

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 914**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A61K 35/741** (2015.01)

**A23L 33/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2017 PCT/EP2017/061206**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17194615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2017 E 17721743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3454672**

54 Título: **Usos de un preparado fermentado para lactantes**

30 Prioridad:

**10.05.2016 EP 16169016**

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

**28.04.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOURITIUS, HOUKJE y  
ABRAHAMSE-BERKEVELD, MARIEKE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 821 914 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

Usos de un preparado fermentado para lactantes

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a un alimento para lactantes, en particular un preparado para lactantes.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 [0002] La leche humana es el patrón oro indiscutible de la nutrición infantil. Sin embargo, en algunos casos la lactancia es inadecuada o no tiene éxito por razones médicas o debido a la elección de no amamantar. Para tales situaciones se han desarrollado preparados para lactantes o de seguimiento. En la actualidad se usan comúnmente preparados para lactantes comerciales para proporcionar una fuente de alimento complementaria o única en los primeros años de vida. Estos preparados comprenden un rango de nutrientes para satisfacer las necesidades nutricionales del lactante en crecimiento e incluyen típicamente grasa, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes útiles para un crecimiento y desarrollo infantil óptimo. Los preparados para lactantes comerciales están diseñados para imitar, tan fielmente como sea posible, la composición y la función de la leche humana.

15 [0003] Se ha observado desde hace tiempo que los lactantes amamantados tienen un patrón o trayectoria de aumento de peso diferente en comparación con los lactantes alimentados con preparados. Numerosos estudios realizados en varias regiones de todo el mundo han informado de que los lactantes amamantados tienen un aumento de peso más lento. El aumento de longitud tiende a diferir menos entre los lactantes amamantados y los alimentados con preparados y, como resultado, los lactantes amamantados están más magros. Así, en la  
20 técnica se ha indicado que la curva de crecimiento de los lactantes alimentados con preparados para lactantes comerciales difiere de la curva de crecimiento de los lactantes amamantados. Típicamente, un preparado para lactantes tiene un efecto de aceleración del crecimiento (peso) en el primer año de vida.

25 [0004] En el estado de la técnica en el campo de los preparados para lactantes para mejorar la trayectoria de crecimiento para que sea más similar a la trayectoria de crecimiento de los lactantes amamantados, el foco está en un preparado para lactantes con menos proteína y/o menor densidad calórica. La WO 2008/071667 divulga una composición nutricional para lactantes en riesgo de desarrollar obesidad más adelante en la vida que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos. El contenido de proteína es inferior a 1,8 g/100 kcal y la densidad energética es inferior a 650 kcal/litro. En la WO 2010/070613 se revela que se observó un aumento de peso inferior en la primera semana de vida cuando se usa un  
30 preparado con un contenido calórico muy bajo y un bajo contenido de proteína basado en volumen. Koletzko et al, 2009, Am J Clin Nutr 89: 1836-1845 revelan que el uso de un preparado isocalórico para lactantes y de continuación con un contenido de proteína de 1,77 y 2,1 g/100 kcal dio lugar a un menor aumento de peso que en el grupo de lactantes que consumieron un preparado para lactantes o de continuación con una alta concentración de proteína de 2,9 y 4,4 g/100 kcal. A los 24 meses, la puntuación z del peso por longitud de los  
35 lactantes en el grupo de preparado con menos proteína fue inferior que la del grupo con un alto contenido de proteína y no difirió de la del grupo de referencia de amamantados. En la WO 2015/078505 se observa un aumento de peso inferior en el período de 3 a 6 meses cuando se administra un preparado que comprende un contenido de proteína inferior que en el control. La WO 2015/091789 se centra en mezclas de oligosacáridos que comprenden oligosacárido N-acetilado, galacto-oligosacárido y/u oligosacárido sialilado que promueve una  
40 velocidad de crecimiento que se aproxima a la velocidad de crecimiento de los lactantes amamantados. La WO 2012/1078039 se refiere a unos preparados fermentados para lactantes para disminuir el esfuerzo digestivo de las proteínas mediante la disminución de la cantidad de proteasas formadas endógenamente, concomitante con un aumento de la digestión de las proteínas. La digestión mejorada permite reducir los niveles de proteína. La WO 2012/1078039 también se refiere a preparados fermentados para lactantes con poca proteína. La US  
45 2014/0162223 proporciona métodos para prevenir y/o reducir la obesidad infantil temprana que pueden ayudar a inculcar hábitos de alimentación sana tempranos y preferencias por alimentos nutritivos en lactantes y niños pequeños, promover una trayectoria de crecimiento temprano apropiada y un estado de peso a largo plazo que sea consistente con las recomendaciones de las políticas públicas y esté asociado a la salud a largo plazo. La WO 2013/187764 divulga preparados fermentados para lactantes que comprenden oligosacáridos no digeribles para mejorar la salud del tracto intestinal mediante la disminución del esfuerzo digestivo de las proteínas. La WO  
50 2015/065194 divulga un preparado fermentado para lactantes o de continuación que comprende oligosacáridos no digeribles para disminuir la duración de los llantos, reducir los episodios de llanto y la incidencia de cólicos en los lactantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 [0005] Un estudio de eficacia sobre el crecimiento y la seguridad de un preparado para lactantes parcialmente fermentado durante una intervencion de 3-4 meses se investigo en lactantes sanos nacidos a termino en comparacion con un preparado estandar y una referencia de amamantados. En un ensayo clinico prospectivo aleatorizado controlado doble ciego multicentrico, fueron inscritos lactantes antes de los 28 dias de edad y se asignaron para recibir uno de dos preparados hasta las 17 semanas de edad: 1) un preparado para lactantes que comprende un preparado fermentado o 2) un preparado para lactantes no fermentado. La composicion de los preparados fue similar en energia y composicion de macronutrientes. Como referencia, se incluyo un grupo de lactantes que fue exclusivamente amamantado hasta las 17 semanas de edad. El crecimiento se evaluo por analisis de equivalencia de aumento de peso al dia y el aumento del IMC al dia durante el periodo de intervencion usando margenes de equivalencia de  $\pm 0,5DE$ , entre los grupos de preparado al igual que en comparacion con el grupo de referencia de amamantados. Tambien se monitoreo la longitud mensualmente.

15 [0006] A las 17 semanas se observo un aumento de peso y un aumento del IMC mayores estadisticamente significativos para el grupo de control, en comparacion con el grupo de referencia de amamantados. No hubo ninguna diferencia estadisticamente significativa en el aumento de peso o el aumento del IMC en los lactantes alimentados con el preparado fermentado en comparacion con el grupo de referencia de amamantados, ni en comparacion con los lactantes alimentados con el preparado de control.

20 [0007] A las 17 semanas de edad se observaron diferencias significativas en los comportamientos alimentarios, en particular se observo una respuesta a la saciedad aumentada, una respuesta a los alimentos disminuida y un apetito general disminuido en el grupo que recibio el preparado fermentado. Esto es indicativo de la mejora de la autorregulacion de la ingesta de energia del lactante hacia la autorregulacion de la ingesta de energia observada en los lactantes amamantados.

25 [0008] Mientras que en la tecnica se considera normalmente que una ingesta de proteina demasiado alta durante la infancia es un factor de riesgo del sobrepeso y/o la obesidad y, por lo tanto, se considera beneficioso reducir el nivel de proteina en un preparado para lactantes, sorprendentemente los presentes inventores descubrieron que la inclusion de un ingrediente fermentado en el alimento infantil bajo en proteina mejoraba independientemente los efectos sobre el comportamiento alimentario y la trayectoria de crecimiento y asi mejora el efecto sobre la prevencion del sobrepeso y/o la obesidad.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

30 [0009] La presente invencion concierne a un metodo no terapeutico para promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados, donde dicho metodo comprende administrar una composicion nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuacion que comprende de 3 a 7 g de lipidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteina/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y donde la composicion nutricional comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de acido lactico, y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de acido lactico basado en el peso seco y donde la composicion nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacidos no digeribles basado en el peso seco de la composicion nutricional.

40 [0010] La presente invencion concierne tambien a un metodo no terapeutico para promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal equilibrada en un lactante, donde dicho metodo comprende administrar una composicion nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuacion que comprende de 3 a 7 g de lipidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteina/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y donde la composicion nutricional comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de acido lactico, y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de acido lactico basado en el peso seco y donde la composicion nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacidos no digeribles basado en el peso seco de la composicion nutricional.

50 [0011] En una forma de realizacion, una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que es similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados es una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que es mas cercana a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal optimo de los patrones de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes amamantados. En el contexto de la presente invencion, los patrones de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes amamantados se refieren a los patrones de crecimiento infantil de la OMS publicados en Acta Paediatrica, abril de 2006, volumen 95, suplemento 450.

[0012] En el contexto de la presente invención, 'similar' o 'más cercana' es en comparación a cuando se administra una composición nutricional estándar para lactantes que no comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico y ácido láctico en una cantidad de 0,05-1,5 % en peso basado en el peso seco.

5 [0013] Por definición, las palabras "no terapéutico" excluyen cualquier efecto terapéutico.

[0014] La administración de la composición nutricional a un lactante puede también considerarse terapéutica *per se*. En estos casos, la invención se puede redactar de la siguiente manera.

10 [0015] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y que comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional, para usar en la prevención o la reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal desequilibrada en un lactante.

15 [0016] La invención también se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y que comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional, para usar con el fin de promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados, donde el lactante está en riesgo de tener una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa.

20 [0017] Preferiblemente, una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal equilibrada es comparable o similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados. En una forma de realización, una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal equilibrada es más cercana a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal óptima de los patrones de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes amamantados.

25 [0018] En el contexto de la presente invención, la composición nutricional no es leche humana.

#### Ingrediente fermentado

30 [0019] La composición nutricional en los métodos o usos según la presente invención, denominada de aquí en adelante también como la presente composición nutricional, comprende un ingrediente fermentado. La presencia de un ingrediente fermentado en la composición nutricional mejora la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal.

35 [0020] El ingrediente fermentado es una composición que está fermentado por bacterias productoras de ácido láctico. La fermentación preferiblemente tiene lugar durante el proceso de producción de la composición nutricional. Preferiblemente, la composición nutricional no contiene cantidades significativas de bacterias viables en el producto final debido a la inactivación térmica después de la fermentación o la inactivación por otros medios. Preferiblemente el ingrediente fermentado es un producto derivado de la leche, que es un sustrato de leche que está fermentado por bacterias productoras de ácido láctico, y dicho sustrato de leche comprende al menos uno seleccionado del grupo consistente en leche, suero de leche, proteína de suero de leche, hidrolizado de proteína de suero de leche, caseína, hidrolizado de caseína y lactosa o mezclas derivadas. Adecuadamente, se describen composiciones nutricionales que comprenden un ingrediente fermentado y oligosacáridos no digeribles y su modo de producción en la WO 2009/151330, la WO 2009/151331 y la WO 2013/187764.

40 [0021] El ingrediente fermentado comprende preferiblemente fragmentos de células bacterianas como glicoproteínas, glicolípidos, peptidoglicano, ácido lipoteicoico (LTA), lipoproteínas, nucleótidos y/o polisacáridos capsulares. Además, tras la fermentación y/o otras interacciones de las bacterias productoras de ácido láctico con el sustrato de leche, se forman compuestos bioactivos adicionales, tales como péptidos bioactivos y/u oligosacáridos y ácidos orgánicos. Además, el preparado fermentado mejora la eficacia de la digestión de las proteínas. Por lo tanto, el ingrediente fermentado, en particular el producto derivado de la leche fermentado, se

crea que tiene un efecto mejorado en comparación con el ingrediente no fermentado, en particular el producto derivado de la leche no fermentado.

[0022] Preferiblemente, la composición nutricional comprende de un 5 a un 97,5 % en peso del ingrediente fermentado basado en el peso seco, más preferiblemente de un 10 a un 95 % en peso, más preferiblemente de un 20 a un 90 % en peso, aún más preferiblemente de un 25 a un 60 % en peso. Como una manera de especificar la extensión de la fermentación, se puede tomar el nivel de la suma de ácido láctico y lactato en la composición nutricional, ya que este es el producto final metabólico producido por las bacterias productoras de ácido láctico tras la fermentación. La presente composición nutricional comprende de un 0,05 a un 1,5 % en peso de la suma de ácido láctico y lactato basado en el peso seco de la composición, más preferiblemente de un 0,05 a un 1,0 % en peso, aún más preferiblemente de un 0,1 a un 0,75 % en peso, aún más preferiblemente de un 0,1 a un 0,6 % en peso, aún más preferiblemente de un 0,1 a un 0,5 % en peso. Preferiblemente al menos un 50 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 90 % en peso, de la suma de ácido láctico y lactato está en forma del isómero L(+). Así, en una forma de realización, la suma de ácido L(+)-láctico y L(+)-lactato es más de un 50 % en peso, más preferiblemente más de un 90 % en peso, basado en la suma de ácido láctico total y lactato. En la presente, L(+)-lactato y ácido L(+)-láctico también se denominan L-lactato y ácido L-láctico.

*Bacterias productoras de ácido láctico usadas para producir el ingrediente fermentado*

[0023] Las bacterias productoras de ácido láctico usadas para preparar el ingrediente fermentado, en particular para la fermentación del sustrato de leche se proporcionan preferiblemente como un monocultivo o un cultivo mixto. Las bacterias productoras de ácido láctico consisten en los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* y *Weissella*. Preferiblemente, las bacterias productoras de ácido láctico usadas para la fermentación comprenden las bacterias del género *Bifidobacterium* y/o *Streptococcus*.

[0024] Preferiblemente el *Streptococcus* es una cepa de *S. thermophilus*. Preferiblemente el *Streptococcus* desarrolla actividad de beta-galactosidasa en el curso de la fermentación del sustrato. La selección de una cepa adecuada de *S. thermophilus* se describe en el ejemplo 2 de la EP 778885 y en el ejemplo 1 de la FR 2723960. En otra forma de realización preferida según la presente invención, la composición nutricional comprende  $10^3$ - $10^6$  ufc de bacterias vivas de *S. thermophilus*, por g de peso seco de la composición nutricional, preferiblemente la composición nutricional comprende  $10^3$ - $10^5$  de bacterias vivas de *S. thermophilus* por g de peso seco.

[0025] Las cepas preferidas de *S. thermophilus* para preparar el ingrediente fermentado con el fin de la presente invención han sido depositadas por la Compagnie Gervais Danone en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) dirigida por el Instituto Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, París, Francia, el 23 de agosto de 1995 bajo el número de registro 1-1620 y el 25 de agosto de 1994 bajo el número de registro 1-1470.

[0026] Las bifidobacterias son bacterias grampositivas anaeróbicas en forma de bastoncillo. Preferiblemente las bacterias productoras de ácido láctico usadas para la fermentación comprenden o son al menos una bifidobacteria seleccionada del grupo que consiste en *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. adolescentis*, *B. thermophilum*, *B. gallicum*, *B. animalis* o *lactis*, *B. angulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. thermacidophilum* y *B. longum*, más preferiblemente *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum*, más preferiblemente *B. longum* y *B. breve*, aún más preferiblemente *B. breve*, más preferiblemente *B. breve* seleccionada del grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia/Danisco), *B. breve* M-16V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Instituto Rosell, Lallemand), *B. breve* BR03 (Probiotal), *B. breve* BR92 (Cell Biotech) DSM 20091, LMG 11613 y *B. breve* 1-2219 depositadas en el CNCM, París, Francia. Más preferiblemente, la *B. breves* *B. breve*M-16V (Morinaga) o *B. breve* 1-2219, aún más preferiblemente *B. breve* 1-2219.

[0027] Más preferiblemente, la composición nutricional comprende un ingrediente fermentado que está fermentado por las bacterias de ácido láctico que comprenden tanto *B. breve* como *S. thermophilus*. En una forma de realización, la fermentación por bacterias de ácido láctico, es una fermentación por *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium breve*. En una forma de realización, la composición nutricional comprende un ingrediente fermentado donde las bacterias de ácido láctico se inactivan después de la fermentación.

[0028] Preferiblemente, el ingrediente fermentado no está fermentado por *Lactobacillus bulgaricus*. Los productos fermentados por *L. bulgaricus* se consideran no adecuados para los lactantes, ya que, en los lactantes pequeños, la deshidrogenasa específica que convierte el D-lactato en piruvato es mucho menos activa que la deshidrogenasa que convierte el L-lactato.

[0029] Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende bacterias productoras de ácido láctico inactivadas y/o fragmentos bacterianos derivados de bacterias productoras de ácido láctico obtenidos de más de  $1 \times 10^4$  ufc de bacterias productoras de ácido láctico por g basado en el peso seco de la composición final, más

preferiblemente más de  $1 \times 10^5$  ufc, aún más preferiblemente más de  $1 \times 10^6$  ufc. Preferiblemente, las bacterias inactivadas o los fragmentos bacterianos se obtienen de menos de  $1 \times 10^{14}$  ufc de bacterias productoras de ácido láctico por g basado en el peso seco de la composición final, más preferiblemente menos de  $1 \times 10^{13}$  ufc, aún más preferiblemente menos de  $1 \times 10^{12}$  ufc.

5 *Proceso de fermentación*

[0030] El sustrato de leche que se va a fermentar está adecuadamente presente en un medio acuoso. El sustrato de leche que se va a fermentar se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en leche, suero de leche, proteína de suero de leche, hidrolizado de proteína de suero de leche, caseína, hidrolizado de caseína y lactosa, y sus mezclas derivadas. La leche puede ser leche entera, leche semidesnatada y/o leche desnatada. Preferiblemente, el sustrato de leche que se va a fermentar comprende leche desnatada. El suero de leche puede ser suero de leche dulce y/o suero de leche ácido. Preferiblemente, el suero de leche está presente en una concentración de 3 a 80 g de peso seco por l de medio acuoso que contiene sustrato de leche, más preferiblemente de 40 a 60 g por l. Preferiblemente, el hidrolizado de proteína de suero de leche está presente en de 2 a 80 g de peso seco por l de medio acuoso que contiene sustrato de leche, más preferiblemente de 5 a 15 g/l. Preferiblemente, la lactosa está presente en de 5 a 50 g de peso seco por l de sustrato acuoso, más preferiblemente de 1 a 30 g/l. Preferiblemente, el medio acuoso que contiene sustrato de leche comprende sales amortiguadoras para mantener el pH dentro de un rango deseado. Preferiblemente, el dihidrógeno fosfato de sodio o potasio se usa como sal amortiguadora, preferiblemente en de 0,5 a 5 g/l, más preferiblemente de 1,5 a 3 g por l. Preferiblemente, el medio acuoso que contiene sustrato de leche comprende cisteína en una cantidad de 0,1 a 0,5 g por l de sustrato acuoso, más preferiblemente de 0,2 a 0,4 g/l. La presencia de cisteína da lugar a un bajo potencial redox del sustrato, que es ventajoso para la actividad de las bacterias productoras de ácido láctico, particularmente las bifidobacterias. Preferiblemente, el medio acuoso que contiene sustrato de leche comprende extracto de levadura en una cantidad de 0,5 a 5 g/l de medio acuoso que contiene sustrato de leche, más preferiblemente de 1,5 a 3 g/l. El extracto de levadura es una fuente rica de cofactores enzimáticos y factores de crecimiento para las bacterias productoras de ácido láctico. La presencia de extracto de levadura aumentará la fermentación por bacterias productoras de ácido láctico.

[0031] Adecuadamente, el sustrato de leche, en particular el medio acuoso que contiene el sustrato de leche, se pasteuriza antes del paso de fermentación para eliminar la presencia de bacterias vivas no deseadas. Adecuadamente, el producto se pasteuriza después de la fermentación, para inactivar enzimas. Adecuadamente, la inactivación enzimática tiene lugar a 75 °C durante 3 min. Adecuadamente, el medio acuoso que contiene sustrato de leche se homogeneiza antes y/o el producto derivado de la leche se homogeneiza después de la fermentación. La homogeneización da lugar a un sustrato y/o un producto fermentado más estables, especialmente en presencia de grasa.

[0032] La densidad de inoculación está preferiblemente entre  $1 \times 10^2$  y  $5 \times 10^{10}$ , preferiblemente entre  $1 \times 10^4$  y  $5 \times 10^9$  ufc de bacterias productoras de ácido láctico/ml de medio acuoso que contiene sustrato de leche, más preferiblemente entre  $1 \times 10^7$  y  $1 \times 10^9$  ufc de bacterias productoras de ácido láctico/ml de medio acuoso que contiene sustrato de leche. La densidad bacteriana final después de la fermentación está preferiblemente entre  $1 \times 10^3$  y  $1 \times 10^{10}$ , más preferiblemente entre  $1 \times 10^4$  y  $1 \times 10^9$  UFC/ml de medio acuoso que contiene sustrato de leche.

[0033] La fermentación se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 50 °C, más preferiblemente de 30 °C a 45 °C, aún más preferiblemente aproximadamente de 37 °C a 42 °C. La temperatura óptima para el crecimiento y/o la actividad de las bacterias productoras de ácido láctico, más particularmente lactobacilos y/o bifidobacterias, está entre 37 °C y 42 °C.

[0034] La incubación se realiza preferiblemente a un pH de 4 a 8, más preferiblemente de 6 a 7,5. Este pH no induce la precipitación de proteínas y/o un gusto adverso, mientras que, al mismo tiempo, las bacterias productoras de ácido láctico tales como lactobacilos y/o bifidobacterias son capaces de fermentar el sustrato de leche.

[0035] El período de incubación varía preferiblemente de 10 minutos a 48 h, preferiblemente de 2 h a 24 h, más preferiblemente de 4 h a 12 h. Un período de tiempo suficientemente largo permite que la fermentación y la producción concomitante de fragmentos celulares, compuestos bioactivos y ácidos orgánicos tengan lugar en gran medida, a la vez que el período de incubación no tiene que ser innecesariamente largo por razones económicas.

[0036] Los procedimientos para preparar ingredientes fermentados adecuados con el fin de la presente invención se conocen *per se*. La EP 778885 divulga en particular en el ejemplo 7 un proceso adecuado para preparar un ingrediente fermentado. La FR 2723960 divulga en particular en el ejemplo 6 un proceso adecuado para preparar un ingrediente fermentado. Brevemente, un sustrato de leche, preferiblemente pasteurizado, que contiene

lactosa y macronutrientes opcionalmente adicionales tales como grasas, preferiblemente grasas vegetales, caseína, proteína de suero de leche, vitaminas y/o minerales, etc. se concentra, por ejemplo a entre un 15 y un 50% de materia seca y luego se inocula con *S. thermophilus*, por ejemplo con un 5% de un cultivo que contiene  $10^6$  a  $10^{10}$  bacterias por ml. Preferiblemente, este sustrato de leche comprende péptidos de proteína de la leche.

5 La temperatura y la duración de la fermentación son como se ha mencionado anteriormente. Adecuadamente después de la fermentación, el ingrediente fermentado se puede pasteurizar o esterilizar y, por ejemplo, secar por atomización o liofilizar para proporcionar una forma adecuada para formularse en el producto final.

[0037] Un método preferido para preparar el ingrediente fermentado de la presente invención se divulga en la WO 01/01785, más particularmente en los ejemplos 1 y 2. Un método preferido para preparar el producto fermentado de la presente invención se describe en la WO 2004/093899, más particularmente en el ejemplo 1.

10

#### *Métodos de inactivación y/o eliminación física de células vivas*

[0038] Preferiblemente, las células vivas de bacterias productoras de ácido láctico en el ingrediente fermentado se eliminan después de la fermentación, por ejemplo por inactivación y/o eliminación física. Preferiblemente las células se inactivan. Preferiblemente las células se tratan para que se vuelvan no replicativas. Preferiblemente las bacterias productoras de ácido láctico se matan por calor después de la fermentación del sustrato de leche. Maneras preferibles de matar por calor son la pasteurización (rápida), la esterilización, el tratamiento de temperatura ultra alta, el tratamiento térmico de temperatura alta/tiempo corto y/o el secado por atomización a temperaturas a las que las bacterias no sobreviven o ya no son capaces de replicarse. Los fragmentos celulares se obtienen preferiblemente por tratamiento térmico. Con este tratamiento térmico se inactivan preferiblemente al menos un 90 % de los microorganismos vivos, más preferiblemente al menos un 95%, aún más preferiblemente al menos un 99 %. Preferiblemente, la composición nutricional fermentada comprende menos de  $1 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (ufc) de bacterias de ácido láctico vivas por g de peso seco, más preferiblemente menos de  $1 \times 10^4$ , aún más preferiblemente menos de  $1 \times 10^3$  ufc de bacterias de ácido láctico vivas por g de peso seco. El tratamiento térmico se realiza preferiblemente a una temperatura que varía de 70 a 180 °C, preferiblemente de 80 a 150 °C, preferiblemente durante aproximadamente 3 minutos a 2 horas, preferiblemente en el rango de 80 a 140 °C durante 5 minutos a 40 minutos. La inactivación de las bacterias de ácido láctico da lugar ventajosamente a una menor acidificación posterior y un producto más seguro. Esto es especialmente ventajoso cuando la composición nutricional se va a administrar a lactantes o niños pequeños. Adecuadamente después de la fermentación, el ingrediente fermentado se puede pasteurizar o esterilizar y, por ejemplo, secar por atomización o liofilizar para proporcionar una forma adecuada para formularse en el producto final.

15

20

25

30

#### Oligosacárido no digerible

[0039] La presente composición nutricional comprende un oligosacárido no digerible y comprende preferiblemente al menos dos oligosacáridos no digeribles diferentes, en particular dos fuentes diferentes de oligosacáridos no digeribles. La presencia de un oligosacárido no digerible ayuda a promover una trayectoria de crecimiento beneficiosa. La presencia de oligosacáridos no digeribles afecta beneficiosamente a la microbiota intestinal y la hace más similar a la microbiota intestinal de los lactantes amamantados. La combinación de un ingrediente fermentado y oligosacáridos no digeribles mejorará adicionalmente los beneficios reivindicados de la invención.

35

[0040] El término "oligosacárido" como se utiliza en la presente se refiere a sacáridos con un grado de polimerización (GP) de 2 a 250, preferiblemente un GP de 2 a 100, más preferiblemente de 2 a 60, aún más preferiblemente de 2 a 10. Si se incluye un oligosacárido con un GP de 2 a 100 en la presente composición nutricional, esto da lugar a composiciones que pueden contener oligosacáridos con un GP de 2 a 5, un GP de 50 a 70 y un GP de 7 a 60. El término "oligosacárido no digerible" como se usa en la presente invención se refiere a oligosacáridos que no son digeridos en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano, por ejemplo el intestino delgado y el estómago, sino que son fermentados preferiblemente por la microbiota intestinal humana. Por ejemplo, la sacarosa, la lactosa, la maltosa y las maltodextrinas se consideran digeribles.

40

45

[0041] Preferiblemente el presente oligosacárido no digerible es soluble. El término "soluble" como se utiliza en la presente, cuando hace referencia a un polisacárido, una fibra o un oligosacárido, significa que la sustancia es al menos soluble según el método descrito por L. Prosky et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988).

50

[0042] El oligosacárido no digerible incluido en las presentes composiciones nutricionales en los métodos o usos según la presente invención incluyen preferiblemente una mezcla de oligosacáridos no digeribles. El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en fructo-oligosacárido, tal como la inulina, dextrinas no digeribles, galacto-oligosacárido, tal como transgalacto-oligosacárido, xilo-oligosacárido, arabino-oligosacárido, arabinogalacto-oligosacárido, gluco-oligosacárido, gentio-oligosacárido, glucomanano-

55

oligosacárido, galactomanano-oligosacárido, manano-oligosacárido, isomalto-oligosacárido, nigero-oligosacárido, glucomanano-oligosacárido, quito-oligosacárido, oligosacárido de soja, oligosacárido de ácido urónico, sialiloligosacárido, tal como 3-sialil-lactosa (3-SL), 6-sialil-lactosa (6-SL), lactosialiltetrasacárido a, b, c (LST), disialil-lacto-N-tetrosa (DSLNT), sialil-lacto-N-hexosa (S-LNH), DS-LNH, y fuco-oligosacárido, tal como oligosacárido de fucoidano (no) sulfatado, 2'-fucosil-lactosa (2'-FL), 3-fucosil-lactosa (3-FL), difucosil-lactosa, lacto-N-fucopentosa(LNFP) I, II, III, V, lacto-N-neofucopentosa (LNnFP), lacto-N-difucosil-hexosa (LNDH), y sus mezclas derivadas, aún más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en fructo-oligosacárido, tal como la inulina, galacto-oligosacárido, tal como un transgalacto-oligosacárido, y fuco-oligosacárido y sus mezclas derivadas, aún más preferiblemente transgalacto-oligosacárido y/o inulina, más preferiblemente transgalacto-oligosacárido. En una forma de realización en la composición o los métodos según la presente invención, el oligosacárido no digerible se selecciona del grupo que consiste en transgalacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y mezclas derivadas.

[0043] El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en -galacto-oligosacárido,  $\alpha$ -galacto-oligosacárido y galactano. Según una forma de realización más preferida, el oligosacárido no digerible es  $\beta$ -galacto-oligosacárido. Preferiblemente, el oligosacárido no digerible comprende galacto-oligosacárido con enlaces glicosídicos  $\beta(1,4)$ ,  $\beta(1,3)$  y/o  $\beta(1,6)$  y una glucosa terminal. Un transgalacto-oligosacárido está disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Vivinal®GOS (Domo FrieslandCampina Ingredients), Bi2muno (Clasado), Cup-oligo (Nissin Sugar) y Oligomate55 (Yakult).

[0044] El oligosacárido no digerible comprende preferiblemente un fructo-oligosacárido. Un fructo-oligosacárido puede, en otro contexto, tener nombres como fructopolisacárido, oligofructosa, polifructosa, polifructano, inulina, levano y fructano y pueden referirse a oligosacáridos que comprenden unidades de fructosa con enlaces  $\beta$ , que se enlazan preferiblemente mediante enlaces glicosídicos  $\beta(2,1)$  y/o  $\beta(2,6)$ , y un GP preferible entre 2 y 200. Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene una glucosa terminal con enlace glicosídico  $\beta(2,1)$ . Preferiblemente, el fructo-oligosacárido contiene al menos 7 unidades de fructosa con enlace  $\beta$ . En otra forma de realización preferida se usa la inulina. La inulina es un tipo de fructo-oligosacárido donde al menos un 75% de los enlaces glicosídicos son enlaces  $\beta(2,1)$ . Típicamente, la inulina tiene una longitud de cadena media entre 8 y 60 unidades de monosacárido. Un fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones de la presente invención está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Raftiline®HP (Orafti). Otras fuentes adecuadas son Raftilose (Orafti), Fibrulose y Fibruline (Cosucra) y Frutafit y Frutalose (Sensus).

[0045] Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende una mezcla de galacto-oligosacárido y fructo-oligosacárido. Preferiblemente, la mezcla de galacto-oligosacárido y fructo-oligosacárido está presente en una proporción en peso de 1/99 a 99/1, más preferiblemente de 1/19 a 19/1, más preferiblemente de 1/1 a 19/1, más preferiblemente de 2/1 a 15/1, más preferiblemente de 5/1 a 12/1, aún más preferiblemente de 8/1 a 10/1, aún más preferiblemente en una proporción de aproximadamente 9/1. Esta proporción en peso es particularmente ventajosa cuando el galacto-oligosacárido tiene un GP medio bajo y el fructo-oligosacárido tiene un GP relativamente alto. Más preferida es una mezcla de galacto-oligosacárido con un GP medio por debajo de 10, preferiblemente por debajo de 6, y un fructo-oligosacárido con un GP medio por encima de 7, preferiblemente por encima de 11, aún más preferiblemente por encima de 20. Tal mezcla mejora sinérgicamente la microbiota intestinal.

[0046] Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende una mezcla de fructo-oligosacárido de cadena corta y fructo-oligosacárido de cadena larga. Preferiblemente, la mezcla de fructo-oligosacárido de cadena corta y fructo-oligosacárido de cadena larga está presente en una proporción en peso de 1/99 a 99/1, más preferiblemente de 1/19 a 19/1, aún más preferiblemente de 1/10 a 19/1, más preferiblemente de 1/5 a 15/1, más preferiblemente de 1/1 a 10/1. Se prefiere una mezcla de fructo-oligosacárido de cadena corta con un GP medio por debajo de 10, preferiblemente por debajo de 6, y un fructo-oligosacárido con un GP medio por encima de 7, preferiblemente por encima de 11, aún más preferiblemente por encima de 20.

[0047] La presente composición nutricional comprende de un 0,25 a un 20 % en peso de oligosacárido no digerible total, preferiblemente de un 2,5 a un 20 % en peso, más preferiblemente de un 2,5 a un 15 % en peso, aún más preferiblemente de un 3,0 a un 10 % en peso, más preferiblemente de un 5,0 a un 7,5 % en peso, basado en el peso seco de la composición nutricional. Basado en 100 ml, la presente composición nutricional comprende preferiblemente de un 0,35 a un 2,5 % en peso de oligosacárido no digerible total, más preferiblemente de un 0,35 a un 2,0 % en peso, aún más preferiblemente de un 0,4 a un 1,5 % en peso, basado en 100 ml de la composición nutricional. Una cantidad inferior de oligosacárido no digerible será menos eficaz en la promoción de una trayectoria de crecimiento apropiada o en la mejora de la microbiota intestinal, mientras que una cantidad demasiado alta dará lugar a efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

Preparado para lactantes y preparado de continuación

[0048] La composición nutricional que se va a administrar en el método o el uso según la presente invención se selecciona de un preparado para lactantes y un preparado de continuación. Esto significa que la presente composición nutricional no es leche humana. Alternativamente, el término "preparado" significa que se refiere a una composición que se prepara artificialmente o, en otras palabras, que es sintética. Por lo tanto, en una forma de realización, la composición nutricional se selecciona de un preparado para lactantes artificial y un preparado de continuación artificial o un preparado para lactantes sintético y un preparado de continuación sintético. En el presente contexto, el preparado para lactantes se refiere a composiciones nutricionales, artificialmente preparadas, destinadas a lactantes de 0 a aproximadamente 4 a 6 meses de edad y destinadas a ser un sustituto de la leche humana. Típicamente, los preparados para lactantes son adecuados para usarse como única fuente de alimento. Tales preparados se conocen también como preparado de iniciación. Los preparados para lactantes partiendo de los 4 a 6 meses de vida hasta los 12 meses de vida están destinados a ser alimentos suplementarios para los lactantes que empiezan a destetarse con otros alimentos. Tales preparados se conocen también como fórmulas de continuación. Los preparados para lactantes y de continuación están sujetos a regulaciones estrictas, por ejemplo a la directiva de la comisión de la UE 2006/141/EC.

[0049] La composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, preferiblemente de 4 a 6 g de lípidos/100 kcal, más preferiblemente de 4,5 a 5,5g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal, preferiblemente de 1,25 a 4 g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 3 g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,5g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,25 g/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,25 a 2,1g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,6 a 2,0g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,7 a 2,0g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,75 a 1,95 g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal, preferiblemente de 8 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal, más preferiblemente de 10 a 15 g de carbohidrato digerible/100 kcal.

*Lípido*

[0050] En la presente, LA se refiere a cadena de acilo y/o ácido linoleico (18:2 n6); ALA se refiere a cadena de acilo y/o ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 n3); PUFA se refiere a cadenas de acilo y/o ácidos grasos poliinsaturados; MUFA se refiere a cadenas de acilo y/o ácidos grasos monoinsaturados; LC-PUFA se refiere a cadenas de acilo y/o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a cadena de acilo y/o ácido docosahexaenoico (22:6, n3); EPA se refiere a cadena de acilo y/o ácido eicosapentaenoico (20:5 n3); ARA se refiere a cadena de acilo y/o ácido araquidónico (20:4 n6); DPA se refiere a cadena de acilo y/o ácido docosapentaenoico (22:5 n3). PA se refiere a cadenas de acilo y/o ácido palmítico (C16:0). Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refieren a cadenas de acilo y/o ácidos grasos con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

[0051] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o el uso según la presente invención comprende preferiblemente lípidos vegetales. El lípido que está presente en la composición nutricional en el método o el uso según la invención comprende preferiblemente PUFA, más preferiblemente LC-PUFA, ya que los LC-PUFA mejoran adicionalmente los patrones de crecimiento y el desarrollo corporal. La composición nutricional comprende preferiblemente de un 5 a un 35 % en peso de PUFA, más preferiblemente de un 10 a un 30 % en peso de PUFA, más preferiblemente de un 15 a un 20 % en peso de PUFA, basado en lípido total. En una forma de realización, el lípido en la composición nutricional para el método o el uso según la invención comprende al menos un 10 % en peso de ácido graso poliinsaturado basado en los ácidos grasos totales. También se prefiere que la composición nutricional comprenda MUFA, preferiblemente de un 10 a un 80 % en peso de MUFA, más preferiblemente de un 20 a un 70 % en peso de MUFA, más preferiblemente de un 35 a un 55 % en peso de MUFA, basado en lípido total.

[0052] El LA está presente preferiblemente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo sanos, pero en una cantidad tan baja como sea posible para evitar la aparición de desequilibrios en el crecimiento o el desarrollo corporal. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente menos de un 20 % en peso de LA basado en lípido total, preferiblemente de un 5 a un 16 % en peso, más preferiblemente de un 10 a un 14,5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 5 % en peso de LA basado en lípido total. Por 100 kcal, la composición nutricional comprende preferiblemente 350-1400 mg de LA. Preferiblemente, el ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo sanos del lactante. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente al menos un 1,0 % en peso de ALA basado en lípido total. Preferiblemente la composición nutricional comprende al menos un 1,5 % en peso de ALA basado en lípido total, más preferiblemente al menos un 2,0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos de un 12,5 % en peso de ALA, más preferiblemente menos de un 10,0 % en peso, más preferiblemente menos de un 5,0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende una proporción en peso de LA/ALA de 2 a 20, más preferiblemente de 3 a 16, más preferiblemente de 4 a 14, más preferiblemente de 5 a 12.

[0053] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente un LC-PUFA, más preferiblemente un LC-PUFA n-3, ya que un LC-PUFA n-3 promueve una trayectoria de crecimiento ventajosa. Más preferiblemente, la composición nutricional comprende EPA, DPA y/o DHA, aún más preferiblemente DHA. Ya que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA es ya eficaz y el crecimiento y el desarrollo normales son importantes, el contenido de un LC-PUFA n-3 en la composición nutricional preferiblemente no excede de un 15 % en peso del contenido de ácidos grasos total, preferiblemente no excede de un 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede de un 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 0,15 % en peso, preferiblemente al menos un 0,35 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,75 % en peso, de un LC-PUFA n-3, basado en el contenido de ácidos grasos. El contenido de DHA en la composición nutricional preferiblemente no excede de un 10 % en peso del contenido de ácidos grasos total, preferiblemente no excede de un 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 0,15 % en peso, preferiblemente al menos un 0,35 % en peso, % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales.

[0054] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente el ácido araquidónico (ARA) y el LA como su precursor, contrarresta al grupo de ácidos grasos n-3, especialmente el DHA y el EPA y el ALA como su precursor, la composición nutricional comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de LC-PUFA n-6, más preferiblemente ARA, preferiblemente no excede de un 5 % en peso, más preferiblemente no excede de un 2,0 % en peso, más preferiblemente no excede de un 0,75 % en peso, aún más preferiblemente no excede de un 0,5 % en peso, basado en los ácidos grasos totales. Como la presencia de ARA no es necesaria para promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal similar a la de los lactantes amamantados, el ARA también puede estar ausente.

#### *Proteína*

[0055] La composición nutricional comprende proteínas en las cantidades de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal, preferiblemente de 1,25 a 4 g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 3 g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,5g de proteína/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,25 g/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,25 a 2,1g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,6 a 2,1g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,6 a 2,0g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,7 a 2,0g de proteína/100 kcal, aún más preferiblemente de 1,75 a 1,95 g de proteína/100 kcal. Una cantidad óptima de proteína afectará beneficiosamente a las trayectorias de crecimiento. La combinación de un ingrediente fermentado y la cantidad óptima de proteína tiene un efecto mejorado adicionalmente sobre las trayectorias de crecimiento. La fuente de la proteína debería seleccionarse de manera que se satisfagan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácido esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, se prefieren fuentes de proteína basadas en proteínas de la leche de las vacas tales como suero de leche, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja, patata o guisante. En el caso de que se usen proteínas de suero de leche, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero de leche ácido o suero de leche dulce, aislado de proteína de suero o mezclas derivadas y puede incluir  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteínas se basa en suero de leche ácido o suero de leche dulce del que se ha eliminado el caseino-gluco-macropéptido (CGMP). Preferiblemente, la composición comprende al menos un 3 % en peso de caseína basado en el peso seco. Preferiblemente la caseína está intacta y/o no hidrolizada. Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

#### *Carbohidratos digeribles*

[0056] La composición nutricional comprende carbohidrato digerible en las cantidades especificadas anteriormente. Fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son la lactosa, la glucosa, la sacarosa, la fructosa, la galactosa, la maltosa, el almidón y la maltodextrina. La lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en la leche humana. La lactosa tiene ventajosamente un índice glucémico bajo. La composición nutricional comprende preferiblemente lactosa. La composición nutricional comprende preferiblemente carbohidrato digerible, donde al menos un 35 % en peso, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, más preferiblemente al menos un 75 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 90 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Basado en el peso seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos un 40 % en peso.

#### Aplicación

[0057] En el método o el uso según la presente invención, una composición nutricional se administra a un lactante o se usa en un lactante. En el contexto de la presente invención, un lactante tiene una edad de hasta 12 meses. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a o se usa en un lactante nacido a término. Un lactante nacido a término significa un lactante nacido con una edad gestacional de  $\geq 37$  a  $\leq 42$  semanas. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a o se usa en un lactante sano. Preferiblemente, la

composición nutricional se usa al menos durante los primeros 2 meses de vida, preferiblemente al menos durante los primeros 3 meses de vida del lactante, más preferiblemente al menos durante los primeros 4 meses de vida del lactante. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a un lactante con una edad por debajo de los 6 meses, más preferiblemente por debajo de los 4 meses de edad.

5 [0058] La presente invención es adecuada particularmente para los lactantes criados en un entorno obesogénico, ya que se considera que una trayectoria de crecimiento apropiada desde el inicio vuelve al lactante resiliente contra los desafíos dietéticos más adelante en la vida. Un entorno obesogénico es un entorno donde los seres humanos están rodeados de comida barata, rápida, nutricionalmente inferior y un entorno construido que disuade de la actividad física. En una forma de realización, la presente composición nutricional es particularmente  
10 beneficiosa para los lactantes que están expuestos a un entorno obesogénico o, en otras palabras, que están expuestos a un tipo de dieta occidental más adelante.

[0059] Un entorno obesogénico, o dieta obesogénica, o dieta de tipo occidental es alta en calorías, alta en grasa y alta en azúcar. La grasa es alta en grasa saturada, tiene una alta proporción de ácidos grasos n6/n3 y es alta en colesterol. La dieta se caracteriza generalmente por una alta ingesta de carne procesada, carne roja, mantequilla, muchos productos lácteos grasos, azúcar y granos refinados. La OMS/FAO tiene pautas para la dieta recomendada y la dieta de tipo occidental se está desviando de estas pautas, Food and Nutrition Paper 91: Fats and fatty acids in human nutrition - Report of an expert consultation de la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), que tuvo lugar los días 10-14 de noviembre de 2008 en Ginebra, disponible de forma impresa en noviembre de 2010, ISBN 978-92-5-106733-8. La dieta de tipo  
15 occidental se denomina a veces también dieta americana estándar. A efectos de la presente invención, los alimentos occidentales o, en otras palabras, una dieta de tipo occidental se caracteriza preferiblemente por el hecho de que 1) más de un 30% de las calorías totales está proporcionado por grasa, 2) comprende al menos un 10 % en peso de grasa saturada basado en la cantidad total de grasa, 3) comprende al menos un 0,5 % en peso de colesterol basado en la grasa total, 4) la proporción n6/n3 de los ácidos grasos en la grasa dietética está por encima de 4 y, en una definición mejorada, la proporción n6/n3 de los ácidos grasos en la grasa dietética está por encima de 10.  
20  
25

[0060] Así, según una forma de realización de la presente invención, la composición nutricional se va a usar en un lactante que está expuesto a un entorno obesogénico y/o a una dieta de tipo occidental más adelante en la vida, preferiblemente cuando el lactante tenga una edad por encima de los 36 meses.

30 [0061] Según la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados. Como una alternativa a 'promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados', la presente invención concierne también a la mejora de la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal hacia la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal en los lactantes alimentados con el preparado para lactantes o preparado de continuación que es al menos parcialmente fermentado.  
35

40 [0062] Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal se selecciona del grupo que consiste en la trayectoria o desarrollo del peso corporal, el peso por longitud y/o el índice de masa corporal (IMC). En una forma de realización preferida, la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal es la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante, más preferiblemente los primeros 4 meses. Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal se selecciona del grupo que consiste en aumento de peso, aumento de peso por longitud y aumento del IMC. Como el IMC es peso/longitud al cuadrado, los cambios en el IMC o el aumento del IMC reflejan los cambios en las composiciones corporales. En general, un IMC bajo corresponde a una composición corporal más magra. En una forma de realización preferida, el aumento de peso y/o aumento de peso por longitud y/o el aumento en el índice de masa corporal de los lactantes es más similar al aumento de peso y/o el aumento de peso por longitud y/o el aumento en el índice de masa corporal de los lactantes amamantados.  
45  
50

[0063] En una forma de realización según la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal equilibrada en un lactante y/o se previene una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal desequilibrada en un lactante o se reduce su riesgo.

55 [0064] En una forma de realización, la presente composición nutricional es particularmente beneficiosa para los lactantes que están en riesgo de desarrollar una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa. Los lactantes que están en riesgo de tener o desarrollar una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa

5 se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en lactantes que tienen un bajo peso al nacer y lactantes que nacen pequeños para su edad gestacional. Los lactantes de bajo peso al nacer (BPN) tienen un peso de nacimiento por debajo de 2500 gramos. Los lactantes pequeños para su edad gestacional (PEG) son lactantes cuyo peso al nacer está por debajo del 10º percentil para esa edad gestacional. Los lactantes BPN y PEG tienen un mayor riesgo de una velocidad demasiado alta de crecimiento de recuperación en los primeros meses de vida.

## EJEMPLOS

10 *Ejemplo 1: trayectorias de crecimiento y desarrollo de la composición corporal en los primeros años de vida en lactantes que consumen un preparado para lactantes parcialmente fermentado o un preparado de control en comparación con un grupo de referencia de amamantados*

15 [0065] Se investigó el crecimiento y la seguridad de un preparado experimental (preparado 1) frente a un preparado de control (preparado 2) en un estudio clínico exploratorio, usando una intervención de 3-4 meses en lactantes nacidos a término sanos. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado controlado doble ciego multicéntrico, fueron inscritos lactantes antes de los 28 días de edad y se asignaron para recibir uno de dos preparados hasta las 17 semanas de edad.

20 [0066] El preparado para lactantes experimental 1 es un preparado para lactantes que contiene 0,8 g/100 ml de oligosacáridos no digeribles de scGOS (fuente Vivinal® GOS) y lcFOS (fuente RaftilinHP®) en una proporción en peso de 9:1. De este preparado para lactantes, un 30% basado en el peso seco derivaba de Lactofidus™, un preparado para lactantes disponible comercialmente comercializado bajo la marca Gallia. Lactofidus™ es una composición derivada de leche fermentada y se produce fermentando con *S. thermophilus* y comprende *B. breve*. Se emplea un tratamiento térmico suave. El preparado para lactantes 1 comprendía aproximadamente un 0,33 % en peso de ácido láctico + lactato basado en el peso seco, del cual al menos un 95% es ácido L-láctico + L-lactato.

[0067] El preparado para lactantes de control 2 es un preparado para lactantes no fermentado sin scGOS/lcFOS.

25 [0068] La composición de los dos preparados fue similar en energía y composición de macronutrientes (por 100 ml: 66 kcal, 1,2 g de proteína (proteína de suero de leche bovino/caseína en proporción de 1/1 en peso), 7,7 g de carbohidrato digerible (de los que 7,6 g son lactosa), 3,4 g de grasa (principalmente grasa vegetal). La composición comprendía además vitaminas, minerales, oligoelementos y otros micronutrientes según la directiva internacional 2006/141/EC para un preparado para lactantes.

30 [0069] Como referencia, se incluyó un grupo de lactantes que fue exclusivamente amamantado hasta las 17 semanas de edad. La población por intención de tratar (ITT) consistió en todos los sujetos asignados al azar al preparado para lactantes (n = 199), además se incluyeron 100 sujetos en el grupo de referencia de amamantados. La población ITT consistió en 94 sujetos en el grupo experimental, 105 sujetos en el grupo de control. La población por protocolo (PP) consistió en todos los sujetos del grupo ITT sin desviaciones del protocolo predeterminado. Para el análisis de datos de crecimiento, el análisis PP fue considerado el análisis primario (principal), esta población consistió en 145 sujetos asignados al azar (71 en el grupo experimental y 74 en el grupo de control) y 86 sujetos amamantados. Un total de 75 sujetos terminaron el estudio prematuramente, n = 22 para el grupo experimental, n = 25 para el grupo de control (sin diferencia significativa entre los grupos) y n = 28 en el grupo de referencia de amamantados. Las razones de la terminación temprana fueron sujetos con un evento adverso (n = 5 para el experimental, n = 9 para el control, n = 0 para los amamantados), retirada del consentimiento (n = 2 para el experimental, n = 3 para el control, n = 17 para los amamantados), perdidos para el seguimiento (n = 4 para el experimental, n = 1 para el control, n = 7 para los amamantados) y otros (n = 11 para el experimental, n = 11 para el control, n = 4 para los amamantados). No hubo ninguna diferencia entre el grupo experimental y el de control con respecto a las características de la línea base, excepto que había más gemelos en el grupo de control. No hubo ninguna diferencia entre el grupo experimental y el de control con respecto a las características parentales.

50 [0070] El crecimiento se evaluó por análisis de equivalencia de aumento de peso al día durante el período de intervención usando márgenes de equivalencia de  $\pm 0,5DE$ , entre los grupos de preparado (por protocolo) al igual que en comparación con el grupo de referencia de amamantados. Además, el aumento de longitud también se monitoreó mensualmente. Se usó un modelo de curva de crecimiento paramétrico (PGC) para probar la equivalencia de aumento de peso en los diferentes brazos de tratamiento. Además del modelo PGC (curva de crecimiento paramétrico), se usaron modelos GLM (modelo lineal generalizado (ANCOVA)) y AMN (modelo de

medias arbitrarias) para controlar la corrección del modelo. ANCOVA y AMN generaron resultados similares al PGC, lo que indica la validez del modelo PGC.

**Resultados**

5 [0071] El aumento de peso al día (gramos/día) se calculó como la "diferencia en peso" dividida entre la "diferencia en tiempo transcurrido" para probar la superioridad. La tabla 1 muestra el aumento de peso (g/día) durante todo el período de estudio (desde la línea base hasta la semana 17). Las comparaciones con el grupo de referencia de amamantados llevaron a diferencias estadísticamente significativas para el grupo de control 2, como resultado del mayor aumento de peso en el grupo de control, (valor de p del control vs. amamantados 0,028). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa a lo largo del tiempo para los lactantes alimentados con el preparado experimental 1 en comparación con los lactantes alimentados con el preparado de control 2, o con el grupo de referencia de amamantados. Los resultados de la población ITT estaban en línea con los resultados de la población PP.

Tabla 1a: aumento de peso de los lactantes (g/día) desde la línea base hasta la semana 17, (PP)

				Valor de p <sup>1</sup>		
	Preparado experimental [N=71]	Preparado de control [N=74]	Referencia de amamantados [N=86]	Experimental vs control	Experimental vs amamantados	Control vs amamantados
n (Nmiss)	55 (4)	58 (7)	60 (0)			
Media (DE)	28,31 (7,38)	30,14 (6,56)	27,66 (5,55)	0,166	0,593	0,028
95% I.C.	26,32 - 30,31	28,42 - 31,87	26,22 - 29,09			
Mediana (Q1-Q3)	27,7 (22,7 - 32,1)	29,3 (26,1 - 33,8)	27,3 24,3 - 30,7)			
Min - Máx	13,3 - 54,3	17,5 - 48,7	15,9-46,1			
[N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos. <sup>1</sup> : Prueba t de dos muestras. Se excluyen los valores fuera de las ventanas de visita de 10 días. Si la edad > 135 días, se excluye la visita. [N-n+n-1 abandonos]						

Tabla 1b: aumento de peso de los lactantes (g/día) desde la línea base hasta la semana 17, (ITT)

				Valor de p <sup>1</sup>		
	Preparado experimental [N=94]	Preparado de control [N=105]	Referencia de amamantados [N=100]	Experimental vs control	Experimental vs amamantados	Control vs amamantados
n (Nmiss)	67 (0)	78 (1)	68 (0)			
Media (DE)	28,48 (7,10)	30,34 (6,56)	27,36 (5,43)	0,104	0,307	0,004
95% I.C.	26,75 - 30,21	28,86 - 31,82	26,05 - 28,68			
Mediana (Q1-Q3)	28,0 (22,8 - 33,6)	29,7 (26,1 - 34,1)	26,9 (24,1 - 30,3)			
Min - Máx	13,3 - 54,3	17,5 - 48,7	15,9 - 46,1			
[N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos. <sup>1</sup> : Prueba t de dos muestras. Se excluyen los valores fuera de las ventanas de visita de 10 días. Si la edad > 135 días, se excluye la visita. [N-n+n-1 abandonos]						

15 [0072] En la tabla 2 se presentan los resultados del modelo PGC con estimaciones de contraste para la diferencia en el aumento de peso (gramos/día) entre los grupos de estudio para la población PP. Se confirmó la equivalencia en el aumento de peso entre el grupo experimental 1 y el grupo de referencia de amamantados (IC:

5 -0,5161 a 3,0293 y estimación 1,2566) ( $p = 0,2432$ ), pero, para el grupo de control 2, no se demostró ninguna equivalencia con los amamantados (IC: 0,7619 a 4,0966 y estimación 2,4292) ( $p = 0,0168$ ), con un mayor aumento de peso en el grupo de control 1. Cuando se comparan los 2 grupos de preparados, los intervalos de confianza al 90% de la diferencia estimada (IC: -2,9260 a 0,6442 y estimación -1,1409) estaban completamente entre  $-0,5*DE$  y  $+0,5*DE$  (margen de equivalencia), lo que significa que todas las comparaciones confirmaron la equivalencia en el aumento de peso (g/día) entre el grupo experimental 1 y grupo de control 2 ( $p = 0,2926$ ). Los resultados de la población ITT estaban en línea con los resultados de la población PP.

Tabla 2: estimaciones de contraste para la diferencia en el aumento de peso (gramos/día) entre los grupos de estudio, PP e ITT

Comparación PP	Estimación	Error típico	Valor de t	Valor de p	90% IC	
					LC inferior	LC superior
Experimental vs control	-1,1409	1,0823	-1,05	0,2926	-2,9260	0,6442
Experimental vs amamantados	1,2566	1,0747	1,17	0,2432	-0,5161	3,0293
Control vs amamantados	2,4292	1,0109	2,40	0,0168	0,7619	4,0966
Comparación ITT						
Experimental vs control	-1,6712	1,0121	-1,65	0,0995	-3,3397	-0,0026
Experimental vs amamantados	0,8150	0,9985	0,82	0,4149	-0,8314	2,4614
Control vs amamantados	2,4870	0,9401	2,65	0,0085	0,9371	4,0369

*El análisis se realizó con el uso de un modelo mixto de curva cuadrática (PGC) que describe el peso a lo largo del tiempo con intersección de sujetos y pendiente de sujetos como factores aleatorios. Los sitios en el mismo país con menos de 5 sujetos se combinaron. El efecto del sitio se tomó en cuenta como un efecto fijo. El tratamiento, el sexo y la edad se tomaron como factores fijos. La estructura de covarianza se tomó como "no estructurada".*

10 [0073] No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el aumento de longitud entre grupo de preparado experimental 1, el grupo de preparado de control 2 y el grupo de referencia de amamantados, para el grupo PP, al igual que para el grupo ITT.

15 [0074] Cuando se analizó el aumento del índice de masa corporal (IMC) al día ( $kg/m^2/día$ ) se calculó como la "diferencia en IMC" dividida entre la "diferencia en tiempo transcurrido" para probar la superioridad. La tabla 3 muestra el aumento del IMC ( $kg/m^2/día$ ) a lo largo de todo el período de estudio (desde la línea base hasta la semana 17). Las comparaciones con el grupo de referencia de amamantados llevaron a diferencias estadísticamente significativas para el grupo de control 2, como resultado del mayor aumento del IMC en el grupo de control, (valor de p del control vs. amamantados 0,007). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa a lo largo del tiempo para los lactantes alimentados con el preparado experimental 1 en comparación con los lactantes alimentados con el preparado de control 2, o con el grupo de referencia de amamantados. Los resultados de la población ITT estaban en línea con los resultados de la población PP, pero adicionalmente en el grupo experimental 1 el aumento del IMC reducido, en comparación con el grupo de preparado de control 2, fue estadísticamente significativo ( $p = 0,012$ ).

Tabla 3a: aumento del IMC de los lactantes ( $kg/m^2/día$ ) desde la línea base hasta la semana 17, (PP)

	Preparado experimental [N=71]	Preparado de control [N=74]	Referencia de amamantados [N=86]	Valor de p <sup>1</sup>		
				Experimental vs control	Experimental vs amamantados	Control vs amamantados
n (Nmiss)	55 (4)	58 (7)	60 (0)			
Media (DE)	0,0290 (0,0179)	0,0342 (0,0155)	0,0262 (0,0157)	0,104	0,374	0,007
95% I.C.	0,0242 - 0,0339	0,0301 - 0,0383	0,0221 - 0,0303			
Mediana (Q1-Q3)	0,0291 (0,019-0,040)	0,0323 (0,023-0,043)	0,0276 (0,015-0,035)			
Min - Máx	-0,019-0,067	0,009-	-0,020-0,089			

		0,079			
[N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos. <sup>1</sup> : Prueba t de dos muestras. Se excluyen los valores fuera de las ventanas de visita de 10 días. Para la visita 1 se excluyen los sujetos con una edad > 35 días. Si la edad > 135 días, se excluye la visita					

Tabla 3b: aumento del IMCde los lactantes (kg/m<sup>2</sup>/día) desde la línea base hasta la semana 17, (ITT)

	Preparado experimental [N=94]	Preparado de control [N=105]	Referencia de amamantados [N=100]	Valor de p <sup>1</sup>		
				Experimental vs control	Experimental vs amamantados	Control vs amamantados
n (Nmiss)	67 (0)	78 (1)	87 (1)			
Media (DE)	0,0290 (0,0171)	0,0360 (0,0161)	0,0260 (0,0150)	0,012	0,283	<0,01
95% I.C.	0,0249 - 0,0332	0,0324 - 0,0397	0,0224 - 0,0297			
Mediana (Q1-Q3)	0,0294 (0,020-0,038)	0,0329 (0,026-0,047)	0,0276 (0,016-0,035)			
Min - Máx	-0,019-0,067	0,0089-0,079	-0,020-0,089			
[N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos. <sup>1</sup> : Prueba t de dos muestras. Se excluyen los valores fuera de las ventanas de visita de 10 días. Para la visita 1 se excluyen los sujetos con una edad > 35 días. Si la edad > 135 días, se excluye la visita						

[0075] En la tabla 4 se presentan los resultados del modelo PGC con estimaciones de contraste para la diferencia en el aumento del IMC (kg/m<sup>2</sup>/día) entre los grupos de estudio para la población PP-G. Se confirmó la equivalencia en el aumento del IMC entre el grupo experimental 1 y el grupo de referencia de amamantados (IC: -0,0007 a 0,0086 y estimación 0,0039) (p = 0,1639). Para el grupo de control 2 no se demostró ninguna equivalencia con los amamantados (IC: 0,0012 a 0,0097 y estimación 0,0054) (p = 0,0334). Cuando se compararon los dos grupos de preparado, los intervalos de confianza al 90% de la diferencia estimada (IC: -0,0062 a 0,0028 y estimación -0,0017) estaban completamente entre -0,5\*DE y +0,5\*DE (margen de equivalencia), lo que significa que todas las comparaciones confirmaron la equivalencia en el aumento del IMC entre el grupo experimental 1 y el grupo de control 2 (p = 0,5292). Los resultados de la población ITT estaban en línea con los resultados de la población PP.

Tabla 4: estimaciones de contraste para la diferencia en el aumento del IMC (kg/m<sup>2</sup>/día) entre los grupos de estudio, PP e ITT

Comparación	Estimación	Error típico	Valor de t	Valor de p	90% IC	
					LC inferior	LC superior
Comparación PP						
Experimental vs control	-0,0017	0,0027	-0,63	0,5292	-0,0062	0,0028
Experimental vs amamantados	0,0039	0,0028	1,40	0,1639	-0,0007	0,0086
Control vs amamantados	0,0054	0,0026	2,14	0,0334	0,0012	0,0097
Comparación ITT						
Experimental vs control	-0,0044	0,0025	-0,178	0,0763	-0,0085	-0,0003
Experimental vs amamantados	0,0024	0,0026	0,94	0,3467	-0,0018	0,0066
Control vs amamantados	0,0076	0,0024	2,83	0,0049	0,0028	0,0106
<i>El análisis se realizó con el uso de un modelo mixto de curva cuadrática (PGC) que describe el peso a lo largo del tiempo con intersección de sujetos y pendiente de sujetos como factores aleatorios. Los sitios en el mismo país con menos de 5 sujetos se combinaron. El efecto del sitio se tomó en cuenta como un efecto fijo. El</i>						

*tratamiento, el sexo y la edad se tomaron como factores fijos. La estructura de covarianza se tomó como "no estructurada".*

5 [0076] El preparado sin ingrediente fermentado, con un contenido de proteína de 1,8 g/100 kcal, que se considera bajo en la técnica, no muestra una trayectoria de crecimiento mejorada comparable al grupo de referencia de amamantados como tal, pero en presencia de ingrediente fermentado se mejora la trayectoria de crecimiento. Estos resultados son indicativos de una trayectoria de crecimiento y un desarrollo de la composición corporal en lactantes que consumen un preparado para lactantes que está parcialmente fermentado que es más similar a la trayectoria de crecimiento y desarrollo de la composición corporal en lactantes amamantados.

*Ejemplo 2: el comportamiento alimentario difiere en los lactantes que reciben el preparado experimental en comparación con el preparado de control en la semana 17*

10 [0077] En el estudio clínico del ejemplo 1, los progenitores rellenaron cuestionarios del comportamiento alimentario de los bebés (Llewellyn et al. *Appetite* 2011, 57:388-96). El cuestionario de comportamiento alimentario de los bebés (BEBQ) es una herramienta extensamente validada que ha demostrado ser capaz de valorar el comportamiento alimentario en los lactantes. El BEBQ genera puntuaciones en las escalas siguientes: respuesta a los alimentos, disfrute de los alimentos, respuesta a la saciedad, lentitud para comer y apetito general. El cuestionario de comportamiento alimentario de los bebés (BEBQ) tiene 18 preguntas con respuestas en una escala de 5 puntos (nunca, raramente, a veces, a menudo, siempre). Los elementos se utilizan para calcular puntuaciones en las escalas siguientes: respuesta a los alimentos (6 elementos), disfrute de los alimentos (4 elementos), respuesta a la saciedad (3 elementos), lentitud para comer (4 elementos) y apetito general (1 elemento).

20 [0078] En la primera visita (visita de inclusión), como se esperaba, no se observó ninguna diferencia significativa entre el grupo de control y el experimental. Sin embargo, cuando los lactantes tenían 17 semanas de edad se observaron diferencias significativas, véase la tabla 5, y también los cambios cuando se compara con la línea base, véase la tabla 6. La respuesta a la saciedad aumentó y el apetito general disminuyó en el grupo que recibió el preparado experimental en comparación con el grupo de control, mientras que la lentitud para comer aumentó, la respuesta a los alimentos disminuyó y el disfrute de los alimentos disminuyó, pero no mostraron diferencias significativas (pruebas de Wilcoxon-Mann-Whitney).

30 [0079] Cuando los lactantes tenían 17 semanas de edad se observaron diferencias significativas en el comportamiento alimentario cuando se compara con la línea base. La respuesta a la saciedad aumentó y la respuesta a los alimentos y el apetito general disminuyeron en el grupo que recibió el preparado experimental. La lentitud para comer aumentó y el disfrute de los alimentos fue inferior también, pero no estadísticamente significativos.

Tabla 5: Resultados del BEBQ de los lactantes que recibieron el preparado experimental en comparación con los lactantes que recibieron el preparado de control en la semana 17, ITT

Parámetro	Preparado experimental [N=94]	Preparado de control [N=105]
n (Nmiss)	70 (0)	76 (0)
Puntuación de la respuesta a los alimentos Mediana (Q1-Q3)	1,8 (1,3-2,3)	1,8 (1,5-2,7)
Puntuación del disfrute de los alimentos Mediana (Q1-Q3)	4,3 (3,8-4,7)	4,5 (4,0-4,8)
Puntuación de la respuesta a la saciedad Mediana (Q1-Q3)	2,3 (2,0-3,0)*	2,0 (1,3-2,7)
Puntuación de la lentitud para comer Mediana (Q1-Q3)	2,5 (1,8-2,8)	2,3 (1,5-2,8)
Puntuación del apetito general Mediana (Q1-Q3)	4,0 (3,0-4,0)*	4,0 (4,0-5,0)
Escala: 1 = nunca, 2 = raramente, 3 = a veces, 4 = a menudo, 5 = siempre. [N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos. *: P < 0,05 en comparación con el preparado de control en la semana 17, prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney		

Tabla 6: Resultados del BEBQ de los lactantes que recibieron el preparado experimental en comparación con los lactantes que recibieron el preparado de control en la semana 17, cambio desde la línea base, grupo ITT

Parámetro	Preparado experimental [N=94]	Preparado de control [N=105]	Valor de p	Tamaño del efecto
n (Nmiss)	70 (0)	76 (0)		

<b>Respuesta a los alimentos</b> Media LS ±SE	-0,1390±0,0869	0,1389±0,0840	0,0236*	0,177**
<b>Disfrute de los alimentos</b> Media LS ±SE	-0,0607±0,0583	0,0467±0,0564	0,1878*	0,314**
<b>Respuesta a la saciedad</b> Media LS ±SE	0,1530±0,0839	-0,1258±0,0811	0,0184*	0,468**
<b>Lentitud para comer</b> Media LS ±SE	0,0972±0,0902	-0,0738±0,0871	0,1758*	0,327**
<b>Apetito general</b>				
Mediana (Q1-Q3)	0,0 (-1,0 - 0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,002#	0,2515##
Media (DE)	-0,44 (0,81)	0,04 (0,88)		
Escala: 1 = nunca, 2 = raramente, 3 = a veces, 4 = a menudo, 5 = siempre. [N] = Número de sujetos de la población de análisis, [n] = número de sujetos no perdidos, [Nmiss] = número de sujetos perdidos, Media LS: medias de mínimos cuadrados, SE: error típico, *Valor de p de ANCOVA, #Valor de p de la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, ** Tamaño del efecto D de Cohen, ## Tamaño del efecto V de Cramer				

5 [0080] Los datos sobre la ingesta de preparado también sugieren una correlación entre el comportamiento alimentario, en particular la respuesta a la saciedad y el apetito general, y la ingesta de preparado. Sin desear estar quedar limitados por la teoría, las trayectorias de crecimiento con un aumento de peso y un aumento del IMC inferiores observadas en el grupo experimental, que son más cercanas a las trayectorias de crecimiento del grupo de referencia de amamantados, podrían explicarse por una mejor autorregulación de la ingesta de energía debido a un comportamiento alimentario mejorado.

*Ejemplo 3: trayectorias de crecimiento y desarrollo de la composición corporal en los primeros años de vida en lactantes que consumen un preparado para lactantes que comprende un preparado parcialmente fermentado, que comprende oligosacáridos no digeribles o que comprende ambos*

10 [0081] Los datos siguientes se muestran para demostrar que el efecto sobre la trayectoria de crecimiento se debe principalmente a la presencia de un preparado parcialmente fermentado y que la presencia de oligosacáridos no digeribles tiene menos efecto.

15 [0082] Se realizó un ensayo clínico similar al descrito en el ejemplo 1. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego multicéntrico, los lactantes fueron inscritos antes de los 28 días de edad y se asignaron a 3 grupos de prueba para recibir uno de tres preparados:

20 Grupo de prueba 1, preparado para lactantes 1 fermentado parcialmente con oligosacáridos no digeribles (50F+): donde el preparado para lactantes 1 comprende por 100 ml 66 kcal, 1,35 g de proteína (proteína de suero de leche bovino/caseína en proporción en peso 1/1), 8,2 g de carbohidrato digerible (de los que 5,6 g son lactosa y 2,1 g, maltodextrina), 3,0 g de grasa (principalmente grasa vegetal), 0,8 g de oligosacáridos no digeribles que comprenden scGOS (fuente Vivinal® GOS) y lcFOS (fuente RaftilinHP®) en una proporción en peso de 9:1. De este preparado para lactantes, aproximadamente un 50 % en peso basado en el peso seco deriva de Lactofidus™. El preparado para lactantes comprende aproximadamente un 0,55 % en peso de ácido láctico + lactato basado en el peso seco, del cual al menos un 95% es ácido L(+)-láctico/lactato. La composición comprende además vitaminas, minerales, oligoelementos y otros micronutrientes según la directiva internacional 2006/141/EC para un preparado para lactantes. Grupo de prueba 2: preparado para lactantes 2 parcialmente fermentado sin oligosacáridos no digeribles, (50F-) similar al preparado para lactantes 1 pero sin los oligosacáridos no digeribles scGOS y lcFOS. Grupo de prueba 3: preparado para lactantes 3 (0F+), un preparado para lactantes no fermentado con 0,8 g de oligosacáridos no digeribles que comprenden scGOS (fuente Vivinal® GOS) y lcFOS (fuente RaftilinHP®) en una proporción en peso de 9:1, y para el resto similar en composición al preparado para lactantes 1.

30 [0083] En los análisis estadísticos, se investigaron las comparaciones de interés. El efecto del preparado fermentado se evaluó por comparación de los grupos de prueba 3 (0F+) y 1 (50F+). El efecto de la adición de oligosacárido no digerible se evaluó por comparación de los grupos de prueba 3 (50F+) y 2 (50F).

35 [0084] Del total de 432 sujetos asignados al azar, 16 sujetos fueron excluidos de la población de todos los sujetos tratados (AST), ya que no consumieron ningún producto del estudio. Un sujeto fue diagnosticado con

hipotiroidismo y se consideró no sano, se asignó al azar erróneamente y se excluyó del análisis ITT. Un total de 276 sujetos completaron el estudio hasta las 17 semanas de edad, mientras que 155 (36%) de los sujetos abandonaron el estudio prematuramente. Aparentemente, el número de sujetos que completaron el estudio no era diferente entre los grupos. No hubo ninguna diferencia en las razones para abandonar entre los grupos. La población por protocolo fue 79, 65 y 74 sujetos para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. En la línea base, no se observó ninguna diferencia en las características de los sujetos, incluida la proporción de sexos, de los grupos de intervención PP, salvo un mayor número de lactantes primogénitos en el grupo 1 frente al grupo 2, que se considera estadísticamente significativo, diferente por casualidad y sin relevancia clínica. Las medidas antropométricas en la línea base no eran diferentes estadísticamente entre los grupos de tratamiento.

10 *Resultados*

[0085] El aumento de peso medio (gramo/día) en la población PP en la semana 17 fue máximo en el grupo de prueba 3 con oligosacáridos no digeribles pero sin ingrediente fermentado y mínimo en el grupo de prueba 2 con ingrediente fermentado pero sin oligosacáridos no digeribles. La mediana del aumento de peso mostró un patrón similar. El aumento de longitud medio (mm/día), por otro lado, fue bastante similar en los grupos 2 y 3, pero mayor en el grupo 1, véase la tabla 7.

Tabla 7: el aumento en el peso (gramo/día) y en la longitud (mm/día) por preparado desde la entrada al estudio hasta las 17 semanas de edad para el grupo por protocolo.

		Grupo de prueba 1 50F+	Grupo de prueba 2 50F-	Grupo de prueba 3 0F+
Aumento de peso g/día	Media	28,727	28,235	29,734
	Mediana	28,12	27,89	29,42
Aumento de longitud mm/día	Media	1,135	1,092	1,078
	Mediana	1,15	1,09	1,10

[0086] Usando el análisis de PGC (curva de crecimiento paramétrico) similar al ejemplo 1, la diferencia estimada en el aumento de peso en el grupo 3 (0F+) frente al grupo 1 (50F+) fue 0,15 y el aumento de longitud fue -0,05. En otras palabras, en el grupo que consumía el preparado con el ingrediente fermentado, el aumento de peso fue inferior que en el grupo que consumía un preparado sin ingrediente fermentado, mientras que el aumento de longitud en ambos grupos fue similar. En ambos preparados estaban presentes oligosacáridos no digeribles.

[0087] Asimismo, la diferencia estimada en el aumento de peso en el grupo 2 (50F vs. 50F+) frente al grupo 1 fue -0,31 y el aumento de longitud fue -0,03. En otras palabras, en el grupo que consumía el preparado con el ingrediente fermentado pero sin oligosacáridos no digeribles, el aumento de peso fue inferior que en el grupo que consumía un preparado con ingrediente fermentado con oligosacáridos no digeribles y el aumento de longitud en ambos grupos fue similar.

[0088] En el mismo estudio, un grupo recibió el mismo preparado que el grupo de prueba 1 con la única diferencia de que en vez de un 50 % en peso contenía un 15 % en peso de Lactofidus™ basado en el peso seco de la composición. Los resultados sobre la trayectoria de crecimiento para el 15 % en peso de ingrediente fermentado fueron incluso más ventajosos que el 50 % en peso que mostró el efecto beneficioso en un amplio rango.

[0089] Estos efectos sobre el aumento de peso y de longitud son indicativos de un menor aumento de peso por longitud y un menor aumento del IMC principalmente debido al consumo de un preparado parcialmente fermentado y no, o en una menor medida, debido al consumo de un preparado con oligosacáridos no digeribles. Estos resultados muestran que el efecto beneficioso sobre la trayectoria de crecimiento y desarrollo corporal están causados principalmente por la presencia de un preparado para lactantes parcialmente fermentado, y no por la presencia de oligosacáridos no digeribles. En este estudio clínico no se incluyó ningún grupo de referencia de amamantados o grupo de control sin ingrediente fermentado y sin oligosacáridos no digeribles, de modo que solo se pueden extraer conclusiones sobre el efecto de un ingrediente fermentado que reduce el aumento de peso y reduce el aumento del IMC, mientras que la presencia de oligosacáridos no digeribles no tiene o tiene un menor efecto.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en lactantes amamantados, donde dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y donde la composición nutricional comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico, y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional.
- 10 2. Método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal equilibrada en un lactante, donde dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y donde la composición nutricional comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico, y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional.
- 15 3. Método no terapéutico según la reivindicación 1 o 2, donde la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal se selecciona del grupo que consiste en el aumento de peso, el aumento de peso por longitud y el aumento del índice de masa corporal.
- 20 4. Método no terapéutico según la reivindicación 3, donde el aumento de peso y/o el aumento de peso por longitud y/o el aumento del índice de masa corporal de los lactantes es más similar al aumento de peso y/o el aumento de peso por longitud y/o el aumento del índice de masa corporal de los lactantes amamantados.
- 25 5. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende de 1,6 a 2,1g de proteína/100 kcal.
6. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los oligosacáridos no digeribles se seleccionan del grupo consistente en fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos.
7. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las bacterias productoras de ácido láctico son *Bifidobacterium breve* y/o *Streptococcus thermophilus*.
- 30 8. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende bacterias productoras de ácido láctico inactivadas.
9. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional es un preparado para lactantes.
- 35 10. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende de 1,75 a 1,95 g de proteína/100 kcal.
11. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional comprende ácido láctico y lactato en una cantidad de un 0,1 a un 0,75 % en peso basado en el peso seco de la composición.
- 40 12. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el lactante se expone a un entorno obesogénico y/o a una dieta de tipo occidental más adelante en la vida.
- 45 13. Composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y que comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional, para usar en la prevención o la reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal desequilibrada en un lactante.

14. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 13, donde el lactante está en riesgo de tener una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa.

5 15. Composición nutricional seleccionada de entre un preparado para lactantes y un preparado de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5g de proteína/100 kcal y de 6 a 16 g de carbohidrato digerible/100 kcal y que comprende un ingrediente fermentado por bacterias productoras de ácido láctico y de un 0,05 a un 1,5 % en peso de ácido láctico basado en el peso seco y donde la composición nutricional comprende de un 0,25 % en peso a un 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles basado en el peso seco de la composición nutricional, para usar con el fin de promover una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal posnatal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal que sea similar a la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal observada en los lactantes amamantados, donde el lactante está a riesgo de tener una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa.

10 16. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 15, donde el lactante que está en riesgo de tener una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal adversa es seleccionada del grupo que consiste en lactantes que tienen un bajo peso al nacer y lactantes que nacen pequeños para su edad gestacional.