

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 175**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/17** (2006.01)

**A23L 33/115** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016** **E 19176762 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2022** **EP 3574771**

54 Título: **Fórmulas para lactantes con arquitectura lipídica especial para promover el crecimiento saludable**

30 Prioridad:

**15.10.2015 EP 15190039**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.03.2023**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;  
ABRAHAMSE-BERKEVELD, MARIEKE;  
ACTON, DENNIS STANLEY y  
SCHOEN, STEFANIE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 937 175 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

Fórmulas para lactantes con arquitectura lipídica especial para promover el crecimiento saludable

## CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a la nutrición para lactantes, en particular fórmulas para lactantes, destinadas a ser utilizadas como única fuente de nutrición.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La leche humana es la referencia indiscutible en lo que respecta a la nutrición infantil. Sin embargo, en algunos casos, la lactancia materna es inadecuada o no tiene éxito por razones médicas o debido a la opción de no amamantar. Para tales situaciones se han desarrollado fórmulas para lactantes o de continuación. Las fórmulas comerciales para lactantes se usan comúnmente hoy en día para proporcionar una fuente de nutrición única o suplementaria en las primeras etapas de la vida. Estas fórmulas comprenden una gama de nutrientes para satisfacer las necesidades nutricionales del lactante en crecimiento y, por lo general, incluyen grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes útiles para el óptimo crecimiento y desarrollo del lactante. Las fórmulas comerciales para lactantes están diseñadas para imitar, en la medida de lo posible, la composición y la función de la leche humana.

[0003] Desde hace mucho tiempo se ha apreciado que los lactantes amamantados tienen un patrón o una trayectoria de aumento de peso diferente en comparación con los lactantes alimentados con la fórmula. Después de la primera semana de vida, en la que los lactantes amamantados inicialmente tienden a perder más peso que los lactantes alimentados con la fórmula y tardan un poco más en recuperar el peso que tenían al nacer, los patrones de aumento de peso son similares entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula durante los primeros 4 meses de vida. Los lactantes amamantados tienden a tener un peso ligeramente mayor a los 3 meses de edad (Andres et al, 2013, J Pediatrics 163: 49-54). Después de aproximadamente 4 meses de edad, la tasa de aumento de peso difiere notablemente entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula. La diferencia de peso promedio a los 12 meses se aproxima a 500-650 g (Dewey et al., 1993, Am J Clin Nutr 57: 140-145). Numerosos estudios realizados en diversas regiones de todo el mundo han informado de que los lactantes amamantados tienen un aumento de peso más lento entre los 4 y los 12 meses de vida tanto en los países desarrollados occidentales como en los países en desarrollo no occidentales. La ganancia de estatura tiende a diferir menos entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula y, como resultado, los lactantes amamantados son más delgados a los 12 meses de edad (Dewey et al., 1993). Por lo tanto, en la técnica se ha indicado que la curva de crecimiento de los lactantes alimentados con la fórmula comercial para lactantes difiere de la curva de crecimiento de los lactantes amamantados. Normalmente, la fórmula para lactantes tiene un efecto acelerador del crecimiento en el primer año de vida, en particular a partir de los 4 meses de edad, lo que resulta en un mayor peso a los 12 meses de edad (Dewey et al., 1993; Dewey et al, 1992 Pediatrics 89:1035).

[0004] En la técnica anterior en el campo de las fórmulas para lactantes para mejorar la trayectoria de crecimiento con el fin de que sea más similar a la trayectoria de crecimiento de los lactantes amamantados, el acento se pone en la fórmula para lactantes con menos proteína y/o menor densidad calórica. WO 2008/071667 describe una composición nutricional para lactantes con 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 proteínas es inferior a 1.8 g/100 kcal y la densidad de energía es inferior a 650 kcal/litro. En WO 2010/070613 se da a conocer que se observó una menor ganancia de peso en la primera semana de vida al utilizar una fórmula con muy bajo contenido calórico y bajo contenido proteico en base al volumen. Koletzko et al, 2009, Am J Clin Nutr 89:1836-1845 revelan que el uso de una fórmula isocalórica para lactantes y de continuación con un contenido proteico de 1.77 y 2.1 g/100 kcal produjo un aumento de peso menor que en el grupo de lactantes que consumen una fórmula para lactantes o de continuación con una alta concentración proteica de 2.9 y 4.4 g/100 kcal. A los 24 meses, la puntuación z de la relación peso-estatura de los lactantes en el grupo de fórmula con bajo contenido de proteínas fue más baja que la del grupo con alto contenido de proteínas y no difirió de la del grupo de referencia amamantado. En WO 2015/078505 se observa un aumento de peso menor en el período de 3 a 6 meses cuando se administra un fórmula que comprende un contenido de proteína más bajo que en el control. WO 2015/091789 se centra en las mezclas de oligosacáridos que comprenden oligosacáridos N-acetilados, galactooligosacáridos y/u oligosacáridos sialilados que promueven una tasa de crecimiento que se aproxima a la tasa de crecimiento de un lactante alimentado con leche materna.

[0005] En WO 2013/153071 se muestra que se ensayan fórmulas que comprenden ácido siálico, colesterol, esfingomielina, y un menor contenido calórico y proteico en comparación con la fórmula de control. No se vieron diferencias en el crecimiento hasta los 6 meses al observar las puntuaciones z ajustadas por edad, cuando se alimentaron con estas fórmulas y se compararon con los lactantes amamantados. En Timby et al, 2014, Am J Clin Nutr 99: 860-868 los datos de 12 meses de un estudio similar muestran que ambos grupos alimentados con fórmula presentan una velocidad de crecimiento significativamente más alta desde el punto de vista estadístico

que el grupo de referencia amamantado para el peso y la estatura. En WO 2009/051502 se describe una fórmula para lactantes rica en una fuente de gangliósidos para incrementar o mantener un crecimiento saludable. Se observó un aumento postnatal del peso corporal en ratas que recibieron un gel enriquecido en gangliósidos.

[0006] Los lípidos de la leche humana tienen una estructura física distinta compuesta por grandes glóbulos lipídicos con un diámetro medio de aproximadamente 4  $\mu\text{m}$  existente de un núcleo de triglicéridos recubierto por una triple capa de membranas, la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM). El diámetro de las gotitas de lípidos en la fórmula para lactantes estándar es de aproximadamente 0.3-0.5  $\mu\text{m}$  debido a los procedimientos de procesamiento industrial para lograr productos finales estables y reproducibles, y no están rodeadas por MFGM sino principalmente por proteínas como la caseína. Se han descrito fórmulas para lactantes con glóbulos lipídicos con una arquitectura más similar a los glóbulos lipídicos en la leche humana. WO 2015/065193 describe composiciones nutricionales que comprenden glóbulos lipídicos diseñados específicamente para bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido al estrés físico o mental después del nacimiento, para promover la recuperación del crecimiento y/o mejorar la composición corporal. En WO 2012/173467 se describe el uso de un componente lipídico específicamente diseñado con un perfil óptimo de ácidos grasos, una porción mejorada de los residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 y presente como glóbulos lipídicos con un cierto tamaño y/o recubrimiento para una dieta temprana en la vida para mejorar el desarrollo de una composición corporal saludable, en particular la prevención de la obesidad, más adelante en la vida.

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] Los inventores compararon el patrón de crecimiento o la trayectoria de crecimiento de 3 grupos de bebés a término sanos durante los primeros 12 meses de vida entre sí y con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para bebés amamantados. Un grupo fue el grupo de referencia no aleatorizado de lactantes amamantados, otro grupo recibió una fórmula experimental para lactantes que comprendía un componente lipídico en forma de grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos y otro grupo recibió una fórmula de control para lactantes sin un componente lipídico en forma de glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos, sino en forma de glóbulos lipídicos estándar recubiertos con proteína. Ambas fórmulas se administraron hasta las 17 semanas de vida. El control y la fórmula de leche experimental eran similares en contenido calórico, así como en contenido de grasa, carbohidratos y proteínas.

[0008] Sorprendentemente, los inventores descubrieron que al analizar las trayectorias de crecimiento durante todo el período de estudio hasta los 12 meses de edad en la población por protocolo (PP) con una curva de crecimiento paramétrico (CCP), el grupo de lactantes que recibieron la fórmula experimental no fue estadísticamente diferente del grupo de referencia amamantado, al observar el peso y el índice de masa corporal (IMC) a los 12 meses de edad. El grupo que recibió la fórmula de control, por otro lado, mostró un peso y un IMC significativamente más altos desde el punto de vista estadístico a los 12 meses, en comparación con el grupo de referencia amamantado. Además, el grupo que recibió la fórmula de control mostró un IMC significativamente más alto desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo alimentado con la fórmula experimental a los 12 meses.

[0009] En el grupo de control, al analizar la población por intención de tratar (ITT), la puntuación z promedio de la relación peso-edad, la puntuación z promedio de la relación peso-estatura y la puntuación z promedio de la relación IMC-edad a los 12 meses de edad fueron significativamente mayores en comparación con los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS. En el grupo de control, al analizar la población por intención de tratar (ITT), la puntuación z promedio de la relación de la circunferencia de la cabeza respecto de la edad fue significativamente mayor en comparación con los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS. Por otro lado, el grupo experimental fue más parecido al grupo de referencia amamantado para todas estas puntuaciones z tal como indica la superposición de los intervalos de confianza y para ambos grupos (grupo alimentado con fórmula experimental y grupo de referencia amamantado) no hubo indicación de una diferencia con respecto a los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS.

[0010] Esto indica que la alimentación con una fórmula para lactantes con un contenido calórico y de macroingredientes similar puede tener un efecto diferente y beneficioso sobre el patrón de crecimiento o la trayectoria de crecimiento en las primeras etapas de la vida, haciéndolo ventajosamente más parecido al patrón o la trayectoria de crecimiento en las primeras etapas de la vida de los lactantes amamantados. Esto se debe a la diferencia en la forma en que se configura el componente lipídico, es decir, de una manera más parecida a los glóbulos lipídicos de la leche humana, al ser de mayor tamaño y/o estar recubiertos con fosfolípidos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] La presente invención se refiere así a un método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar a un lactante una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprenden de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y que comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o

b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0012] En una realización, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, son una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que están más próximos a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de lactantes alimentados con leche humana de la OMS. En el contexto de la presente invención, los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna se refieren a los patrones de crecimiento infantil de la OMS publicados en Acta Paediatrica, abril de 2006, volumen 95, suplemento 450.

[0013] En el contexto de la presente invención, "similar" o "más cercano" se compara con una fórmula estándar para lactantes de una fórmula de continuación que no comprende glóbulos lipídicos que tienen a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tiene un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen en función del total de lípidos y/o b) en la superficie, al menos en parte, se administra un recubrimiento de fosfolípidos, más en particular cuando se compara con la fórmula estándar para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos.

[0014] Como alternativa a la "promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana", la presente invención también se refiere a la mejora de la trayectoria de crecimiento o del desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  y que no tiene un recubrimiento de fosfolípidos.

[0015] Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere a un método no terapéutico para mejorar la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  y que no tiene un recubrimiento de fosfolípidos, que comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal que comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o

b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0016] Alternativamente, la presente invención se refiere a un método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que estén más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o

b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0017] En una realización preferida del método no terapéutico según la invención, la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal es la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante.

[0018] En una realización preferida del método no terapéutico según la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método no terapéutico según la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses según los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0019] En otra realización del método no terapéutico según la invención, a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método no terapéutico según la invención, a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0020] En otra realización del método no terapéutico según la invención, a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular o grosor del pliegue cutáneo del tríceps o ambos, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método no terapéutico de acuerdo con la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo subescapular o un grosor del pliegue cutáneo del tríceps o ambos, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular o al grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0021] En una realización, la presente invención se refiere a un método no terapéutico para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante. Dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación, que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o

b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0022] Preferiblemente, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados se comparan o son similares a una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. En una realización, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados están más próximos a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0023] En el contexto de la presente invención, la composición nutricional no es leche humana. También en el contexto de la presente invención, la composición nutricional no es leche de vaca, en particular leche de vaca que no está homogeneizada.

## Crecimiento

[0024] La presente invención se refiere a la promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Los sinónimos para la trayectoria de crecimiento son patrón de crecimiento y crecimiento por edad. En el contexto de la presente invención, la trayectoria de crecimiento incluye un patrón de peso, es decir, peso por edad, un patrón de peso por estatura, es decir, peso por estatura por edad y un patrón de índice de masa corporal (IMC), es decir, IMC por edad. En una realización, la trayectoria de crecimiento también incluye circunferencia de la cabeza por

edad. En una realización, la trayectoria de crecimiento también incluye pliegues cutáneos subescapulares por edad o pliegues cutáneos del tríceps por edad o ambos.

[0025] La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva distribución estadística estándar de crecimiento internacional en 2006, que describe el crecimiento de los niños de 0 a 59 meses que viven en entornos que se cree que apoyan lo que los investigadores de la OMS consideran un crecimiento óptimo de los niños en seis países de todo el mundo, incluidos los EE. UU. La distribución muestra cómo crecen los lactantes y los niños pequeños en estas condiciones, en lugar de cómo crecen en entornos que pueden no ser compatibles con un crecimiento óptimo. Los patrones de la OMS establecen el crecimiento del lactante amamantado como norma de crecimiento. Los gráficos de la OMS reflejan los patrones de crecimiento entre los niños que fueron amamantados predominantemente durante al menos 4 meses y seguían siendo amamantados a los 12 meses. Los estándares de la OMS proporcionan una mejor descripción del crecimiento fisiológico en la infancia. Los gráficos de crecimiento de la OMS son estándares en el sentido de que identifican cómo deben crecer los niños cuando se les proporciona condiciones óptimas. Los estándares de la OMS se basan en un estudio de alta calidad diseñado explícitamente para crear gráficos de crecimiento. Los estándares de la OMS se construyeron utilizando datos de estatura y de peso medidos a intervalos frecuentes. También se dan puntuaciones z. La puntuación z o la puntuación estándar es el número de desviaciones estándar en que una observación o dato está por encima de la media (para una puntuación z positiva) o por debajo de la media (para una puntuación z negativa).

#### Tamaño de los glóbulos lipídicos

[0026] Según la presente invención, la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos. Cuando están en forma líquida, estos glóbulos lipídicos se emulsionan en la fase acuosa. Alternativamente, los glóbulos lipídicos están presentes en un polvo y el polvo es adecuado para la reconstitución con agua u otra fase acuosa de calidad alimentaria, preferiblemente para proporcionar una fórmula lista para beber. Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y una superficie. El núcleo comprende preferiblemente grasa vegetal y preferiblemente comprende al menos un 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente consiste esencialmente en triglicéridos. No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición tienen que estar necesariamente comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una parte importante lo está, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, incluso más preferiblemente más del 95 % en peso, lo más preferible más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos. En una realización, el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos el 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente al menos el 50 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 70 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos el 85 % en peso, más preferiblemente al menos el 95 % en peso de triglicéridos de origen vegetal. Los glóbulos lipídicos en la composición nutricional en el método o uso de la presente invención tienen un diámetro modal ponderado en volumen por encima de 1.0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente por encima de 3.0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 4.0  $\mu\text{m}$  o superior, preferiblemente entre 1.0 y 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 2.0 y 8.0  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente entre 3.0 y 8.0  $\mu\text{m}$ , lo más preferible entre 4.0  $\mu\text{m}$  y 8.0  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, además, la distribución de tamaños es de tal manera que al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12  $\mu\text{m}$ . Más preferiblemente al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 10  $\mu\text{m}$ . Incluso más preferiblemente al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 4 y 10  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, menos del 5 % en volumen tiene un diámetro superior a 12  $\mu\text{m}$ .

[0027] Las fórmulas para lactantes o las fórmulas de continuación estándar tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal inferior a 0.5  $\mu\text{m}$ . Se encontró que los glóbulos lipídicos grandes promueven una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que más parecidos a los de los lactantes alimentados con leche humana. El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen del total de los lípidos. El diámetro modal se relaciona con el diámetro que está más presente en función del volumen del lípido total, o el valor máximo en una representación gráfica, teniendo el diámetro en el eje X y el volumen (%) en el eje Y.

[0028] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño pueden determinarse adecuadamente utilizando un analizador de tamaño de partículas como Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

Recubrimiento con fosfolípidos

[0029] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente lípidos polares. Los lípidos polares son de naturaleza anfipática e incluyen glicerofosfolípidos, glicosfingolípidos, esfingomielina y/o colesterol. Más preferiblemente, la composición nutricional comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomielina). Los lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicosfingolípidos, esfingomielina y colesterol. Los lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos, están presentes preferiblemente como un recubrimiento en la superficie del glóbulo lipídico. Por "recubrimiento" se entiende que la capa superficial exterior del glóbulo lipídico comprende lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están virtualmente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se encontró que la presencia de lípidos polares, en particular, fosfolípidos como recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada promueve beneficiosamente una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más similares a los de los lactantes alimentados con leche humana. Así, en una realización, el recubrimiento comprende preferiblemente fosfolípidos y/o lípidos polares. No todos los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición tienen que estar necesariamente comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una parte importante lo está. Preferiblemente, más del 30 % en peso, más preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, más preferiblemente más del 95 % en peso de los fosfolípidos y/o los lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos. En una realización preferida, la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende fosfolípidos, preferiblemente la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Aún más preferiblemente, los fosfolípidos comprenden al menos el 15 % en peso de esfingomielina con respecto al total de fosfolípidos.

[0030] En una realización, en la composición nutricional del método o el uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos tienen un diámetro modal de volumen de 1.0  $\mu\text{m}$  o superior, y están recubiertos al menos parcialmente en la superficie con fosfolípidos. Preferiblemente, la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional varía del 0.5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Una combinación de un tamaño grande de glóbulos lipídicos y un recubrimiento promueve aún más una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más similares a los de los lactantes alimentados con leche humana, en comparación con los glóbulos lipídicos pequeños y sin recubrimiento de fosfolípidos.

[0031] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados a partir de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en el carbono 1 y el carbono 2 de la fracción de glicerol del esqueleto y un grupo fosfato cargado negativamente unido al carbono 3 del glicerol a través de un enlace éster, y opcionalmente un grupo colina (en el caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo serina (en el caso de fosfatidilserina, PS), un grupo etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo inositol (en el caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo glicerol (en el caso de fosfatidilglicerol, PG) unido al grupo fosfato. Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso. Preferiblemente, la presente composición contiene PC, PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC.

[0032] Preferiblemente, la composición nutricional comprende esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada en el grupo 1-hidroxilo de una ceramida. Se clasifican como fosfolípidos y esfingolípidos, pero no se clasifican como glicerofosfolípidos ni como glicosfingolípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.05 al 10 % en peso de esfingomielina con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.1 al 5 % en peso, incluso más preferiblemente del 0.2 al 2 % en peso.

[0033] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente glicosfingolípidos. El término glicosfingolípidos como en la presente invención se refiere particularmente a glicolípidos con una aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina está O-enlazado a un grupo principal cargado, como los esqueletos de etanolamina, serina o colina. El esqueleto también está amido enlazado a un grupo acilo graso. Los glicosfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar unidos en un enlace  $\beta$ -glicosídico en la posición 1-hidroxilo. Preferiblemente, la composición nutricional contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo que consiste en GM3 y GD3.

[0034] Los esfingolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicosfingolípidos. Los fosfolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicerofosfolípidos. Preferiblemente, los fosfolípidos se derivan de los lípidos de la leche. Preferiblemente, la relación en peso de fosfolípidos:glicosfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente de 2:1 a 5:1.

[0035] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.5 al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 3 al 8 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.1 al 10 % en peso de glicosfingolípidos con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.5 al 5 % en peso, incluso más

preferiblemente del 2 al 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.5 al 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 1.0 al 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) con respecto al total de lípidos. En una realización, la composición nutricional para el método o uso de acuerdo con la invención comprende fosfolípidos, en donde los fosfolípidos comprenden glicolípidos y/o se derivan de, o forman parte de, la membrana de glóbulos de grasa de la leche (MFGM), preferiblemente MFGM de leche de vaca.

[0036] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente colesterol. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos el 0.005 % en peso de colesterol con respecto al total de lípidos, más preferiblemente al menos el 0.01 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.02 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol no supera el 10 % en peso con respecto al total de lípidos, más preferiblemente no supera el 5 % en peso, incluso más preferiblemente no supera el 1 % en peso del total de lípidos.

[0037] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente del 0.6 al 25 % en peso de lípidos polares con respecto al total de lípidos, en donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente del 0.6 al 12 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3.0 al 10 % en peso de lípidos polares con respecto al total de lípidos, en donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol.

[0038] Las fuentes preferidas para proporcionar fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol son los lípidos del huevo, la grasa de la leche, la grasa de suero de leche y la grasa de suero de mantequilla, por ejemplo, la grasa de suero beta. Una fuente preferida de fosfolípidos, particularmente PC, es la lecitina de soja y/o la lecitina de girasol. De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende fosfolípidos y glicoesfingolípidos derivados de la leche. Preferiblemente, también el colesterol se obtiene de la leche. Preferiblemente, los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se derivan de la leche. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, derivados de la leche incluyen los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, aislados de los lípidos de la leche, los lípidos de crema, los lípidos del suero de crema, los lípidos del suero de la mantequilla, los lípidos del suero beta, los lípidos de lactosuero, los lípidos de queso y/o los lípidos de suero de leche. El lípido de suero de leche se obtiene típicamente durante la fabricación del suero de leche. El lípido del suero de la mantequilla o el lípido del suero beta se obtiene típicamente durante la fabricación de grasa de leche anhidra a partir de la mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos, los glicoesfingolípidos y/o el colesterol se obtienen de la crema de leche. La composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de la leche de vaca, yegua, oveja, cabra, búfala, caballo y camella. Lo más preferido es usar un extracto lipídico aislado de la leche de vaca. El uso de lípidos polares de la grasa de la leche comprende favorablemente los lípidos polares de las membranas de glóbulos de grasa de la leche, que recuerdan más a la situación en la leche humana. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, derivados de la grasa de la leche promueven ventajosamente una trayectoria de crecimiento más eficaz que los lípidos polares de otras fuentes. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se encuentran en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como un recubrimiento o capa externa. Se encontró que, cuando los lípidos o fosfolípidos polares están presentes en el recubrimiento del glóbulo lipídico, son más efectivos que cuando se mezclan en seco con el producto en polvo, es decir, cuando están presentes como ingredientes. Una forma adecuada de determinar si los lípidos polares están ubicados en la superficie de los glóbulos lipídicos es mediante microscopía láser de barrido. El uso concomitante de lípidos polares en particular fosfolípidos, derivados de la leche de animales domésticos y triglicéridos derivados de lípidos vegetales, permite fabricar glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento más similar a la leche humana, al mismo tiempo proporciona un perfil óptimo de ácidos grasos. Las fuentes disponibles comercialmente adecuadas para los lípidos polares de la leche son polvos BAEF, SM2, SM3 y SM4 de Corman, Salibra de Glanbia y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Arla. Preferiblemente, la fuente de lípidos polares de la leche comprende al menos el 4 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 7 al 75 % en peso, más preferiblemente del 20 al 70 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la relación en peso de fosfolípidos con respecto a proteínas está por encima de 0.10, más preferiblemente por encima de 0.20, incluso más preferiblemente por encima de 0.3. Preferiblemente, al menos el 25 % en peso, más preferiblemente al menos el 40 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso de los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se deriva de los lípidos polares de la leche.

[0039] Los métodos para obtener glóbulos lipídicos de mayor tamaño y/o recubiertos con fosfolípidos se describen en WO 2010/0027258, WO 2010/0027259 y WO 2013/135738.

[0040] Preferiblemente en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos aumentan de tamaño, en comparación con el tamaño en la fórmula para lactantes estándar, y están al menos parcialmente recubiertos con fosfolípidos. Así, en una realización en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos tienen



a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y

b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

5

[0041] Todas las realizaciones preferidas descritas para el tamaño de los glóbulos lipídicos y para el revestimiento con fosfolípidos descritos anteriormente se aplican también a la combinación de ambas características.

#### Fórmula para lactantes y fórmula de continuación

10 [0042] La composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención se selecciona de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación. Esto significa que la composición nutricional actual no es leche humana. Alternativamente, el término "fórmula" significa que se trata de una composición hecha artificialmente o, en otras palabras, que es sintética. Por lo tanto, en una realización, la composición nutricional se selecciona de una fórmula para lactantes artificial y una fórmula de continuación artificial o una fórmula para lactantes sintética y una fórmula de continuación sintética. En el presente contexto, la fórmula para lactantes se refiere a composiciones nutricionales, elaboradas artificialmente, destinadas a lactantes de 0 a aproximadamente 4 a 6 meses de edad y están pensadas como sustituto de la leche humana. Por lo general, las fórmulas para lactantes son adecuadas para ser utilizadas como única fuente de nutrición. Estas fórmulas también se conocen como fórmula de inicio. La fórmula para lactantes que comienza a partir de 4 a 6 meses de vida hasta los 12 meses de vida está pensada para ser alimentación suplementaria para lactantes que comienzan a destetarse con otros alimentos. Estas fórmulas también se conocen como fórmulas de continuación. Las fórmulas para lactantes y de continuación están sujetas a normas estrictas, por ejemplo, la Directiva 2006/141/CE de la Comisión Europea.

25 [0043] 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 5.5 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal, preferiblemente de 1.35 a 4 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.5 a 3 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.25 a 2.5 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.25 a 2.25 g/100 kcal, aún más preferiblemente de 1.25 a 2.1 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, preferiblemente de 8 a 16 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, más preferiblemente de 10 a 15 g de carbohidratos digeribles/100 kcal.

#### *Lípido*

[0044] En el presente documento, LA se refiere al ácido linoleico y/o a una cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere al ácido  $\alpha$ -linolénico y/o a una cadena de acilo (18:3 n3); PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados y/o cadenas de acilo; MUFA se refiere a ácidos grasos monoinsaturados y/o cadenas de acilo; LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere al ácido docosahexaenoico y/o una cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere al ácido eicosapentaenoico y/o a una cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere al ácido araquidónico y/o a una cadena de acilo (20:4 n6); DPA se refiere al ácido docosapentaenoico y/o a una cadena de acilo (22:5 n3). PA se refiere al ácido palmítico y/o las cadenas de acilo (C16:0). Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) se refieren a los ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

45 [0045] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente lípidos vegetales. El lípido que está presente en la composición nutricional en el método o en el uso de acuerdo con la invención comprende preferiblemente PUFA, más preferiblemente LC-PUFA, ya que los LC-PUFA mejoran aún más los patrones de crecimiento y el desarrollo corporal. La composición nutricional comprende preferiblemente del 5 al 35 % en peso de PUFA, más preferiblemente del 10 al 30 % en peso de PUFA, lo más preferible del 15 al 20 % en peso de PUFA, con respecto al total de lípidos. En una realización, el lípido en la composición nutricional para el método o uso de acuerdo con la invención comprende al menos el 10 % en peso de ácido graso poliinsaturado con respecto al total de los ácidos grasos. También se prefiere que la composición nutricional comprenda MUFA, preferiblemente del 10 al 80 % en peso de MUFA, más preferiblemente del 20 al 70 % en peso de MUFA, lo más preferiblemente del 35 al 55 % en peso de MUFA, con respecto al total de lípidos.

55 [0046] Preferiblemente, el LA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludables, pero en una cantidad lo más baja posible para evitar la aparición de desequilibrios en el crecimiento o el desarrollo corporal. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente menos

del 20 % en peso de LA con respecto al total de lípidos, preferiblemente del 5 al 16 % en peso, más preferiblemente del 10 al 14.5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 5 % en peso de LA con respecto al total de lípidos. Por cada 100 kcal, la composición nutricional comprende preferiblemente 350 - 1400 mg LA. Preferiblemente, el ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludable del lactante. La composición nutricional, por lo tanto, comprende preferiblemente al menos el 1.0 % en peso de ALA con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 1.5 % en peso de ALA con respecto al total de lípidos, más preferiblemente al menos el 2.0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 12.5 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 10.0 % en peso, lo más preferible menos del 5.0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende una relación 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.

[0047] Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácidos grasos de cadena con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de ácidos grasos de cadena corta con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente al menos el 0.6 % en peso, menos del 8 % en peso, preferiblemente al menos el 0.9 % en peso, más preferiblemente al menos el 1.2 % en peso, más preferiblemente al menos el 2.0 % en peso. Los ácidos grasos de cadena corta son ácidos grasos con una cadena de acilo de 2 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácido butírico (cadena de acilo de 4 átomos de carbono) con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de ácido butírico con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente al menos el 0.6 % en peso, preferiblemente al menos el 0.9 % en peso, más preferiblemente al menos el 1.2 % en peso. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos el 3% en peso de MCFA con respecto al total de los ácidos grasos, más preferiblemente al menos el 10 % en peso, incluso más preferiblemente el 15 % en peso. La presente composición comprende favorablemente menos del 50 % en peso de MCFA con respecto al total de los ácidos grasos, más preferiblemente menos del 30 % en peso, incluso más preferiblemente menos del 20 % en peso.

[0048] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente LC-PUFA, más preferiblemente n-3 LC-PUFA, ya que los n-3 LC-PUFA promueven una trayectoria de crecimiento beneficiosa. Más preferiblemente, la composición nutricional comprende EPA, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Dado que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de n-3 LC-PUFA en la composición nutricional, más preferiblemente DHA, preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.15 % en peso, preferiblemente al menos el 0.35 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.75 % en peso de n-3 LC-PUFA, más preferiblemente DHA, del contenido total de ácidos grasos. En una realización, la presente composición comprende al menos el 0.15 % en peso de n-3 LC-PUFA con respecto al total de los ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA.

[0049] Puesto que el grupo de los ácidos grasos n-6, especialmente el ácido araquidónico (ARA) y el LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la composición nutricional comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de n-6 LC-PUFA, más preferiblemente ARA, preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 2.0 % en peso, más preferiblemente no excede el 0.75 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 0.5 % en peso con respecto al total de los ácidos grasos. Dado que la presencia de ARA no es necesaria para promover una trayectoria de crecimiento del desarrollo corporal similar a la de los lactantes alimentados con leche humana, ARA también puede estar ausente.

#### Ácido palmítico en la posición sn-2 de los triglicéridos

[0050] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende triglicéridos. Los triglicéridos comprenden una molécula de glicérido a la que se unen, mediante enlaces éster, tres residuos de ácidos grasos, que pueden ser iguales o diferentes, y que generalmente se eligen entre ácidos grasos saturados e insaturados que contienen de 6 a 26 átomos de carbono, incluidos, entre otros, LA, ALA, ácido oleico (C18:1), PA y/o ácido esteárico (C18:0). Dichos triglicéridos de ácidos grasos pueden diferir en los residuos de ácidos grasos que están presentes y/o en la(s) posición(es) respectiva(s) de los residuos de ácidos grasos, p. ej., en las posiciones sn-1, sn-2 y/o sn-3. Preferiblemente, los triglicéridos utilizados en la composición nutricional se eligen de modo que la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos sea del 10 % en peso o más con respecto al total de ácidos grasos presentes en los triglicéridos, preferiblemente más del 15 % en peso. Así, en una realización en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, el lípido comprende triglicéridos que comprenden al menos el

10 % en peso de ácido palmítico con respecto al total de los ácidos grasos, y en el que al menos el 15 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos. Preferiblemente, la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos está por debajo del 30 % en peso, más preferiblemente entre el 16 y el 24 %. Preferiblemente, los triglicéridos usados en la composición nutricional se eligen de tal manera que de los residuos de PA totales presentes en el triglicérido al menos el 15 %, preferiblemente al menos el 20 %, más preferiblemente al menos el 30 %, incluso más preferiblemente al menos el 35 %, y lo más preferiblemente al menos el 40 % está en las posiciones sn-2 o beta del triglicérido.

[0051] Los triglicéridos adecuados para la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Lodens Crokiaan con el nombre Betapol™ y/o pueden prepararse de una manera conocida per se, por ejemplo, como se describe en EP 0 698 078 y/o EP 0 758 846. Otra fuente adecuada es InFat™ de Enzymotec. En el caso de que estos lípidos se obtengan por transesterificación o interesterificación de triglicéridos vegetales, estas fuentes se consideran en el contexto de la presente invención como lípidos vegetales. Preferiblemente, la cantidad de triglicérido con una cantidad incrementada de residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 de una molécula de triglicérido que está comprendida en la fracción lipídica de la composición que se va a administrar según el presente método o uso, está entre el 10 y el 100 % en peso, preferiblemente entre el 20 y el 100 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 80 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 50 y el 80 % en peso.

[0052] Una fuente preferida de triglicéridos que tienen ácido palmítico en la posiciones sn-2 o beta del triglicérido es la grasa animal no humana, más preferiblemente grasa de leche de mamífero no humano, incluso más preferiblemente grasa de leche de vaca. Preferiblemente, la grasa de leche de mamíferos no humanos, en particular la grasa de leche de vaca, se usa preferiblemente en forma de grasa de leche anhidra o aceite de mantequilla. Preferiblemente, la fuente de la grasa de leche se encuentra en una fase grasa homogénea, como aceite de mantequilla o grasa de leche anhidra, y no en forma de emulsión de aceite en agua como la crema, ya que los glóbulos lipídicos de la presente composición nutricional se pueden preparar más fácilmente en fase grasa homogénea. Preferiblemente, la cantidad de grasa de leche está entre el 10 y el 100 % en peso con respecto a los lípidos totales, preferiblemente entre el 10 y el 80 % en peso con respecto al total de los lípidos, más preferiblemente entre el 10 y el 70 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 80 % en peso, más preferiblemente entre el 15 y el 60 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 60 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 50 % en peso con respecto al total de los lípidos. Se observó una mejor promoción de la trayectoria de crecimiento y/o del desarrollo corporal similares a los de los lactantes alimentados con leche humana cuando se aplicó dicho componente lipídico con mayores cantidades de ácido palmítico ubicado en la posición sn-2 de las moléculas de triglicéridos.

### Proteína

[0053] La composición nutricional comprende proteínas, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. La fuente de la proteína debe seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos de contenido de aminoácidos esenciales y se garantice un crecimiento satisfactorio. Por tanto, se prefieren las fuentes de proteína a base de proteínas de leche de vaca tales como suero, caseína y mezclas de las mismas y proteínas a base de soja, patata o guisante. En el caso de que se usen proteínas de suero, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero ácido o suero dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos y puede incluir  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en suero ácido o suero dulce del que se ha eliminado el caseino-glico-macropéptido (CGMP). Preferiblemente, la composición comprende al menos el 3 % en peso de caseína con respecto al peso seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y/o no hidrolizada. Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

### Carbohidratos digeribles

[0054] La composición nutricional comprende carbohidratos digeribles, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. Las fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente en la leche humana. La lactosa tiene de manera favorable un bajo índice glucémico. La composición nutricional comprende preferiblemente lactosa. La composición nutricional comprende preferiblemente carbohidratos digeribles, en donde al menos el 35 % en peso, más preferiblemente al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 90 % en peso, lo más preferible al menos el 95 % en peso de los carbohidratos digeribles es lactosa. Con respecto al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos el 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos el 40 % en peso.

Carbohidratos no digeribles

[0055] En una realización, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60.

5 [0056] Preferiblemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos, inulina y/o galactooligosacáridos, más preferiblemente galactooligosacáridos, más preferiblemente transgalactooligosacáridos. En una realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos o inulina. Los oligosacáridos no digeribles adecuados son, por ejemplo, Vivinal GOS (FrieslandCampina DOMO), Raftilina HP o Raftilosa (Orafti).

10 [0057] Preferiblemente, la composición nutricional comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1.50 g, incluso más preferiblemente de 300 mg a 1 g por 100 ml. Con respecto al peso seco, la composición nutricional comprende preferiblemente el 0.25 % en peso al 20 % en peso, más preferiblemente del 0.5 % en peso al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 1.5 % en peso al 7.5 % en peso.

Aplicación

[0058] En el método o uso de acuerdo con la presente invención, se administra o se usa una composición nutricional 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 o se usa en un lactante nacido a término. Un lactante a término significa un bebé nacido a una edad gestacional de 37 a 42 semanas. Preferiblemente, la composición nutricional se administra o se usa en un lactante sano. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a un lactante de sexo masculino. Aunque el efecto de la composición nutricional de la invención en las trayectorias de crecimiento postnatal y el desarrollo corporal se observó tanto en lactantes de sexo masculino como de sexo femenino, este efecto fue mayor en los lactantes de sexo masculino. 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 inferior a 6 meses, más preferiblemente inferior a 4 meses de edad. De acuerdo con la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Alternativamente, de acuerdo con la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más próximos a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0059] Como alternativa a la "promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana", la presente invención también se refiere a la mejora de la trayectoria de crecimiento o del desarrollo corporal postnatales hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu$ m y que no tiene un recubrimiento de fosfolípidos.

[0060] Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal se seleccionan del grupo que consiste en la trayectoria o el desarrollo del peso corporal, el peso para la estatura y/o el índice de masa corporal (IMC). En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses según los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna.

[0061] Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son los de la circunferencia de la cabeza. En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene una circunferencia de cabeza que es aproximada a circunferencia de cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene una circunferencia de cabeza que es aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna.

[0062] Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son los del grosor del pliegue

cutáneo, preferiblemente los del grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o el grosor del pliegue cutáneo del tríceps. En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un grosor de pliegue cutáneo subescapular o un grosor del pliegue cutáneo del tríceps que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0063] En una realización de acuerdo con la presente invención i) se promueven una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o se evitan una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante o se reduce su riesgo.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0064] En los gráficos de las figuras 1-3, el eje x representa el número de semanas después del nacimiento en la vida de una lactante. El eje Y representa la puntuación z en comparación con el patrón de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes amamantados. Los puntos de datos a las 0, las 17 y las 52 semanas se representan ligeramente desplazados entre sí para que los intervalos de confianza sean visibles.

La figura 1 muestra la media y el intervalo de confianza (IC) del 95 % de la puntuación z de la relación peso-edad, por categoría de edad, grupo ITT.

La figura 2 muestra la media y el IC del 95 % de la puntuación z de la relación IMC-edad, por categoría de edad, grupo ITT.

La figura 3 muestra la media y el IC del 95 % de la puntuación z de la relación peso-estatura, por categoría de edad, grupo ITT.

[0065] En los ejemplos, los datos se recopilan a las 17 semanas y a las 52 semanas de edad. Esto se interpreta como correspondiente a los 4 y a los 12 meses de edad respectivamente. En otras palabras, en el contexto de la presente invención, 4 meses de edad se consideran lo mismo que 17 semanas de edad y 12 meses de edad se consideran lo mismo que 52 semanas de edad.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Fórmula experimental y de control

Dieta 1: nutrición estándar 1

[0066] Una fórmula para lactantes lista para beber, donde por cada 100 ml hay 66 kcal, 1.3 g de proteína (proteína de suero y caseína en una proporción de 6/4 p/p), 7.3 g de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 3.4 g de grasa y 0.8 g de galactooligosacáridos de cadena corta (fuente VivinalGOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (fuente RaftilinHP) en una proporción de 9/1 p/p, y minerales, oligoelementos de vitaminas y otros micronutrientes como se conocen en la técnica y de acuerdo con las directivas para fórmulas para lactantes. La fórmula se presenta en forma de polvo con instrucciones para reconstituir con agua. Aproximadamente 13.6 g de polvo se reconstituyeron en 100 ml de fórmula para lactantes lista para beber.

[0067] Los glóbulos lipídicos tenían un diámetro modal, basado en el volumen, de aproximadamente 5.6  $\mu\text{m}$ , y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con un modo entre 2 y 12  $\mu\text{m}$  estaba por encima de 45.

[0068] El componente graso estaba compuesto principalmente de grasa vegetal (mezcla de aceite de palma, aceite de colza bajo en ácido erúico, aceite de coco, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceite de girasol, una pequeña cantidad de lecitina de soja (0.13 % en peso) y aproximadamente el 1.5 % en peso de una premezcla de LC-PUFA (aceite de pescado y aceite microbiano).

[0069] Los glóbulos lipídicos tenían un diámetro modal, basado en el volumen, de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$ , y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con un modo entre 2 y 12  $\mu\text{m}$  estaba por debajo de 10.

Dieta 2: fórmula experimental para lactantes

[0070] Una fórmula para lactantes similar a la dieta 1, excepto por lo siguiente:

El componente de grasa consistía en aproximadamente el 51 % en peso de grasa vegetal (mezcla de aceite de semilla de colza con bajo contenido de ácido erúico, aceite de coco, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceite de girasol), aproximadamente el 44 % en peso de grasa de leche anhidra bovina, el 1.5 % en peso de aceite con contenido de LC-PUFA (aceite de pescado y aceite microbiano), el 0.13 % en peso de lecitina de soja, aproximadamente el 3.6% en peso de grasa láctea derivada de suero de leche rico en fosfolípidos lácteos o membranas de glóbulos de grasa láctea (los fosfolípidos lácteos son aproximadamente el 1.5 % en peso con respecto al total de lípidos).

[0071] La composición de ácidos grasos es muy similar entre las dietas 1 y 2, en ácidos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y en contenido de AGPI n3 y n6. La cantidad de ácido palmítico era del 18.4 % en peso y del 17.7 % en peso (con respecto al total de los ácidos grasos) para las dietas 1 y 2, respectivamente. Para la dieta 2, aproximadamente el 36 % en peso de los residuos de ácido palmítico estaba en la posición sn2, para la dieta 1 esto era de aproximadamente el 13 % en peso. La cantidad de C4:0 (ácido butírico) era del 0.10 % en peso en la dieta 1 y del 1.39 % en peso en la dieta 2, de C6:0 (ácido caproico) era del 0.24 % en peso en la dieta 1 y del 0.98 % en peso en la dieta 2. Los % en peso son con respecto al total de lípidos en la fórmula para lactantes.

#### Ejemplo 2: protocolo de estudio y población de estudio

[0072] Después de que los padres/tutores legales hayan firmado el consentimiento informado, los lactantes alimentados exclusivamente con fórmula elegibles para la participación fueron aleatorizados para recibir el producto experimental o el producto de control durante un período doble ciego de un máximo de 17 semanas (dependiendo de su edad a la entrada en el estudio). Los lactantes exclusivamente amamantados participaron en el grupo de referencia y tuvieron el mismo programa de visitas y evaluaciones del estudio que los lactantes aleatorizados. En la primera visita, se recopilaron los datos de referencia y de nacimiento, y el producto del estudio y los diarios se proporcionaron a los padres. Se realizaron más visitas de estudio a las 5, 8, 13 y 17 semanas de edad. Durante las visitas, se recopiló información y medidas antropométricas. Durante la visita a las 52 semanas (una extensión opcional del estudio), se recopilaron medidas antropométricas. Participaron 4 países con 17 sitios, y en total se inscribieron 313 sujetos; 6 sitios en los Países Bajos (121 sujetos), 3 sitios en Francia (13 sujetos), 7 sitios en Bélgica (158 sujetos) y 1 sitio en Singapur (21 sujetos). Del total de 313 sujetos inscritos, 223 fueron aleatorizados y 88 se incluyeron en el grupo de referencia alimentado con leche materna, 2 sujetos no pasaron el cribado y, en consecuencia, no fueron aleatorizados.

[0073] El conjunto de datos de todos los sujetos tratados (AST) consistió en todos los sujetos aleatorizados (ASR, n = 223) que recibieron al menos un poco del producto del estudio. Los sujetos (n = 8) con evidencia suficiente de que no consumieron ningún producto del estudio se consideraron no tratados y no se incluyeron en el grupo AST (n = 215).

[0074] El conjunto de datos de ITT estaba formado por todos los sujetos del grupo ASR (ITT = ASR). Los resultados del análisis de ITT reflejan los efectos sobre la población objetivo en una situación clínica real/estiman el efecto (efectividad) de la política de tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron "como aleatorizados".

[0075] El análisis por protocolo (PP) restringe el análisis a los sujetos que cumplen con el protocolo en términos de elegibilidad, intervenciones, instrucciones/restricciones y evaluación de resultados. El conjunto de datos PP constaba de todos los sujetos y/o visitas de los sujetos del conjunto de datos de ITT sin ninguna desviación de protocolo importante. Por lo tanto, el conjunto de datos PP no se limitó a los sujetos que completaron el estudio, y el número de sujetos por visita varía. Los resultados del análisis PP estiman el efecto (eficacia) del tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron "como tratados". Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de sujetos del conjunto de datos PP: edad inicial de referencia (= visita 1) > 35 días, falta el peso de nacimiento o es del percentil < 9.96 o > 90.04 (según las referencias del patrón de crecimiento infantil de la OMS), la circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión está fuera del percentil  $\pm 2.04$  DT (según las referencias del patrón de crecimiento infantil de la OMS), y no tiene ni siquiera una visita válida posterior a la referencia. El consumo del producto del estudio comenzó  $\geq 6$  días después del punto de referencia, habiendo recibido un producto de estudio diferente del de su hermano gemelo, no se consumió ningún producto del estudio, historial médico relevante, es decir, enfermedades/afecciones identificadas por el supervisor médico. Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de distintas visitas del conjunto de datos PP: cualquier visita > 3 días después de la interrupción de la ingesta del producto del estudio, independientemente de si esta fue temporal o no, cualquier visita > 3 días después del inicio de otra alimentación con fórmula, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación sólida. Se excluyeron 49 sujetos aleatorizados además de ciertas visitas.

[0076] Para el grupo de referencia de lactantes no aleatorizados, también se han definido los conjuntos de datos correspondientes a las poblaciones ITT y PP de los lactantes aleatorizados. En correspondencia con el conjunto de datos ITT, se definió un grupo de lactancia materna completa (FBF), no se excluyeron los sujetos alimentados con leche materna. En correspondencia con el conjunto de datos PP, se definió un conjunto de datos de

referencia de lactancia materna de cumplimiento del protocolo (PCBF\*), aplicando las reglas pertinentes definidas para el conjunto de datos PP. Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de sujetos del conjunto de datos PCBF: edad inicial de referencia > 35 días, falta el peso de nacimiento o es del percentil < 9.96 o > 90.04 (según las referencias del patrón de crecimiento infantil de la OMS), la circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión está fuera de  $\pm 2.04$  DT (según las referencias del patrón de crecimiento infantil de la OMS), no tiene ni siquiera una visita válida posterior a la referencia, o un historial médico relevante, es decir, enfermedades/afecciones identificadas por el supervisor médico. Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de distintas visitas del conjunto de datos PCBF: cualquier visita > 3 días después de la interrupción de la lactancia materna, en caso de que la interrupción de la lactancia ocurriera antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 días después del inicio de otra alimentación con fórmula, en el caso de que el inicio de otra alimentación con fórmula ocurriera antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación sólida, en el caso de que el inicio de otra alimentación sólida ocurriera antes de la visita 4. Se excluyeron 11 sujetos amamantados además de ciertas visitas.

[0077] Los sujetos (ya sea aleatorizados o amamantados) que se incluyeron en el conjunto de datos PP/PCBF e incluyeron la visita a las 17 semanas de edad y participaron en la extensión opcional, se incluyeron en el conjunto de datos PP en la visita a las 52 semanas.

[0078] No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención dentro de los diferentes conjuntos de datos (PP, ITT) sobre los factores de estratificación por sexo, edad al inicio del estudio ( $\leq 14$  días / > 14 días), regiones (Europa frente a Asia). No hubo diferencia en la duración del estudio entre los grupos de intervención.

[0079] El análisis de crecimiento (peso e IMC a las 52 semanas) se realizó mediante curvas de crecimiento paramétricas (CCP), corrigiendo por los factores de estratificación descritos anteriormente. Este enfoque asume una función paramétrica del tiempo (es decir, la edad del sujeto) y, por lo tanto, describe el desarrollo de los parámetros de crecimiento (es decir, el peso, el IMC) a lo largo del tiempo mediante una función polinómica de segundo orden. No requiere que los sujetos de estudio se midan en el mismo conjunto de puntos de tiempo. Los parámetros resultantes se comparan para evaluar las diferencias entre las curvas. Se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar la idoneidad del modelo utilizando el modelado lineal general (ANCOVA) y los modelos de media arbitraria, donde el tiempo se modeló como una variable categórica.

[0080] Para el análisis de las puntuaciones z, cada medición antropométrica de los sujetos se normalizó mediante el uso de las referencias de la puntuación z del estándar de la OMS para el crecimiento infantil, que son valores estandarizados en función de la edad y el sexo. Se utilizó una macro SAS (proporcionada por la OMS, <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>) mientras se normalizaban las mediciones antropométricas absolutas de los sujetos, no se realizó ninguna corrección para los factores de estratificación. El análisis de las puntuaciones z se realizó por categoría de edad, seleccionando los datos antropométricos recopilados dentro de una ventana de  $\pm 10$  días alrededor de una visita, teniendo en cuenta la edad real de los sujetos. Las categorías de edad son: nacimiento,  $10 \pm 10$  días al inicio del estudio,  $35 \pm 10$  días en la semana 5,  $56 \pm 10$  días en la semana 8,  $91 \pm 10$  días en la semana 13,  $119 \pm 10$  días en la semana 17 y  $365 \pm 10$  días a las 52 semanas.

[0081] Para concluir la equivalencia del aumento de peso desde la visita inicial (aleatorización) hasta la edad de 17 semanas en los lactantes que reciben el producto experimental en comparación con los lactantes que reciben el producto de control, los intervalos de confianza bilaterales del 90 % para las diferencias en el aumento de peso promedio deben quedar completamente entre los márgenes  $-0.5$  DT y  $+0.5$  DT, con un mínimo de 3 g/d y un máximo de 5 g/d. El análisis de equivalencia se realizó utilizando curvas de crecimiento paramétricas, corrigiendo por los factores de estratificación descritos anteriormente. Este enfoque asume una función paramétrica del tiempo (es decir, la edad del sujeto) y, por lo tanto, describe el desarrollo de los parámetros de crecimiento (es decir, el peso) a lo largo del tiempo mediante una función polinómica de segundo orden. No requiere que los sujetos de estudio se midan en el mismo conjunto de puntos de tiempo. Los parámetros resultantes se comparan para evaluar las diferencias entre las curvas. Se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar la idoneidad del modelo utilizando el modelado lineal general (ANCOVA) y los modelos de media arbitraria, donde el tiempo se modeló como una variable categórica.

### Ejemplo 3: Resultados de trayectorias de crecimiento y desarrollo corporal

#### *Peso*

[0082] Se demostró que la mediana del peso (kg) de niños y niñas (incluidos en los tres grupos de estudio) estaba claramente dentro de la puntuación z de  $-1$  y  $+1$  de las puntuaciones z de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para los conjuntos de datos ITT y PP (datos no mostrados).

[0083] El aumento de peso por día en el grupo experimental fue equivalente en comparación con el grupo de referencia alimentado con leche materna (análisis post hoc) desde la visita inicial hasta las 17 semanas de edad

en los conjuntos de datos tanto PP como ITT, usando un margen de equivalencia de  $\pm 3$  g/día. Se demostró la equivalencia del aumento de peso por día para la fórmula experimental en comparación con el grupo de fórmula estándar (población PP e ITT), incluso cuando solo se seleccionaron lactantes inscritos antes de los 14 días de edad.

[0084] Las puntuaciones  $z$  promedio de la relación peso-edad por visita y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 % mostraron que el crecimiento en peso del grupo de referencia amamantado no era diferente de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Entre el inicio y las 13 semanas de edad, el grupo de control y el grupo experimental mostraron una puntuación  $z$  de la relación peso-edad más baja que los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes amamantados. Para el grupo ITT, las puntuaciones  $z$  del grupo experimental se aproximaron más a las del grupo alimentado con leche materna, pero no se sugirió ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (datos no mostrados). A las 17 semanas de edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental o el de control y los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Por el contrario, a las 52 semanas de edad, el grupo de control mostró una puntuación  $z$  de la relación peso-edad significativamente mayor en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. El grupo experimental fue a las 52 semanas en particular más similar al grupo de referencia amamantado según lo indicado por el IC superpuesto y para ambos grupos no hubo nada que sugiriera una diferencia con respecto a los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 1 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT por categoría de edad (al nacer, a las 17 y a las 52 semanas de edad). El conjunto de datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados).

[0085] Curiosamente, aunque los efectos estuvieron presentes tanto para niñas como para niños, el mayor efecto se observó para los niños, tanto para el grupo PP como para el ITT (datos no mostrados).

[0086] A las 52 semanas de edad, la diferencia de peso entre los grupos de estudio se comparó mediante un análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta las 52 semanas) y corrigiendo por factores de estratificación. Los resultados (en gramos, para el periodo en conjunto), como se muestra en la tabla 1, revelan que tanto para los conjuntos de datos ITT como para los PP, el grupo que recibió la fórmula de control tiene un peso mayor, pero no un peso significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo que recibió la fórmula experimental. Sin embargo, la comparación del grupo de control con el grupo de referencia amamantado revela un peso mayor estadísticamente significativo en el grupo de control para los conjuntos de datos ITT y PP, respectivamente (estimación de la diferencia de peso de control frente a amamantados 551.09 g ( $p = 0.0009$ ) para ITT y 593.03 g ( $p = 0.0009$ ) para PP). La comparación del grupo experimental con el grupo de referencia de lactancia materna mostró mayor peso en el grupo experimental, lo cual no fue estadísticamente diferente para el conjunto de datos PP (estimación de la diferencia de peso 254.89 g ( $p = 0.1027$ )). En comparación con el grupo de control, el grupo experimental estaba más próximo al grupo amamantado.

Tabla 1: Diferencias de peso (gramos) a las 52 semanas entre los grupos de estudio según el análisis de CCP.

		Grupo ITT	Grupo PP
		estimaciones de la diferencia de peso (gramos) a las 52 semanas (valor $p$ )	estimaciones de la diferencia de peso (gramos) a las 52 semanas (valor $p$ )
Experimental vs control		-190.11 (0.2524)	-350.50 (0.0580)
Experimental vs amamantado		357.53 (0.0254)	254.89 (0.1027)
Control vs amamantado		551.09 (0.0009)	593.03 (0.0009)
Análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta las 52 semanas) y corrigiendo por factores de estratificación.			

#### IMC

[0087] La mediana del IMC para niños y niñas incluidos en los tres grupos de estudio estaba claramente dentro de la puntuación  $z$  de  $-1$  y  $+1$  de las puntuaciones  $z$  de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para los conjuntos de datos ITT y PP (datos no mostrados).

[0088] Las puntuaciones  $z$  promedio de la relación IMC-edad por visita y los correspondientes intervalos de confianza del 95 % mostraron que el crecimiento en IMC del grupo de referencia amamantado no era diferente



de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Para el grupo de ITT a las 17 semanas de edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de control y los patrones de crecimiento infantil de la OMS, mientras que la puntuación z del IMC del grupo experimental fue menor y significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Por el contrario, a las 52 semanas de edad, el grupo de control mostró una puntuación z de la relación IMC-edad significativamente mayor en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. El grupo experimental, por otro lado, fue más similar al grupo de referencia amamantado según lo indicado por el IC superpuesto y para ambos grupos no hubo una diferencia significativa con respecto a los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 2 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT. El conjunto de datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados). Curiosamente, aunque los efectos estuvieron presentes tanto para niñas como para niños, el mayor efecto se observó para los niños, tanto para el grupo PP como para el ITT (datos no mostrados).

[0089] A las 52 semanas de edad, la diferencia de peso entre los grupos de estudio se comparó mediante un análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta los 12 meses) y corrigiendo por factores de estratificación. Los resultados que se muestran en la tabla 2 revelan que, para los conjuntos de datos de ITT y PP, el grupo que recibió la fórmula de control tuvo el IMC más alto, que fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo que recibió la fórmula experimental y en comparación con el grupo de referencia amamantado. La comparación del grupo experimental con el grupo de referencia de lactancia materna mostró un IMC más alto, pero no significativamente diferente desde el punto de vista estadístico, en el grupo experimental, ni para el conjunto de datos de ITT ni para el PP.

Tabla 2: Diferencias en el IMC (kg/m<sup>2</sup>) a las 52 semanas entre los grupos de estudio según el análisis de PGC

		Estimaciones del grupo ITT de la diferencia en IMC a las 52 semanas (valor p)	Estimaciones del grupo PP de la diferencia en IMC a las 52 semanas (valor p)
Experimental control	vs	-0.80 (0.0006)	-0.89 (0.0014)
Experimental amamantado	vs	0.41 (0.0682)	0.42 (0.0727)
Control amamantado	vs	1.22 (<.0001)	1.30 (<.0001)
Análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta los 12 meses) y corrigiendo por factores de estratificación			

#### *Relación peso-estatura*

[0090] La mediana de la relación peso-estatura para niños y niñas (incluidos en los tres grupos de estudio) estaba claramente dentro de la puntuación z de -1 y +1 de las puntuaciones z de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para los conjuntos de datos ITT y PP (datos no mostrados).

[0091] En consonancia con las puntuaciones z de la relación IMC-edad, ninguno de los grupos de estudio reveló una puntuación z de la relación peso-estatura al nacer que fuera significativamente diferente de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Las puntuaciones z promedio de la relación peso-estatura del grupo experimental eran ligeramente más bajas y significativamente diferentes de los patrones de crecimiento infantil de la OMS a las 17 semanas de edad.

[0092] A las 52 semanas de edad, ya no hubo diferencias entre el grupo experimental y los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Por el contrario, las puntuaciones z promedio de la relación peso-estatura del grupo de control a las 52 semanas de edad fueron mayores y significativamente diferentes de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 3 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT. El conjunto de datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados).

[0093] Curiosamente, aunque los efectos estuvieron presentes tanto para niñas como para niños, el mayor efecto se observó para los niños, tanto para el grupo PP como para el ITT (datos no mostrados).

[0094] Cabe señalar que la diferencia entre la fórmula de control y el grupo de referencia amamantado está en consonancia con las observaciones que se encuentran en la literatura científica cuando se comparan los lactantes alimentados con leche materna y los lactantes alimentados con fórmula (Dewey et al., 1993, Am J Clin Nutr 57: 140-145). Todos los valores medios (para el peso, el IMC, la relación peso-estatura, la circunferencia de la cabeza y los pliegues de la piel) están claramente dentro del rango de los lactantes normales y sanos que no tienen riesgo de obesidad.

*Grosor de los pliegues cutáneos y circunferencia de la cabeza*

[0095] El grosor de los pliegues cutáneos es una medida no invasiva de la grasa corporal en lactantes y es un indicador del desarrollo corporal. A las 52 semanas se determinaron los pliegues cutáneos de bíceps, tríceps, suprailíacos y subescapulares, así como la suma de estos pliegues cutáneos. Los pliegues cutáneos del grupo de referencia alimentado con leche materna (ITT) fueron menores en el caso de pliegues cutáneos de los bíceps, tríceps, suprailíacos y la suma de los pliegues, y fueron mayores para el pliegue subescapular en comparación con el grupo control. En todos los casos, los pliegues cutáneos del grupo experimental fueron intermedios y más cercanos al grupo de referencia alimentado con leche materna que al grupo control. La puntuación z de pliegues cutáneos de tríceps y subescapular del grupo de referencia de lactancia materna fue la más próxima al patrón de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes alimentados con leche humana, y también todos los pliegues cutáneos en el grupo experimental estaban más cerca del patrón de crecimiento infantil de la OMS que el grupo de control.

[0096] Asimismo, la puntuación z de la relación de la circunferencia de la cabeza con la edad del grupo experimental (ITT) fue muy similar a la del grupo de referencia alimentado con leche materna, y similar al patrón de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. La puntuación z del grupo de control (ITT), por otro lado, fue mayor a los 12 meses de edad que la de los otros dos grupos y fue significativamente más alta que el patrón de crecimiento infantil de la OMS.

[0097] Estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana y/o en la promoción de una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que estén más próximos a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS de lactantes alimentados con leche humana. Además, estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la mejora de la trayectoria de crecimiento o del desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, en particular cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos. Además, estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal desequilibrados en un lactante.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar a un lactante una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
- 10 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.
- 15 2. Método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que se acercan más a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
- 20 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.
- 25 3. Método no terapéutico para mejorar la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal postnatales en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  y que no tiene un recubrimiento de fosfolípidos, que comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
- 30 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.
- 35 4. Método no terapéutico para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante. Dicho método comprende administrar una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación, que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
- 40 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o que tenga un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos el 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.
- 45 5. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante.
6. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal se seleccionan del grupo que consiste en la trayectoria o el desarrollo del peso corporal, el peso para la estatura y/o el índice de masa corporal (IMC).

7. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que a los 12 meses el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana.
- 5 8. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses según los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.
- 10 9. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria o el desarrollo de la circunferencia de la cabeza.
10. Método no terapéutico según la reivindicación 9, en el que a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana.
- 15 11. Método no terapéutico según la reivindicación 9 o 10, en el que a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.
- 20 12. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria o el desarrollo para el grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente el grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o el grosor del pliegue cutáneo del tríceps.
- 25 13. Método no terapéutico según la reivindicación 12, en el que a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps, aproximado al grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana.
- 30 14. Método no terapéutico según la reivindicación 12 o 13, en el que a los 12 meses, el lactante tiene un grosor de pliegue cutáneo subescapular o un grosor del pliegue cutáneo del tríceps aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.
- 35 15. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los glóbulos lipídicos tienen
- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0  $\mu\text{m}$  y/o un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.
- 40 16. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la composición nutricional, el lípido comprende triglicéridos que comprenden al menos el 10 % en peso de ácido palmítico con respecto al total de los ácidos grasos, y en el que al menos el 15 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos.
- 45 17. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición nutricional comprende al menos un 0.5 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos.
18. Método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fórmula es un polvo, adecuado para reconstituir con agua con el fin de proporcionar una fórmula lista para beber.
- 50





