada, lactoferrina, colostro, proteína de leche de cabra, proteína de la leche de burra, proteína de la leche de búfala, pescado, proteína de pollo, proteína de cerdo, proteína de soja (incluyendo aislado de proteína de soja), proteína de guisante (incluyendo aislado de proteína de guisante), proteína de trigo, proteína de arroz, salvado de arroz, proteína de patata (incluyendo aislado de proteína de patata), otra proteína de planta, fracciones de cualquiera de estas proteínas, hidrolizados según cualquiera de estas proteínas y aminoácidos libres (incluyendo aminoácidos aislados a partir de una fuente de aminoácido y/o aminoácidos que han sido producidos químicamente o sintéticamente). Adecuadamente, la composición protéínacea y/o el preparado para prematuros de la presente invención comprenden glicomacropéptidos.

[0063] El perfil de aminoácido de la composición protéínacea o preparado para prematuros de la presente invención, como se describe en este caso, se refiere a uno o más aminoácidos esenciales (o aminoácidos condicionalmente esenciales en algunos casos). Será reconocido para aquellos expertos en la técnica que la composición protéínacea o preparado para prematuros también comprenderá aminoácidos no esenciales. Adecuadamente, la composición protéínacea o preparado para prematuros de la presente invención comprende una proporción de aminoácidos esenciales a aminoácidos no esenciales de 40-60: 40-60, adecuadamente 45-55: 45-55, aún más adecuadamente 48-52: 48-52. Esta está en línea con la proporción típica de aminoácidos esenciales en leche humana y fórmulas disponibles comercialmente, así cabe señalar que la presente invención no contempla una disminución de los aminoácidos esenciales relativamente a los aminoácidos no esenciales.

Crecimiento y/o desarrollo equilibrados

[0064] Como se describe en este caso, los presentes inventores han desarrollado composiciones protéínaceas optimizadas y fórmulas prematuras. Las concentraciones de fenilalanina optimizadas (o proporción de fenilalanina a aminoácidos neutrales grandes) en estas composiciones protéínaceas y fórmulas prematuras están diseñadas a partir de las necesidades reales de los bebés prematuros que fueron medidas como se describe en este caso. Por lo tanto, estas concentraciones encuentran las necesidades de bebés prematuros y así promueven el crecimiento equilibrado y/o desarrollo en un bebé prematuro, y/o evitan o reducen el riesgo de crecimiento y/o desarrollo desequilibrados en un bebé prematuro.

[0065] El término "equilibrado" como se usa en la frase "crecimiento y/o desarrollo equilibrados" está destinado a referirse a un crecimiento y/o desarrollo sano o normal de un bebé prematuro. Por ejemplo, el crecimiento y/o desarrollo no es demasiado bajo/pequeño o demasiado/demasiado alto ("crecimiento y/o desarrollo desequilibrados"). En bebés prematuros, este a menudo significa un aumento estable en peso y/o longitud y/o cabeza de circunferencia, y/o ningún crecimiento que tropiece en cualquiera de estos parámetros antropométricos. El crecimiento y/o desarrollo equilibrados como se utiliza en este caso puede ser con referencia a las figuras publicadas que definen el crecimiento y/o desarrollo (por ejemplo, sano o normal) de un bebé prematuro con referencia a una población, (geográfico, demográfico, étnico, etc) dentro de la que pertenece el infante o con referencia al crecimiento y/o desarrollo de un bebé insano o grupo de bebés insanos, tal como las tablas de crecimiento Fenton para bebés prematuros (<http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart>).

[0066] El término "crecimiento y/o desarrollo" como se utiliza en este caso (no pertenece a la invención) puede referirse al crecimiento y/o desarrollo del cerebro de un bebé prematuro y/o la función cognitiva del bebé, como

se define adicionalmente más abajo, y/o al crecimiento y/o desarrollo del cuerpo de un bebé prematuro y/o la composición del cuerpo del bebé, también como se define adicionalmente más abajo.

Cerebro y función cognitiva (no perteneciente a la invención)

[0067] Crecimiento equilibrado y/o desarrollo pueden referirse al crecimiento equilibrado y/o desarrollo del cerebro de un bebé prematuro y/o la función cognitiva del bebé. Este puede referirse al desarrollo físico del cerebro tal como tamaño de cerebro aumentado, proliferación de neuronas y apoptosis, formación de sinapsis, reordenamiento y/o número de conexión sináptica, al igual que la actividad neurotransmisora y también circunferencia de cabeza. Este también puede referirse a cualquier función cerebral o comportamiento observado en el bebé o posterior en la vida del bebé, tal como desarrollo visual, percepción sensorial, idioma, funciones cognitivas más altas (tal como lógica) pero también control emocional, hábitos, humor, apetito, sueño, memoria, aprendizaje y algunas habilidades sociales y comportamientos del bebé. Este también puede referirse a la prevención o reducción del riesgo del bebé de desarrollar una enfermedad psiquiátrica en la vida posterior (por ejemplo, un trastorno afectivo, depresión, esquizofrenia).

[0068] Como se describe en este caso, la ingesta recomendada determinada para fenilalanina, un aminoácido esencial que se asocia a la función cerebral, resultó ser diferente a los encontrados en fórmulas prematuras disponibles comercialmente. Además, se cree que la proporción entre fenilalanina y el otro triptófano de aminoácidos neutrales grandes, valina, leucina, isoleucina, tirosina y metionina y es también significativamente diferente a la proporción recomendada, donde se ha declarado que una proporción alterada puede tener posibles implicaciones en el desarrollo cerebral. Por lo tanto, se cree que esas fórmulas prematuras que comprenden las concentraciones de fenilalanina modificadas como se ha definido aquí ventajosamente promueven, ayudan o consiguen el crecimiento o desarrollo equilibrados del cerebro y la función cognitiva en bebés prematuros.

Crecimiento del cuerpo, desarrollo y composición (no pertenecientes a la invención)

[0069] Crecimiento y/o desarrollo equilibrados pueden referirse al crecimiento y/o desarrollo equilibrados del cuerpo de un bebé prematuro y/o la composición corporal del bebé. Esta puede referirse a la altura, peso, distribución de grasa (por ejemplo, grasa visceral contra grasa subcutánea) u otro parámetro del bebé, tales parámetros son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1: requisitos de aminoácido (fenilalanina) en bebés prematuros

[0070] Este ejemplo describe la determinación de los requisitos de la fenilalanina de aminoácido esencial en bebés prematuros por medio del método indicador de oxidación de aminoácidos (IAAO) y la definición posterior de los rangos recomendados de los requisitos dietéticos para este aminoácido esencial.

[0071] Todos estos bebés (n=16) tenían una edad de gestación de ≤ 37 semanas y un peso de ≤ 2500 en el día de estudio. Estos fueron clínicamente estables y mostraron una tasa de aumento de peso de $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ en los 3 días precedentes.

Método IAAO

[0072] En el método IAAO, cada bebé fue alimentado con una fórmula a base de aminoácido donde cada aminoácido esencial estaba presente en exceso excepto la fenilalanina de aminoácido de prueba. El bebé fue asignado de forma aleatoria para recibir el aminoácido de prueba en una cantidad que varía de deficitaria a excesiva (es decir, a cada bebé se le dio un nivel de ingesta específico del aminoácido de prueba durante un periodo de prueba). La lisina, marcada con un isótopo estable, se usó como el aminoácido indicador para evaluación de requisito de fenilalanina.

[0073] El método IAAO (Zello; 1993) se basa en el concepto de que cuando la ingesta de aminoácido de prueba es insuficiente para reunir las necesidades del bebé, la síntesis de proteína será limitada y todos los aminoácidos serán oxidados, incluyendo el aminoácido indicador. La oxidación del aminoácido indicador se puede medir en el aire expirado como $^{13}\text{CO}_2$.

[0074] La Figura 1 muestra un ejemplo del gráfico marcado por el método IAAO para un aminoácido de prueba. Como se puede observar en la figura 1, como la ingesta dietética del aminoácido de prueba (mostrada en el eje x) aumenta, la síntesis de proteína aumenta y la tasa de oxidación del aminoácido indicador (mostrada en el eje y) se reduce hasta que el requisito del aminoácido de prueba se consigue (indicado como el punto de interrupción). Una vez se reúne el requisito del aminoácido de prueba, un aumento adicional en su ingesta no tendrá más influencia en la tasa de oxidación del aminoácido indicador. Así el punto de interrupción determina el requisito dietético del aminoácido de prueba en este ajuste.

Método IAAO: protocolo

[0075] 24 horas antes del día de estudio, los bebés consumieron su fórmula de prueba (incluyendo el nivel de ingesta específica del aminoácido de prueba que se ha dado a cada bebé en particular) para adaptación, con el régimen de alimentación conforme al del hospital. Durante el día de estudio, el régimen de alimentación se cambió a alimentación de bolos por horas de la fórmula de prueba del bebé para asegurar un estado de equilibrio metabólico en las condiciones de alimentación. Para cuantificar la producción de CO₂ individual, los bebés han recibido una infusión cebada (14 µmol/kg) continua (9 µmol/kg/h) de bicarbonato [¹³C] (pirógeno estéril libre, 99% ¹³C APE; Cambridge Isotopes, Woburn, MA) durante 2,5 horas (Riedijk, 2005). Directamente después de la infusión de bicarbonato, se administró una infusión enteral cebada (34 µmol/kg) continua (40 µmol/kg/h) de lisina [1-¹³C] 2HCl (99% ¹³C APE; Cambridge Isotopes) durante 4,5 horas. Para minimizar la invasividad, los trazadores se proporcionaron enteralmente por medio de un tubo gástrico. Se usó un exceso de tirosina (166 mg/kg/d).

[0076] Las muestras de aliento se recogieron por medio del método de muestreo directo descrito por van der Schoor (2004). En línea base, dos muestras de aliento duplicadas se obtuvieron antes de la infusión indicadora. Durante los últimos 45 minutos de infusión de bicarbonato [¹³C] y durante la última hora de infusión de lisina [1-¹³C] 2HCl, muestras duplicadas se recogieron cada diez y quince minutos, respectivamente. Las muestras fueron almacenadas a temperatura ambiente hasta el envío mensual a los Países Bajos para análisis en el laboratorio de espectrometría de masas del Erasmus Medical Center, Rotterdam. El enriquecimiento de ¹³CO₂ expirado se midió por espectrometría de masas de isótopo (ABCA; Europe Scientific, van Loenen Instruments, Leiden, the Netherlands) y se proporcionó en unidades de exceso de porcentaje de átomo (APE).

[0077] Para cada participante, la producción de CO₂ corporal estimada se calculó, como se describe previamente (Riedijk, 2005). La tasa de oxidación 2HCl de lisina [1-¹³C] fraccional se calculó usando esta ecuación:

$$\text{Oxidación de lisina fraccional (\%)} = [IE_{LYS} \times i_B] / [i_{LYS} \times IE_B] \times 100\%,$$

donde IE_{LYS} es el exceso de enriquecimiento isotópico ¹³C en el aire expirado durante la infusión de lisina [1-¹³C] 2HCl (APE), i_B es la tasa de infusión de bicarbonato [¹³C] (µmol/kg/h), i_{LYS} es la tasa de infusión de lisina [1-¹³C] 2HCl (µmol/kg/h), e IE_B es el exceso de enriquecimiento isotópico ¹³C en el aire expirado durante la infusión de bicarbonato [¹³C] (van Goudoever, 1993).

Fenilalanina: requisito

[0078] Usar el método anteriormente descrito, los 16 bebés tal y como se describe anteriormente fueron asignados de forma aleatoria a ingestas de fenilalanina que varían de 5 a 177 mg/kg/d. Había 24 ingestas de prueba para los 16 bebés prematuros. El punto de interrupción para fenilalanina por el grupo de 16 bebés (24 ingestas de prueba) se estimó que fue 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹.

[0079] Estos resultados son también ilustrados gráficamente en la figura 2. En la figura 2, esta es la tasa de oxidación de lisina [1-¹³C] 2HCl contra la ingesta dietética del aminoácido de prueba (fenilalanina) que se haya marcado. Cada punto representa el resultado de una ingesta de prueba específica de un bebé individual que fue alimentado con una fórmula a base de aminoácido donde cada amino esencial ácido estaba presente en exceso excepto fenilalanina, donde la fenilalanina estaba presente en una cantidad que varía de deficitaria a excesiva. Hubo 24 ingestas de prueba para los 16 bebés prematuros.

Fenilalanina: resultados y cálculos

(1) Necesidad dietética/ingesta recomendada

[0080] El rango de ingesta dietética recomendada para fenilalanina luego se determinó usando la estrategia siguiente.

[0081] Primero, el requisito dietético (punto de interrupción) de los resultados IAAO se estimó usando un modelo de cruce de regresión lineal bifásico y se tomó como el parámetro primario.

[0082] El requisito dietético (punto de interrupción) para fenilalanina en bebés prematuros se estimó que sería 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ como se ha mencionado anteriormente y se mostró también en la figura 2.

[0083] Para asegurar que casi todos los individuos cumplan los requisitos de aminoácido, se definió un nivel seguro de ingesta. Se usó el nivel seguro de ingesta de proteína propuesto por la OMS (WHO) (WHO/FAO/UNU; 2007), definiendo el nivel seguro de ingesta de proteína hasta el 125% de las necesidades de proteína media. En este caso, el nivel seguro de ingesta de aminoácido por lo tanto se calculó que era >125% del parámetro

primario (valor de interrupción) obtenido como se ha descrito anteriormente, para alcanzar el valor de requisito seguro de población.

[0084] Se supuso que este parámetro primario (valor de interrupción) es superior a la necesidad de proteína ligada a aminoácidos basados en el estudio por Metges (Metges; 2000) que mostraron una tasa de oxidación de primer paso > 20% más alta cuando los aminoácidos libres se ingieren en comparación con los aminoácidos unidos a proteínas. Por lo tanto, un 20% del requisito estimado fue sustraído del valor de requerimiento seguro de la población, que se cree que es conservador (es decir, sobreestimar antes que subestimar).

[0085] El efecto neto de los dos cálculos anteriores es por lo tanto que el punto de interrupción igual a la ingesta recomendada (medida en $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$).

[0086] Por lo tanto, la ingesta recomendada de fenilalanina en bebés prematuros se estableció como $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$.

(2) Niveles de ingesta recomendados en otras unidades (por ejemplo, para fórmulas prematuras)

[0087] La ingesta recomendada medida en $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ fue convertida luego a unidades de g (fenilalanina)/100 g de proteína basados en las recomendaciones ESPGHAN que proporcionan una guía para proporcionar 3,5 a 4,0 g de proteína por kg de peso corporal al día para el peso de bebés prematuros 1,0-1,8 kg. Así, la ingesta recomendada expresada en $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ fue dividida por separado por 3,5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ y por 4,0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ para alcanzar una ingesta dietética recomendada expresada en g de (fenilalanina)/100 g de (proteína).

[0088] Por lo tanto, la ingesta recomendada de fenilalanina en bebés prematuros se determinó que sería 2,0-2,29 g de fenilalanina/100 g de proteína.

[0089] La ingesta recomendada fue convertida también en unidades de g de (proteína)/100 kcal (ingesta de energía). Esta conversión también usó la guía ESPGHAN para proporcionar 3,5 a 4,0 g de proteína por kg de peso corporal al día para el peso de bebés prematuros 1,0-1,8 kg, en combinación con la ingesta de proteína recomendada al día para bebés prematuros de 3,3 g (proteína total)/100 kcal. Los cálculos se indican en la tabla 1 de abajo, donde se puede ver que el nivel de ingesta recomendado de fenilalanina en prematuros en mg de (fenilalanina)/100 kcal se determinó multiplicando la ingesta recomendada expresada en mg de (fenilalanina)/g de (proteína) por los niveles de ingesta de energía de 3,2-3,6 g de (proteína)/100 kcal.

Tabla 1: cálculos para determinar la ingesta recomendada de fenilalanina en bebés prematuros expresados por vía de ingesta de energía

Punto de interrupción (mg/kg/d)	Nivel de proteína (g/kg/d)	Niveles Phe (mg/g proteína)	Energía protein/100 (g kcal)	Niveles Phe (mg/100 kcal)	
80	3,5	22,9	3,2	$22,9 \times 3,2$	= 73,14
80	3,5	22,9	3,6	$22,9 \times 3,6$	= 82,29
80	4,0	20,0	3,2	$20,0 \times 3,2$	= 64,00
80	4,0	20,0	3,6	$20,0 \times 3,6$	= 72,00

[0090] Por lo tanto, la ingesta recomendada de fenilalanina en bebés prematuros también se determinó que sería 64,00-82,29 mg de fenilalanina/100 kcal.

(3) Niveles de fortificador de leche humana

[0091] Para consumo de leche humana fortificada, las mismas recomendaciones de ingesta se aplican como aquellas de fórmulas prematuras (como se ha calculado arriba). Los niveles de ingesta recomendados que se calculan arriba fueron también usados en la determinación de niveles de fenilalanina óptimos en un fortificador de leche humana, teniendo en cuenta la concentración de fenilalanina en leche humana.

[0092] Los datos en las concentraciones de aminoácido esenciales en la leche prematura son escasos. Zhang y colegas presentaron datos de metaanálisis para la composición de leche prematura de transición (~día 6-20) y compararon la composición de esta leche a término de transición (Zhang, 2013). Sin embargo, del mismo estudio está claro que la leche a (término) de transición es un estado intermedio en la fase de lactancia y varía en comparación con la leche a (término) madura (> día 20). En esta publicación, las concentraciones de fenilalanina fueron 79,1 y 63,8 mg/100 ml de leche en leche prematura y a término, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones de leche a término con expresión de 2 meses fueron muy inferiores (46,0 mg/100 ml). Ya que bebés prematuros a menudo reciben leche donadora, que a su vez es más frecuente leche a término madura, los inventores usaron las concentraciones de leche a término con 2 meses de lactancia en la determinación del

grado de enriquecimiento requerido para reunir las necesidades de ingesta de proteína (3,5-4,0 g/kg/d) sin exceder necesidades de prematuros de fenilalanina (80 mg/kg/d).

[0093] Así los cálculos para determinar el nivel de fenilalanina necesitado en un fortificador de leche humana (para complementar leche humana) se determinaron en base a la leche humana con las características mostradas en la tabla 2.

Tabla 2: características de leche humana (después de 2 meses de lactancia)

Leche humana (2 meses)	
Phe (mg/100 ml)	46,0
Nivel de proteína (Nx6.25)	1,31
Contenido calórico (kcal/100 ml)	65
Contenido de proteína (g/100 kcal)	2,02
Phe (mg/g proteína)	35,11
Phe (mg/100 kcal)	70,77

[0094] Primero, el espacio de proteína que necesita ser rellenado con fortificador de leche humana (para reunir las necesidades de proteína de bebés prematuros) se determinó que sería 1,185-1,585 g de proteína/100 kcal de HMF en base a una proteína diana de entre 3,2-3,6 g de (proteína)/100 kcal menos el contenido de proteína proporcionado por la leche humana como se muestra en la tabla 2 sería 2,02 g de (proteína)/100 kcal.

[0095] Segundo, el espacio de fenilalanina que necesita ser rellenado con fortificador de leche humana (para reunir requisitos de proteína de bebés prematuros) se determinó substraer el contenido de fenilalanina en la leche humana (70,77 mg/100 kcal como se muestra en la tabla 2) de la ingesta recomendada de fenilalanina en bebés prematuros de 64,00-82,29 mg de fenilalanina/100 kcal. Este proporciona un rango de 0-11,52 mg de fenilalanina/100 kcal en un fortificador de leche humana. En base a la proteína total en el HMF de 1,185-1,585 g de proteína/100 kcal HMF (como se ha determinado arriba), este se convierte también en 0-9,72 mg de fenilalanina/g de proteína.

[0096] Estos resultados proporcionan una recomendación para que un fortificador de leche humana proporcione ninguna fenilalanina adicional más allá del nivel de fenilalanina en leche humana o para proporcionar un nivel muy bajo de fenilalanina (hasta aproximadamente 11,52 mg/100 kcal).

Discusión

[0097] Recomendaciones dirigidas a la ingesta de aminoácidos esenciales específicos en bebés prematuros actualmente no existen. En los experimentos descritos aquí, se descubrió que las necesidades de fenilalanina en bebés prematuros eran inferiores a los niveles de ingesta actuales de bebés prematuros que son alimentados con fórmulas prematuras existentes o leche humana fortificada con un fortificador de leche humana. Por ejemplo, en fórmulas prematuras a base de leche de vaca, se han proporcionado niveles de fenilalanina que varían entre 3,54-4,53 g de (fenilalanina)/100 g de proteína (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001) o 91,64-118,25 mg (fenilalanina)/100 kcal (Picaud, 2001; Moro, 1999; Darling, 1999; Szajewska, 2001).

[0098] Los bebés prematuros requieren altos niveles de proteína (considerablemente superiores a los bebés a término) y por lo tanto estos resultados que sugieren un nivel inferior de uno de los aminoácidos esenciales fueron inesperados. Sin pretender estar sujeto a la teoría, los inventores postulan que estos resultados pueden indicar que es la concentración de fenilalanina relativa a las concentraciones de los otros aminoácidos (y no los niveles de proteína total) que necesita ser cambiada en formulaciones prematuras existentes, particularmente fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana.

[0099] Por ejemplo, fenilalanina y otros aminoácidos neutrales grandes compiten para transporte a través de la barrera hematoencefálica vía el portador de aminoácido de tipo L, al igual que en la barrera intestinal (Pietz, 1999). Concentraciones de fenilalanina plasmáticas elevadas deterioran la absorción cerebral de otros aminoácidos neutrales grandes y se ve de forma más aguda en pacientes que sufren de fenilcetonuria (PKU). Efectos directos de concentraciones de fenilalanina elevadas y concentraciones reducidas de aminoácidos neutrales grandes en el cerebro son probablemente las causas principales de alteración del desarrollo y la función cerebral en la PKU. Una de las estrategias terapéuticas en PKU es la complementación de aminoácidos neutrales grandes a los pacientes, en base a la razón de que esto aumentará favorablemente el transporte de aminoácidos neutrales grandes en la barrera hematoencefálica y también en la barrera intestinal, dando como resultado bajas concentraciones de fenilalanina en el cerebro y el plasma. Las ideas de la presente invención, es decir que bebés prematuros requieren menos fenilalanina de la que se proporciona actualmente en formulaciones prematuras, particularmente fórmulas prematuras y fortificadores de leche humana y, por lo tanto, la proposición de que concentraciones de fenilalanina deberían ser reducidas con respecto a otros aminoácidos en formulaciones prematuras significa que los aminoácidos neutrales grandes implicados en la acumulación de

proteína tendrán una mejor biodisponibilidad debido a la menor competencia del transportador. Como resultado, la proporción inferior de fenilalanina a otros aminoácidos, especialmente los aminoácidos neutrales grandes puede promover, ayudar o conseguir el crecimiento equilibrado o desarrollo de un bebé prematuro y, en particular, el crecimiento o desarrollo del cerebro de un bebé prematuro.

Referencias

[0100]

1. Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V.P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellof, M., Embleton, N.D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S.C., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B., Puntis, J., Putet, G., Rigo, J., Riskin, A., Salle, B., Sauer, P., Shamir, R., Szajewska, H., Thureen, P., Turck, D., Van Goudoever, J.B. and Ziegler, E.E. "Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition." *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010: 50(1); 85-91.
2. Darling, P.B. et al., "Threonine kinetics in preterm infants fed their mothers' milk or formula with various ratios of whey to casein" *Am J Clin Nutr* 1999 Jan; 69(1); 105-114.
3. Klein, C.J. "Nutrient Requirements for Preterm Infant Formulas." *J. Nutr.* 2002; 132(6 Suppl 1); 1395S-1577S.
4. Metges, C.C. et al., "Kinetics of L-[1-(13)C]leucine when ingested with free amino acids, unlabeled or intrinsically labeled casein" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(6); E1000-9.
5. Moro G., Minoli I., Boehm G., Georgi G., Jelinek J., Sawatzki G., "Postprandial plasma amino acids in preterm infants: influence of the protein source." *Acta Paediatr* 1999; 88; 885-889.
6. Picaud J-C., Rigo J., Normand S., Lapillonne A., Reygrobellet B., Claris O., Salle B. L., "Nutritional Efficacy of Preterm Formula With a Partially Hydrolyzed Protein Source: A Randomized Pilot Study" *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001 May; 32; 555-561.
7. Riedijk M.A., Voortman G., van Goudoever J.B., "Use of [13C]bicarbonate for metabolic studies in preterm infants: intragastric versus intravenous administration." *Pediatr Res* 2005; 58; 861-4.
8. Szajewska H., Albrecht P., Stoinska B., Prochowska A., Gawecka A., Laskowska-Klita T., "Extensive and Partial Protein Hydrolysate Preterm Formulas: The Effect on Growth Rate, Protein Metabolism Indices, and Plasma Amino Acid Concentrations" *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001 March; 32; 303-309.
9. van der Schoor, S.R. et al., "Validation of the direct nasopharyngeal sampling method for collection of expired air in preterm neonates." *Pediatr Res* 2004; 55(1); 50-54.
10. van Goudoever J.B., Sulkers E.J., Chapman T.E., et al. "Glucose kinetics and glucoregulatory hormone levels in ventilated preterm infants on the first day of life." *Pediatr Res* 1993; 33; 583-9.
11. WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP "WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age" *Acta Paediatrica* 2006; Suppl 450; 76-85.
12. WHO/FAO/UNU, Protein and amino acid requirements in human nutrition. WHO Technical Report Series, 2007(935): p. 1-265.
13. Zello, G.A. et al., "Dietary lysine requirement of young adult males determined by oxidation of 1-[1-13C]phenylalanine" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 264; E677-E685.
14. Zhang Z., Adelman A.S., Rai D., Boettcher J., Lonnerdal B., "Amino Acid Profiles in Term and Preterm Human Milk through Lactation: A Systematic Review" *Nutrients* 2013 Nov 26; 5(23):4800-21.

[0101] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en un sentido no limitativo para significar que los aspectos posteriores a la palabra se incluyen, pero los aspectos no específicamente mencionados no se excluyen. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" significa así normalmente "al menos uno".

REIVINDICACIONES

1. Fórmula infantil prematura enteral que comprende una composición proteínácea, donde la fórmula infantil prematura:
- 5 a) comprende 2,0-2,29 g de fenilalanina por 100 g de proteína;
 b) comprende 64,00-82,29 mg de fenilalanina por 100 kcal; y/o
 c) proporciona o está formulada para proporcionar fenilalanina en una cantidad de 80-96 mg/kg de peso corporal al día.
- 10 2. Fórmula infantil prematura según la reivindicación 1, comprendida entre 35 y 50 % en de lípidos, entre 7,5 y 18 % en de proteínas y entre 35 y 80 % en de carbohidratos, donde % en es forma abreviada de porcentaje de energía y representa la cantidad relativa que cada constituyente contribuye al valor calórico total de la preparación.
- 15 3. Fórmula infantil prematura según la reivindicación 1, que comprende 3,2 – 3,6 g de proteína por 100 kcal.
4. Fórmula infantil prematura para usar en promover, ayudar o conseguir un crecimiento o desarrollo equilibrados en un bebé prematuro y/o para usar en prevenir o reducir el riesgo de crecimiento o desarrollo desequilibrados en un bebé prematuro, que comprende la administración enteral de una fórmula infantil prematura según
- 20 cualquiera de las reivindicaciones 1-3 a dicho bebé prematuro.

Fig. 1

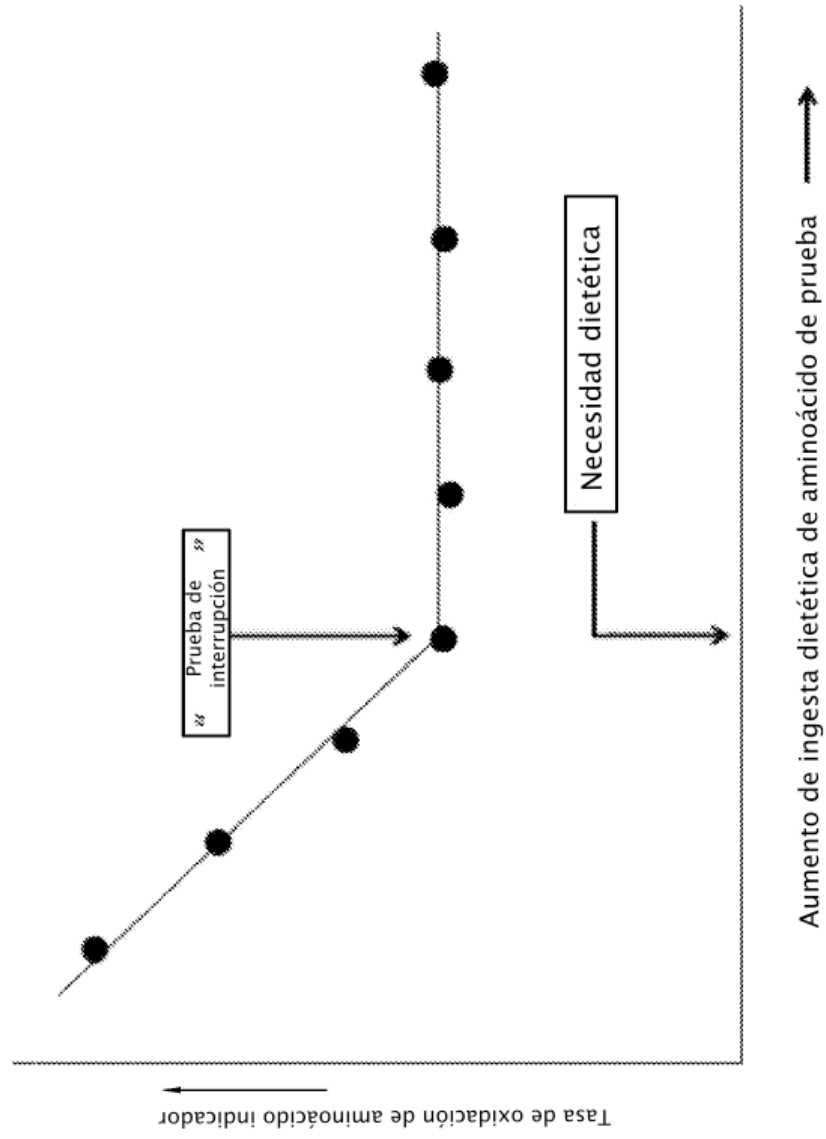


Fig. 2

