

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 250**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23C 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2015 PCT/CN2015/076048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2015 E 15777557 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3139773**

54 Título: **Composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo y sistemas nutritivos que las comprenden**

30 Prioridad:

**09.04.2014 WO PCT/CN2014/075015**

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

**29.07.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AFFOLTER, MICHAEL;  
THAKKAR, SAGAR y  
DECASTRO, CARLOS ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 776 250 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo y sistemas nutritivos que las comprenden

5 Campo técnico: La invención se refiere a composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo, a sistemas nutritivos que las comprenden y, a su uso para proporcionar nutrición optimizada y/o uno o más beneficios para la salud a un lactante.

10 Antecedentes de la invención

10 Aún cuando la lactancia es óptima para los lactantes, la existencia de cierta afección puede significar que está contraindicada (AAP, 2012; Lawrence, 2013). En tales casos, donde la única fuente de nutrición no está disponible para el lactante, se tienen que idear estrategias alternativas para alimentarlos. La alimentación de lactantes con composiciones nutritivas sintéticas, por ejemplo leche de inicio, es una de dichas estrategias. Las composiciones de las composiciones nutritivas sintéticas mencionadas anteriormente tienen como objetivo reproducir las de la leche materna. Sin embargo, el reproducir la LM no es una tarea sencilla. La LM no solo contienen numerosos componentes, su composición es extremadamente dinámica y estos cambios dinámicos siguen estando ampliamente inexplorados y sin caracterizar. Aunque se conoce que los componentes y/o sus cantidades pueden variar dependiendo de una variedad de factores que incluyen la fase de lactación, los ritmos circadianos e incluso el sexo, no se sabe cuáles de los numerosos componentes varían o cómo varían, por ejemplo, por la fase de lactación y/o el sexo.

25 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que hasta 1 mes, más particularmente hasta 2 semanas, y 2 semanas a 1 mes, después del parto, puede haber una diferencia en el intervalo del contenido de proteína total encontrado en la LM producida por las madres para niñas en comparación con las madres para niños. Esta conclusión procede de un estudio transversal de la LM en donde se recogieron muestras de LM de madres para tanto niños como niñas en diversas etapas después del parto y se analizaron. Además, también se encontró sorprendentemente que hasta 1 mes, más particularmente hasta 2 semanas, y 2 semanas a 1 mes, después del parto, el contenido total medio de proteína de LM producida por las madres para los niños era superior a la producida por las madres para las niñas.

30 Debido a que estas diferencias entre sexos en el contenido de proteína total de LM nunca han sido previamente identificadas, no se reflejan en las composiciones de las composiciones nutritivas sintéticas disponibles hoy en día. Además, debido a que estas diferencias entre sexos eran desconocidas, no hubo ningún incentivo para desarrollar composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo que comprendieran proteína total dentro de un intervalo identificado para un sexo particular.

40 El consumo óptimo de proteína ayuda a garantizar el crecimiento óptimo y el desarrollo en lactantes. Además, el consumo óptimo de proteína se ha asociado a un sinfín de beneficios para la salud, por ejemplo, funciones inmunitarias optimizadas, mejor maduración del intestino, crecimiento óptimo y desarrollo físicamente y cognitivamente, y un menor riesgo de obesidad y enfermedad cardiovascular.

45 El crecimiento y desarrollo óptimo y/o los beneficios para la salud pueden ser inmediatos y/o a largo plazo. Los beneficios para la salud a largo plazo solo pueden ser evidentes en meses o años, por ejemplo 6 meses, 9 meses, 12 meses, 5 años, 10 años, o 20 años.

50 El documento de patente CN103404595 describe una leche de inicio destinada para niños lactantes, que comprende leche cruda, suero de leche en polvo desmineralizado, aceite vegetal, ácido docosahexaenoico (DHA), prebióticos, taurina, L-carnitina y/o sal de L-carnitina, sustancias de colina, sustancias compuestas de nucleótidos y minerales. La leche de inicio destinada optimiza la relación de las sustancias nutrientes de la inteligencia (DHA, ARA, colina y similares), especialmente mejora el contenido de DHA y similares para que sea más adecuado para el requisito de desarrollo de la inteligencia de los niños lactantes, optimiza el contenido de los prebióticos para que estén en sintonía con el requisito de absorción digestiva de los niños lactantes, y además optimiza la relación de sustancia energética, proteína, grasa, hidrato de carbono y similares para que sea más adecuada para el requisito de los niños lactantes.

55 El documento de patente US2013/261183 describe formulaciones y productos dietéticos que proporcionan composiciones que comprenden niveles optimizados de nutrientes tales como fitoquímicos, antioxidantes, vitaminas, minerales, lípidos, proteínas, hidratos de carbono, prebióticos, probióticos, microorganismos y fibra.

60 Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo, y sistemas nutritivos que las comprendan, que tengan composiciones dentro de las cuales se reflejen con más exactitud y así se optimicen las diferencias entre sexos identificadas, con respecto al contenido total de proteína, encontrado en LM hasta 1 mes, más particularmente hasta 2 semanas, y 2 semanas a 1 mes, después del parto.

65 Sumario de la invención

La invención se explica en las reivindicaciones.

La invención se refiere en un primer aspecto a un sistema nutritivo que comprende:

- 5 - al menos una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino para un lactante de hasta 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la leche materna producida para un lactante del mismo sexo y edad y en donde dicho contenido de proteína total es 0,7 a 2,3 g/100 ml, y - al menos una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de hasta un mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la  
10 leche materna producida para un lactante del sexo y edad y en donde dicho contenido de proteína es 0,2 a 2,0 g/100 ml, en donde dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo son para lactante de la misma edad, y en donde el contenido de proteína total en dicha composición nutritiva específica del sexo masculino es superior al de dicha composición nutritiva sintética específica del sexo femenino, y en donde dicho sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes de más de 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total de dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo no se diferencia por sexo de lactantes de la misma edad, y/o en donde dicho sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas neutras específicas del sexo para lactantes de más de 1 mes de edad.

20 En un segundo aspecto, la invención se refiere al sistema nutritivo anterior para su uso en un método terapéutico para tratar, proteger o mitigar el crecimiento y desarrollo insuficiente en un lactante.

25 Los inventores han encontrado que el intervalo del contenido de proteína total de LM puede variar hasta 1 mes, más particularmente hasta 2 semanas, y 2 semanas a 1 mes, después del parto dependiendo del sexo del lactante de la madre. En vista de este resultado, los inventores han desarrollado composiciones nutritivas específicas del sexo y sistemas nutritivos que las comprenden que reflejan estas diferencias identificadas entre sexos. Antes de los resultados anteriormente mencionados, el experto no tiene ningún incentivo en desarrollar dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo o en incluirlas en sistemas nutritivos.

30 El contenido de proteína total de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo comprendidas en los sistemas nutritivos de la invención refleja más con exactitud el contenido de proteína total de la LM producida para lactantes del mismo sexo y edad. En vista de esto y, debido a que la LM se considera óptima con respecto a la nutrición del lactante, puede proporcionar una cantidad optimizada de proteína total a un lactante, en particular un lactante de hasta 1 mes de edad, más particularmente hasta 2 semanas de edad y/o 2 semanas a 1 mes de edad.

35 Las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo se pueden preparar a partir de una composición nutritiva sintética de sexo neutro midiendo una cantidad apropiada de dicha composición nutritiva sintética de sexo neutro y mezclándola con un aditivo y/o diluyente.

40 Puesto que el consumo de proteína optimizada ayuda a garantizar el óptimo crecimiento y desarrollo de los lactantes, los sistemas nutritivos de la invención también se pueden usar para tratar, prevenir o mitigar el crecimiento y desarrollo insuficiente, por ejemplo, obesidad en un lactante.

45 La composición nutritiva sintética específica del sexo comprendida en los sistemas nutritivos de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en: leche de inicio y una composición que se pretende añadir o diluir con leche materna, por ejemplo, fortificante de LM.

50 Además de lo que se expone anteriormente, los inventores también han encontrado que el contenido medio de proteína total de la LM no se diferencia por sexo después de 1 mes después del parto. En vista de esto, además de comprender las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo, los sistemas nutritivos desvelados en el presente documento comprenden composiciones nutritivas sintéticas para lactantes de más de 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total no se diferencia por sexo para lactantes de la misma edad. Por consiguiente, los sistemas nutritivos de la invención también pueden proporcionar nutrición optimizada y/o uno o más beneficios para la salud de un lactante, en particular un lactante de hasta 12 meses, hasta 9 meses, hasta 8 meses, hasta 6 meses, hasta 3 meses, hasta 2 meses, hasta 1 mes, hasta 2 semanas.

Dibujos

60 La FIG. 1 es una representación gráfica del contenido medio de proteína total de LM por sexo hasta 2 semanas (5-11 días), 2 semanas a 1 mes (12-30 días), 1 a 2 meses (31 a 60 días), 2 a 4 meses (61 a 120 días) y 4 a 8 meses (121 a 240 días) después del parto.

Descripción detallada

65 Como se estableció en el presente documento, los inventores realizaron un estudio transversal que evaluaba la

composición nutritiva de la LM recogida de madres en diversas fases de la lactación (hasta 2 semanas (5-11 días), 2 semanas a 1 mes (12-30 días), 1 a 2 meses (31 a 60 días), 2 a 4 meses (61 a 120 días) y 4 a 8 meses (121 a 240 días) después del parto). El estudio indicó que puede haber diferencias en los intervalos mínimo y máximo para el contenido de proteína total por sexo del lactante de la madre. Sorprendentemente, los resultados de este estudio también indicaron que hasta 1 mes, más particularmente hasta 2 semanas, y 2 semanas a 1 mes después del parto, existe una diferencia en el contenido medio de proteína total de la LM dependiendo del sexo del lactante de la madre. Más detalles del estudio, técnicas de análisis y resultados se dan en el Ejemplo 1.

Basándose en los resultados del estudio, los inventores han diseñado composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes de hasta 1 mes, hasta 2 semanas y 2 semanas a 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la LM producida para un lactante del mismo sexo y edad.

El término "composición nutritiva sintética específica del sexo" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier composición nutritiva sintética, prevista para ser consumida por un lactante que se adapta específicamente a las necesidades nutricionales de ya sea un lactante varón o hembra.

Los tipos apropiados de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo pueden ser dependientes de la edad. Los ejemplos no limitantes de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes desde el nacimiento hasta los 4 meses incluyen leche de inicio, y una composición para lactantes que se pretende añadir o diluir con la LM, por ejemplo fortificante de LM. Los ejemplos no limitantes de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes desde 4 meses hasta 12 meses incluyen leche de inicio, una composición para lactantes que se pretende añadir o diluir con LM, por ejemplo fortificante de LM, o alimentos previstos para el consumo por los lactantes, tanto solos como en combinación con LM, por ejemplo alimentos complementarios.

El término "lactante" como se usa en el presente documento se refiere a un lactante humano de 12 meses de edad o menos.

Se proporciona una composición nutritiva sintética específica del sexo para un lactante de hasta 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la LM producida para un lactante del mismo sexo y edad.

La composición nutritiva sintética específica del sexo puede ser una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino o una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad o 2 semanas a 1 mes de edad.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino para un lactante de hasta 1 mes de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,7 g a 2,3 g, 0,7 g a 2,02 g, 1,06 a 1,7 g, 1,3 g a 2,3 g, o 1,08 g a 1,38 g, por 100 ml.

El contenido de proteína total de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo se expresa en g/100 ml. Esto se puede referir al contenido de proteína total de una composición nutritiva sintética específica del sexo reconstituida.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de hasta 1 mes de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,2 g a 2,0 g, 0,49 g a 1,57 g, 0,75 a 1,57 g, 1,21 g a 1,01 g, o 0,2 g a 1,295 g, por 100 ml.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino para un lactante de hasta 2 semanas de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,7 g a 2,3 g, 0,74 g a 2,02 g, 1,06 a 1,7 g, 1,3 g a 2,3 g, o 1,38 g, por 100 ml.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de hasta 2 semanas de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,6 g a 2 g, 0,85 g a 1,57 g, 0,6 g a 1,295 g, o 1,21 g, por 100 ml.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino para un lactante de 2 semanas a 1 mes de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,8 g a 1,9 g, 0,88 g a 1,48 g, 0,88 a 1,28 g, 1,05 g a 2,3 g, o 1,08 g, por 100 ml.

En una realización, la composición nutritiva sintética específica del sexo es una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de 2 semanas a 1 mes de edad y comprende un contenido de proteína total de 0,2 g a 1,9 g, 0,49 g a 1,9 g, 0,75 g a 1,27 g, 0,2 g a 1,045 g, o 1,01 g, por 100 ml.

El contenido de proteína total es una medida de la concentración de todas las proteínas comprendidas en una composición nutritiva sintética específica del sexo.

La proteína total se puede medir por métodos bien conocidos en la técnica. En particular, el contenido de proteína total se puede medir por el análisis de nitrógeno Kjeldahl como se describe en Lynch & Barbano (1999) J AOAC International, vol 82, p1389, o métodos colorimétricos tales como el ensayo de Bradford o BCA como se describe en Bradford (1976) Anal. Biochem. 72: 248; Smith et al. (1985) Anal. Biochem. 150: 76).

Cualquier fuente de proteína conocida por ser empleada en los tipos de composiciones nutritivas sintéticas desveladas en el presente documento puede estar comprendida dentro de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo de la invención. Los ejemplos no limitantes incluyen caseína, lactoferrina, albúmina de suero, alfa-lactalbúmina, proteína de la leche, proteína de soja, proteína de arroz, proteína de maíz, proteína de avena, proteína de cebada, proteína de trigo, proteína de centeno, proteína de guisante, proteína de huevo, proteína de semilla de girasol, proteína de patata, proteína de pescado, proteína de la carne, inmunoglobinas, y combinaciones de las mismas.

Las proteínas pueden ser intactas, hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas, o cualquier combinación de las mismas.

Las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo también pueden comprender cualquier otro ingrediente o excipiente conocido por ser empleado en composiciones nutritivas sintéticas.

Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes incluyen: hidratos de carbono, oligosacáridos, lípidos, prebióticos o probióticos, ácidos grasos esenciales, nucleótidos, nucleósidos, vitaminas, minerales y otros micronutrientes.

Los ejemplos no limitantes de hidratos de carbono incluyen lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de lípidos incluyen: aceite de palma, aceite de girasol alto oleico, aceite de alazor alto oleico, aceite de canola, aceite de pescado, aceite de coco, grasa de leche bovina, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de ácidos grasos esenciales incluyen: ácido linoleico (LA), ácido  $\alpha$ -linoléico (ALA) y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs). Las composiciones nutritivas de la invención pueden contener además gangliósidos monosialogangliósido-3 (GM3) y disialogangliósidos 3 (GD3), fosfolípidos tales como esfingomielina, fosfolípidos fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de prebióticos incluyen: oligosacáridos que opcionalmente contienen fructosa, galactosa, manosa; fibras dietéticas, en particular fibras solubles, fibras de soja; inulina; y combinaciones de los mismos. Los prebióticos preferidos son fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), isomalto-oligosacáridos (IMO), xilo-oligosacáridos (XOS), arabino-xilo-oligosacáridos (AXOS), manano-oligosacáridos (MOS), oligosacáridos de soja, glucosilacarosa (GS), lactosacarosa (LS), lactulosa (LA), palatinosa-oligosacáridos (PAO), maltooligosacáridos, gomas y/o hidrolizados de los mismos, pectinas y/o hidrolizados de las mismas, y combinaciones de los anteriores.

Los ejemplos adicionales de oligosacárido se describen en Wrodnigg, T. M.; Stutz, A.E. (1999) Angew. Chem. Int. Ed. 38:827-828 y en el documento de patente WO 2012/069416 que se incorpora en el presente documento como referencia.

Los ejemplos no limitantes de probióticos incluyen: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Candida*, en particular seleccionados del grupo que consiste en *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii* o mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en *Bifidobacterium longum* NCC3001 (ATCC BAA-999), *Bifidobacterium longum* NCC2705 (CNCM I-2618), *Bifidobacterium longum* NCC490 (CNCM 1-2170), *Bifidobacterium lactis* NCC2818 (CNCM 1-3446), cepa A de *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (CNCM I-2116), *Lactobacillus johnsonii* NCC533 (CNCM 1-1225), *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103), *Lactobacillus rhamnosus* NCC4007 (CGMCC 1.3724), *Enterococcus faecium* SF 68 (NCC2768; NCIMB10415), y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de nucleótidos incluyen: citidina monofosfato (CMP), uridina monofosfato (UMP), adenosina monofosfato (AMP), guanosina monofosfato (GMP), y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de vitaminas y minerales incluyen: vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, cinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina, L-carnitina, y combinaciones de los mismos. Los minerales se añaden normalmente en forma de sal.

5 Otros ingredientes de composiciones nutritivas sintéticas adecuadas y deseables que se pueden emplear en las composiciones nutritivas específicas del sexo de la invención se describen en las directrices establecidas por el Codex Alimentarius con respecto al tipo de composición nutritiva sintética en cuestión, por ejemplo, leche de inicio, fortificante de LM, leche de continuación, o alimentos previstos para el consumo por lactantes, por ejemplo, alimentos complementarios.

10 Las composiciones específicas del sexo del sistema nutritivo de la invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica para preparar ese tipo de composición nutritiva sintética, por ejemplo, leche de inicio, leche de continuación, una composición para lactantes que se pretende añadir o diluir con LM, por ejemplo, fortificante de LM, o alimentos previstos para consumo por lactantes tanto solos como en combinación con LM, por ejemplo, alimentos complementarios.

15 Un método de preparación a modo de ejemplo de una leche de inicio en polvo específica del sexo es el siguiente. Se pueden combinar una fuente de proteína, fuente de hidrato de carbono y fuente de grasa en proporciones apropiadas. Se pueden incluir emulsionantes en la combinación. Se pueden añadir vitaminas y minerales en este momento, pero normalmente se añaden después para evitar la degradación térmica. Se puede disolver cualquier vitamina lipófila, emulsionante y similares en la fuente de grasa antes de la combinación. Entonces se puede mezclar agua, preferentemente agua que se ha sometido a ósmosis inversa, para formar una mezcla líquida.

20 Entonces se puede tratar térmicamente la mezcla líquida para reducir las cargas bacterianas. Por ejemplo, se puede calentar rápidamente la mezcla líquida hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 5 minutos. Esto se puede llevar a cabo por inyección con vapor o por intercambiador de calor; por ejemplo, un intercambiador de calor de placas.

30 Entonces se puede enfriar la mezcla líquida a aproximadamente 60 °C a aproximadamente 85 °C; por ejemplo, por enfriamiento instantáneo. Entonces se puede homogeneizar la mezcla líquida; por ejemplo, en dos etapas a aproximadamente 7 MPa a aproximadamente 40 MPa en la primera etapa y aproximadamente 2 MPa a aproximadamente 14 MPa en la segunda etapa. Entonces se puede enfriar más la mezcla homogeneizada para añadir cualquier componente sensible al calor tal como vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se normalizan convenientemente en ese momento.

35 La mezcla homogeneizada se puede transferir a un aparato de secado adecuado, tal como una secadora por pulverización o liofilizadora y se convierte en polvo. El polvo debe tener un contenido de humedad inferior a aproximadamente 3 % en peso.

40 Si se desea se pueden añadir probiótico(s), se pueden cultivar según cualquier método adecuado y se preparan para adición a la leche de inicio por, por ejemplo, liofilización o secado por pulverización. Alternativamente, las preparaciones bacterianas se pueden comprar de proveedores especialistas tales como Christian Hansen y Morinaga ya preparadas en una forma adecuada para adición a productos alimenticios tales como leche de inicio. Dichas preparaciones bacterianas se pueden añadir a la leche de inicio en polvo específica del sexo por mezcla en seco.

45 Las composiciones específicas del sexo del sistema nutritivo según la presente invención también se pueden preparar a partir de una composición nutritiva sintética de sexo neutro en un método que comprende medir una cantidad apropiada de dicha composición nutritiva sintética de sexo neutro y mezclarla con un aditivo y/o un diluyente, por ejemplo agua, de manera que se llegue a una composición nutritiva específica del sexo según el sistema nutritivo de la invención.

50 El aditivo puede ser un aditivo específico del sexo que comprende proteína en una concentración particular de manera que cuando se mezcle con la composición nutritiva sintética de sexo neutro, y opcionalmente un diluyente, la mezcla resultante sea una composición nutritiva sintética específica del sexo del sistema nutritivo de la invención.

55 La composición nutritiva sintética de sexo neutro se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se expone anteriormente para la leche de inicio.

60 Una o más de las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo se pueden incluir en un sistema nutritivo de la invención.

65 El término "sistema nutritivo" como se usa en el presente documento se refiere a un conjunto de más de una composición nutritiva sintética anunciada o comercializada como parte del mismo intervalo de producto, por ejemplo, un conjunto de leches de inicio comercializado con la misma marca y adaptado a las necesidades nutritivas de los lactantes de diferentes sexos y/o edades. Las composiciones nutritivas sintéticas que constituyen el sistema nutritivo se pueden envasar individualmente, por ejemplo, en cápsulas o cajas. Dichos envases pueden ser comercializados individualmente, agrupados juntos, por ejemplo, envueltos por película de plástico o combinados en una caja, o en

una combinación de estas dos formas.

El sistema nutritivo puede comprender solo composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo, o puede comprender una mezcla de composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo y de sexo neutro.

5

El término "sexo neutro" como se usa en el presente documento es sinónimo de unisex.

El sistema nutritivo comprende al menos una composición nutritiva sintética específica del sexo para un lactante masculino y al menos una composición nutritiva específica del sexo para un lactante femenino en donde dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo masculino y femenino son para lactantes de la misma edad seleccionados del grupo que consiste en: hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad o, 2 semanas a 1 mes de edad.

10

El contenido de proteína total de dicha composición nutritiva sintética específica del sexo masculino es superior al de dicha composición nutritiva sintética específica del sexo femenino.

15

El contenido de proteína total de las composiciones nutritivas sintéticas de sexo masculino puede ser más alto por cualquier cantidad.

20

En una realización, el sistema nutritivo comprende composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo masculino y femenino para lactantes de hasta 1 mes de edad en donde la relación del contenido de proteína total entre la composición nutritiva específica del sexo femenino y la composición nutritiva sintética específica del sexo masculino es 1:9,5 a 1:1,003, 1:9,5 a 1:1,07, 1:4 a 1,14, o 1:3,8 a 1:1,15, y/o la composición nutritiva específica del sexo masculino comprende 1,7 g a 0,001 g, 0,6 g a 0,1 g, 0,6 g a 0,3 g, por 100 ml, más de proteína que la composición nutritiva específica del sexo femenino.

25

En una realización, el sistema nutritivo comprende composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo masculino y femenino para lactantes hasta 2 semanas de edad en donde la relación del contenido de proteína total entre la composición nutritiva específica del sexo femenino y la composición nutritiva sintética específica del sexo masculino es 1:3,8 a 1:1,003, 1:3,8 a 1:1,14, o 1:1,16 a 1,15, y/o la composición nutritiva específica del sexo masculino comprende 1,7 g a 0,001 g, 1,7 g a 0,1 g, 0,3 g a 0,1 g, o 0,17 a 0,1 g, por 100 ml, más de proteína que la composición nutritiva específica del sexo femenino por 100 ml.

30

En una realización, el sistema nutritivo comprende composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo masculino y femenino para lactantes de 2 semanas a 1 mes de edad en donde la relación del contenido de proteína total entre la composición nutritiva específica del sexo femenino y la composición nutritiva sintética específica del sexo masculino es 1:9,5 a 1:1,004, 1:9,5 a 1:1,07, o 1:4 a 1:1,07, y/o la composición nutritiva específica del sexo masculino comprende 1,7 g a 0,001 g, 1,7 g a 0,07 g, o 0,6 g a 0,07 g, por 100 ml, más de proteína que la composición nutritiva específica del sexo femenino por 100 ml.

35

Además de lo desvelado anteriormente en este documento, el estudio referenciado indicó además que entre 31 y 240 días después del parto no existe diferencia en el contenido medio de proteína total de LM dependiendo del sexo del lactante de la madre.

45

En otra realización, el sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes de más de 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total no se diferencia por sexo para lactantes de la misma edad.

50

En otra realización, el sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo neutro para lactantes de más de 1 mes de edad.

Los ejemplos no limitantes de edades, o intervalos de las mismas, de más de 1 mes de edad, incluyen: 1-2 meses, 2 meses, 2-4 meses, 3-6 meses, 4-6 meses, 4-8 meses, 6-12 meses, 7-12 meses.

55

El sistema nutritivo puede comprender además composiciones nutritivas para niños mayores de 12 meses.

Un sistema de nutrición según la invención es particularmente adecuado para su uso en un método de preparación de raciones individuales de leche de inicio usando cápsulas, conteniendo cada cápsula una dosis unitaria de una composición nutritiva sintética en forma concentrada, y que está equipada con medios de abertura contenidos dentro de la cápsula para permitir el drenaje de la composición nutritiva sintética reconstituida directamente de la cápsula en un recipiente receptor tal como un biberón. Dicho método se describe en el documento de patente WO2006/077259.

60

Las diferentes composiciones nutritivas sintéticas, que incluyen composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo y de sexo neutro, que pueden estar comprendidas dentro de un sistema de nutrición, se pueden envasar en cápsulas individuales y presentar al consumidor en multipacks que contienen un número suficiente de cápsulas para

65

cumplir los requisitos de un lactante de una edad particular o intervalo de edades, por ejemplo, durante una semana. Las construcciones de cápsulas adecuadas se desvelan en el documento de patente WO2003/059778.

5 Las cápsulas pueden contener las composiciones nutritivas sintéticas (específicas del sexo y de sexo neutro) en forma de polvos o líquidos concentrados en ambos casos para reconstitución por una cantidad apropiada de agua. Tanto la composición como la cantidad de leche de inicio en las cápsulas pueden variar según el sexo y/o la edad del lactante. Si fuera necesario, se pueden proporcionar diferentes tamaños de cápsulas para la preparación de leches de inicio para lactantes de diferentes sexos y/o edades.

10 Los sistemas nutritivos de la invención reflejan mejor las diferencias en el contenido de proteína total de LM encontrado por sexo en una o más etapas de lactación. Como se estableció en el presente documento, el consumo óptimo de proteína ayuda a garantizar el óptimo crecimiento y desarrollo en los lactantes, y se ha asociado a un sinfín de beneficios para la salud inmediata y a largo plazo, por ejemplo, funciones inmunitarias optimizadas, mejor maduración del intestino, crecimiento óptimo y desarrollo físicamente y cognitivamente, y un menor riesgo de  
15 obesidad y enfermedad cardiovascular en la infancia y la vida posterior.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un sistema nutritivo como se desvela en el presente documento para su uso para tratar, prevenir o mitigar el crecimiento y desarrollo insuficiente, por ejemplo, obesidad,  
20 de un lactante.

En otro aspecto se desvela el uso de un sistema nutritivo como se desvela en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso para tratar, prevenir o mitigar el crecimiento y desarrollo insuficiente, por ejemplo, obesidad, de un lactante.

25 Una composición nutritiva sintética específica del sexo puede proporcionar una cantidad óptima de proteína total a un lactante, en particular un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad, y/o 2 semanas a 1 mes de edad.

30 El sistema nutritivo puede proporcionar una cantidad óptima de proteína total a un lactante, en particular un lactante de hasta 12 meses de edad, hasta 9 meses de edad, hasta 8 meses de edad, hasta 6 meses de edad, hasta 3 meses de edad y/o hasta 1 mes de edad.

35 En otro aspecto, se proporciona un método para proporcionar una cantidad óptima de proteína total a un lactante, en particular un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad, y/o 2 semanas a 1 mes de edad que comprende:

- a) Opcionalmente preparar una composición nutritiva sintética específica del sexo a partir de una composición nutritiva sintética de sexo neutro;
- b) Alimentar una composición nutritiva sintética específica del sexo a un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta  
40 2 semanas de edad o 2 semanas a 1 mes de edad.

45 Como se estableció en el presente documento, las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo se pueden preparar a partir de composiciones nutritivas sintéticas de sexo neutro. Por consiguiente, se proporciona un kit para proporcionar una cantidad optimizada de proteína total a un lactante, en particular a un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad, y/o 2 semanas a 1 mes de edad, comprendiendo el kit:

- a) Una composición nutritiva sintética de sexo neutro
- b) Una etiqueta que indica los requisitos de dosificación para un lactante de manera que llegue a una  
50 composición nutritiva específica del sexo.

Los requisitos de dosificación pueden ser con respecto a la cantidad de la nutritiva sintética de sexo neutra empleada y/o frecuencia de consumo, por ejemplo, 4 veces por día.

55 El kit y método pueden proporcionar una cantidad optimizada de proteína total a un lactante masculino o femenino, en particular un lactante de hasta 1 mes de edad, hasta 2 semanas de edad o, 2 semanas a un mes de edad.

60 Los sujetos incluidos en el estudiado referenciado en el presente documento fueron reclutados de 4 provincias a lo largo de China. Por consiguiente, las composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo y/o los sistemas nutritivos desvelados en el presente documento pueden ser particularmente relevantes para lactantes chinos, y o lactantes nacidos en poblaciones que tienen orígenes genéticos comunes y/u orígenes étnicos y/o hábitos alimentarios comunes a las mismas, por ejemplo, poblaciones asiáticas, indias y/o mongoloides.

Ahora sigue una serie de ejemplos no limitantes que sirven para ilustrar la invención.

## 65 Ejemplos

Ejemplo 1

Se analizó el contenido de proteína total de muestras de LM recogidas de madres de lactantes tanto masculinos como femeninos en diversas etapas después del parto. Las muestras de LM se recogieron como parte de un estudio transversal de LM. Los criterios del estudio se exponen a continuación:

Población de estudio

• Número de sujetos

Se incluyeron un total de 540 sujetos sanos, permitiendo una tasa de abandonos de 10 por ciento. Estuvo comprendido de:

- 480 madres lactantes en 3 ciudades (Beijing, Suzhou y Guangzhou)
- 30 madres por ciudad para cada uno de los 5 puntos de tiempo (5 a 11 días, 12 a 30 días, 1 a 2 meses, 2 a 4 meses, y 4 a 8 meses)

Criterios de inclusión / exclusión

- Inclusión: Madres lactantes chinas sanas sin antecedentes de enfermedades agudas y crónicas; se incluyeron exclusivamente madres lactantes durante 4 meses después de la administración.
- Exclusión: Madres lactantes chinas que tenían antecedentes de tendencias psicopáticas y que no tienen memoria de los hábitos alimenticios.

Se analizó el contenido de proteína total de las muestras de LM recogidas como parte del estudio anteriormente detallado usando un sistema analizador de leche materna de MIRIS según las instrucciones del fabricante (Miris AB, Uppsala, SUECIA; www.miris.se).

Los resultados del análisis composicional del estudio de LM, con respecto al contenido total de proteína, se muestran en la Tabla I.

Tabla I

Contenido de proteína total g/100 ml									
Fase	Femenino				Masculino				
	Mín	Media	DE	Máx	Media	DE	Máx	Media	
5 a 11 días	0,6	1,21	0,36	2,0	0,7	1,38	0,32	2,3	
12 a 30 días	0,2	1,01	0,26	1,9	0,8	1,08	0,20	1,9	
1 a 2 meses	0,6	0,91	0,17	1,4	0,5	0,89	0,13	1,4	
2 a 4 meses	0,1	0,79	0,15	1,1	0,6	0,80	0,10	1,1	
4 a 8 meses	0,2	0,75	0,18	1,2	0,6	0,79	0,12	1,3	

Los resultados de los análisis composicionales se sometieron luego a un análisis estadístico empleando el siguiente modelo estadístico:

$$\text{Concentración} = \text{sexo} + \text{periodo de tiempo} + \text{periodo de tiempo} \times \text{sexo} + \text{periodo de tiempo} \times \text{ciudad} + \epsilon$$

$\epsilon$  con referencia al error residual y  $\text{sexo}:\text{periodo de tiempo}$  con referencia a la interacción entre estas 2 variables.

La siguiente tabla muestra las estimaciones para diferencias entre sexos por periodo de tiempo junto con los valores de p correspondientes.

Los resultados del análisis estadístico (inferencia estadística) se muestran en la Tabla II.

Tabla II

Periodo de tiempo	Variable	Estimación	Inferior	Superior	Valor de p
5 a 11 días	Proteína total	-0,1711565	-0,2533585	-0,08895452	0,000050228
12 a 30 días	Proteína total	-0,0911560	-0,1754905	-0,00682147	0,034192233
1 a 2 meses	Proteína total	0,0199763	-0,0610390	0,10099167	0,628263093
2 a 4 meses	Proteína total	-0,0130671	-0,0927034	0,06656931	0,747288985
4 a 8 meses	Proteína total	-0,0525148	-0,1334552	0,02842555	0,202985485

Un valor de p inferior a 0,1 para un periodo de tiempo particular sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa en el contenido de proteína total de la LM producida para lactantes masculinos y femeninos en ese periodo de tiempo específico.

## ES 2 776 250 T3

Como se puede apreciar de los resultados en la Tabla II, se identificó una diferencia estadísticamente significativa en el contenido de proteína total entre la LM producida para lactantes masculinos y femeninos hasta 1 mes después del parto, más específicamente 5 a 11 días después del parto, y 12 a 30 días después del parto. No se identificó diferencia estadísticamente significativa en el contenido de proteína total entre la LM producida para lactantes masculinos y femeninos mayores de 1 mes después del parto, concretamente 1 a 2 meses, 2 a 4 meses y 4 a 8 meses.

Ejemplo 2

10 Los ejemplos de leches de inicio específicas del sexo se dan en la Tabla III

Tabla III

Ingredientes	Hasta 2 semanas de edad		2 semanas a 1 mes de edad		Hasta un mes de edad	
	F	M	F	M	F	M
	Por litro		Por litro		Por litro	
Energía (kcal)	670	670	670	670	670	670
Proteína (g)	12,1	13,8	10,01	10,8	12,1	13,8
Grasa (g)	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7
Ácido linoleico (g)	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
Ácido α-linolénico (mg)	675	675	675	675	675	675
Lactosa (g)	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7
Prebiótico (100 % de GOS) (g)	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Minerales (g)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Na (mg)	150	150	150	150	150	150
K (mg)	590	590	590	590	590	590
Cl (mg)	430	430	430	430	430	430
Ca (mg)	410	410	410	410	410	410
P (mg)	210	210	210	210	210	210
Mg (mg)	50	50	50	50	50	50
Mn (µg)	50	50	50	50	50	50
Se (µg)	13	13	13	13	13	13
Vitamina A (µg RE)	700	700	700	700	700	700
Vitamina D (µg)	10	10	10	10	10	10
Vitamina E (mg TE)	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Vitamina K1 (µg)	54	54	54	54	54	54
Vitamina C (mg)	67	67	67	67	67	67
Vitamina B1	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
Vitamina B2 (mg)	1	1	1	1	1	1
Niacina (mg)	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Lactoferrina (bovina) g	1	1	1	1	1	1
Ácido fólico (µg)	60	60	60	60	60	60
Ácido pantoténico (mg)	3	3	3	3	3	3
Vitamina B12 (µg)	2	2	2	2	2	2
Biotina (µg)	15	15	15	15	15	15
Colina (mg)	67	67	67	67	67	67
Fe (mg)	8	8	8	8	8	8
I (µg)	100	100	100	100	100	100
Cu (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Zn (mg)	5	5	5	5	5	5

Ejemplo 3

15

Un ejemplo de un sistema nutritivo según la invención se da en la Tabla IV.

Tabla IV

Ingredientes	Hasta un mes de edad		1 a 2 meses de edades de edad
	F	M	Sexo neutro
	Por litro		Por litro
Energía (kcal)	670	670	670
Proteína (g)	12,1	13,8	9,1
Grasa (g)	35,7	35,7	35,7

ES 2 776 250 T3

(continuación)

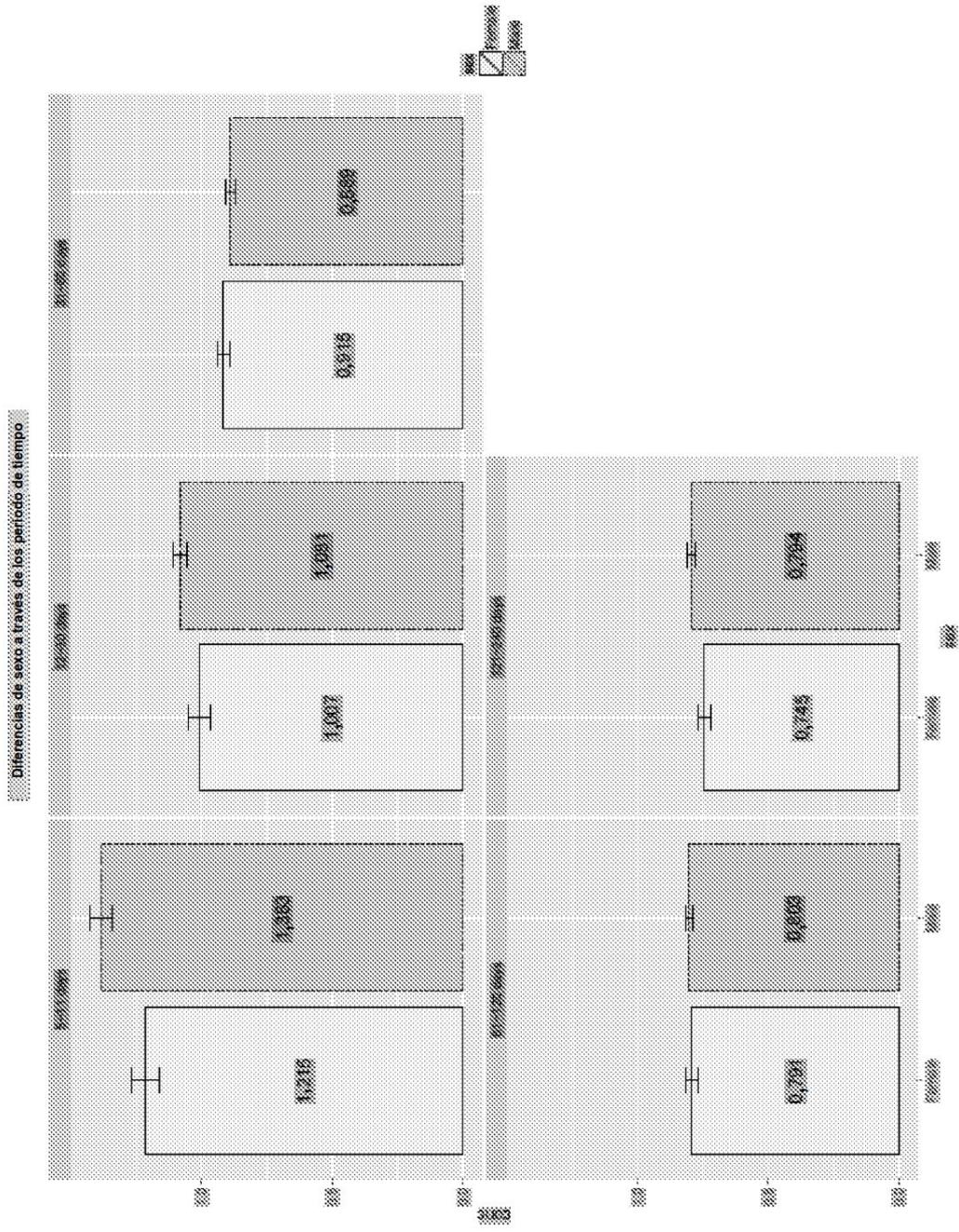
Ingredientes	Hasta un mes de edad		1 a 2 meses de edades de edad
	F	M	Sexo neutro
	Por litro		Por litro
Ácido linoleico (g)	5,3	5,3	5,3
Ácido α-linolénico (mg)	675	675	675
Lactosa (g)	74,7	74,7	74,7
Prebiótico (100 % de GOS) (g)	4,3	4,3	4,3
Minerales (g)	2,5	2,5	2,5
Na (mg)	150	150	150
K (mg)	590	590	590
Cl (mg)	430	430	430
Ca (mg)	410	410	410
P (mg)	210	210	210
Mg (mg)	50	50	50
Mn (µg)	50	50	50
Se (µg)	13	13	13
Vitamina A (µg RE)	700	700	700
Vitamina D (µg)	10	10	10
Vitamina E (mg TE)	5,4	5,4	5,4
Vitamina K1 (µg)	54	54	54
Vitamina C (mg)	67	67	67
Vitamina B1 (mg)	0,47	0,47	0,47
Vitamina B2 (mg)	1	1	1
Niacina (mg)	6,7	6,7	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,5	0,5	0,5
Lactoferrina (bovina) g	1	1	1
Ácido fólico (µg)	60	60	60
Ácido pantoténico (mg)	3	3	3
Vitamina B12 (µg)	2	2	2
Biotina (µg)	15	15	15
Colina (mg)	67	67	67
Fe (mg)	8	8	8
I (µg)	100	100	100
Cu (mg)	0,4	0,4	0,4
Zn (mg)	5	5	5

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema nutritivo que comprende:

- 5
- al menos una composición nutritiva sintética específica del sexo masculino para un lactante de hasta 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la leche materna producida para un lactante del mismo sexo y edad y en donde dicho contenido de proteína total es 0,7 a 2,3 g/100 ml, preferentemente en donde la composición nutritiva sintética específica del sexo se selecciona de los grupos que consisten en: leche de inicio y una composición para lactantes que se pretende añadir o diluir con fortificador de la leche materna, y
- 10
- al menos una composición nutritiva sintética específica del sexo femenino para un lactante de hasta 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total se adapta basándose en lo encontrado en la leche materna producida para un lactante del mismo sexo y edad y en donde dicho contenido de proteína total es 0,2 a 2,0 g/100 ml, preferentemente en donde la composición nutritiva sintética específica del sexo se selecciona de los grupos que consisten en: leche de inicio y una composición para lactantes que se pretende añadir o diluir con fortificador de la leche materna,
- 15
- en donde dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo son para lactantes de la misma edad, y en donde el contenido de proteína total en dicha composición nutritiva específica del sexo masculino es superior al de dicha composición nutritiva sintética específica del sexo femenino y en donde dicho sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo para lactantes de más de 20
- 20
- 1 mes de edad en donde el contenido de proteína total de dichas composiciones nutritivas sintéticas específicas del sexo no se diferencia por sexo para lactantes de la misma edad y/o en donde dicho sistema nutritivo comprende además composiciones nutritivas sintéticas de sexo neutro para lactantes de más de 1
- 25
- mes de edad.

2. Un sistema nutritivo como se define en la reivindicación 1 para su uso en un método terapéutico para tratar, proteger o mitigar el crecimiento y desarrollo insuficiente de un lactante.



**FIG. 1**