

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 192**

51 Int. Cl.:

A23D 7/01 (2006.01)
A23D 9/05 (2006.01)
A23J 7/00 (2006.01)
A23L 33/00 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011** **E 17201407 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024** **EP 3332649**

54 Título: **Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual con una nutrición infantil**

30 Prioridad:

17.03.2010 WO PCT/NL2010/050142

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.12.2024

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;
SCHIPPER, ANNIEK LIDEWIJ y
SPEELMANS, GELSKE**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 992 192 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

Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual con una nutrición infantil

5 CAMPO DE LA INVENCION:

[0001] La presente invención se refiere a la nutrición que comprende glóbulos lipídicos especiales, en particular a la nutrición infantil, para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual en etapas posteriores de la vida.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La lactancia materna es el método preferido de alimentación de los bebés. Sin embargo, hay circunstancias que hacen que la lactancia materna sea imposible o menos deseable. En esos casos, las fórmulas infantiles son una buena alternativa. La composición de las fórmulas infantiles modernas está adaptada de tal manera que satisface muchas de las necesidades nutricionales especiales del bebé en rápido crecimiento y desarrollo.

[0003] Aun así parece que se pueden realizar mejoras en la constitución de las fórmulas lácteas infantiles. La nutrición temprana administrada durante el periodo específico de la infancia, cuando se produce un rápido crecimiento y desarrollo del cuerpo, tiene un efecto de impresión o programación y, por lo tanto, tiene consecuencias metabólicas a largo plazo. Los bebés amamantados tienen menos probabilidades de volverse obesos en el futuro. Los bebés amamantados obtienen mejores puntuaciones en las pruebas visuales y de desarrollo que los bebés alimentados con fórmula y tienen un mejor desarrollo neurológico en comparación con los bebés alimentados con fórmula. También se han informado de vínculos a largo plazo entre la alimentación con leche materna y la capacidad cognitiva o el estado neurológico en etapas posteriores de la vida.

[0004] Esta diferencia en el desarrollo neurológico entre bebés alimentados con leche materna y con biberón se ha atribuido principalmente a la presencia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), como ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) en la leche materna. Por lo tanto, la mayoría de las fórmulas lácteas infantiles actuales también comprenden dichos AGPI-CL. También se ha descubierto que dichos AGPI-CL se incorporan mejor a las membranas cuando están presentes en la dieta en forma de fosfolípidos en lugar de triglicéridos.

[0005] El documento WO 2008/005033 divulga una fórmula infantil que comprende grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, incluidos gangliósidos, fosfolípidos, ácido siálico (unido a lípidos), ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico para el desarrollo cerebral temprano, como, por ejemplo, para acelerar la migración neuronal.

[0006] El documento WO 2005/051091 divulga una mezcla específica de glicerofosfolípidos en combinación con esfingomielina y/o colesterol, cuya mezcla se asemeja a la leche materna y está presente como un glóbulo de grasa para su uso en la fabricación de fórmulas infantiles. Se afirma que la mezcla es beneficiosa para el desarrollo de las funciones cognitivas y visuales del feto, los bebés y los niños.

[0007] El documento WO 2009/057121 divulga un método para mejorar, promover o mantener el desarrollo del cerebro y la retina en un bebé que comprende administrar una composición que comprende al menos un triglicérido, al menos un fosfolípido y al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (AGPI-CL); donde al menos aproximadamente el 1 % de los AGPI-CL en la composición está conjugado con dicho al menos un fosfolípido.

[0008] El documento WO 2009/051502 divulga el uso de uno o más lípidos complejos que incluyen gangliósidos para lograr beneficios para la salud particulares que incluyen mantener o aumentar el desarrollo cognitivo o mantener o aumentar el crecimiento en un feto, bebé o niño.

[0009] El documento US 2008-292724 divulga que tras la administración de una composición que comprende: a) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA); b) una fracción proteica que comprende material proteico de origen no humano que aporta al menos cisteína y/o taurina; y c) una fracción mineral que comprende al menos uno de manganeso y molibdeno, mejora la salud de estas personas. Mejora la función de membrana de las células, lo que permite un tratamiento eficaz de trastornos, entre ellos la disfunción cognitiva y otras enfermedades del sistema nervioso, las neuropatías.

[0010] El documento WO 2009/138680 divulga que la presencia de al menos un 30 % de grasa láctea junto con un aceite vegetal en la nutrición infantil se puede usar, entre otras cosas, para aumentar la acumulación de DHA en las membranas cerebrales y mejorar el desarrollo del cerebro y la función cognitiva. Opcionalmente están presentes fosfolípidos de la leche.

[0011] El documento WO 2008/081934 divulga un agente para facilitar el desarrollo del cerebro en un bebé, que comprende una cantidad eficaz de un fosfolípido derivado de la leche o una esfingomielina.

[0012] El documento WO 2007/073193 divulga que en la IMF (fórmula láctea infantil, por sus siglas en inglés) con niveles bajos de AGPI n-6, necesarios para prevenir la obesidad en etapas posteriores de la vida, la incorporación de la pequeña cantidad de AGPI(-CL) n-6 en las membranas celulares neurológicas es más eficiente al proporcionar componentes lipídicos de la membrana, tales como colesterol, fosfolípidos y/o esfingolípidos.

[0013] Benoit *et al.*, 2010, *Food Chem*, 120:684-691, divulgan que la PC es un portador eficiente para la acumulación de DHA en membranas y que, a este respecto, también se puede comprobar la estructuración específica de la mayoría de las PL en la leche humana, en la membrana del glóbulo de grasa de leche nativa, que no se puede copiar en la fórmula infantil, puede tener importancia funcional para el bebé.

[0014] Vickers *et al.*, 2009, *Nutr. Res.*, 29 :426-435 divulgan que niveles elevados de lípidos complejos derivados de la leche mejoraron los parámetros relacionados con la cognición. La cantidad de fosfolípidos basada en la ingesta total de grasas superó el 6 % en peso, los fosfolípidos se administraron por separado mediante sonda nasogástrica y también se complementó con docosahexaenoico al suplemento lipídico complejo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0015] Usando modelos animales de roedores, los inventores descubrieron que incluso después de un largo periodo durante el cual todos los animales consumían la misma dieta de estilo occidental, los efectos de una dieta temprana anterior administrada durante la infancia todavía estaban presentes con respecto al perfil de ácidos grasos de las membranas cerebrales. Dado que la acumulación de ácidos grasos en el cerebro y la renovación en el cerebro es un proceso continuo a lo largo de la vida, fue inesperado que se observaran efectos tan tempranos a largo plazo en las dietas. Sin embargo, el descubrimiento más sorprendente fue que este efecto se observó con dietas infantiles con una composición de grasa similar, que difiere solamente en la arquitectura de los glóbulos lipídicos en la dieta. Se observaron efectos a largo plazo en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral con respecto a la presencia y ubicación de los fosfolípidos y el tamaño de los glóbulos lipídicos. Los fosfolípidos fueron más eficaces cuando se ubicaron en el recubrimiento, es decir, la capa exterior, del glóbulo lipídico, en vez de estar presentes como un ingrediente libre. Los mejores resultados se obtuvieron con una dieta temprana que comprendía grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos, lo que dio como resultado un mayor porcentaje a largo plazo de AGPI y AGPI-CL en membranas cerebrales, en particular DHA, lo que indica una mayor fluidez de la membrana. Preferiblemente, los glóbulos lipídicos deben estar rodeados por un recubrimiento que comprenda fosfolípidos y aumentar su tamaño para ver un efecto mejorado a largo plazo sobre la composición de ácidos grasos del cerebro en comparación con los glóbulos lipídicos presentes en la IMF estándar.

[0016] Este efecto se encontró consistentemente en varios experimentos independientes. En otros experimentos con animales se observó un efecto directo del tamaño y el recubrimiento de los glóbulos lipídicos en los ácidos grasos de la membrana cerebral, incluso después de 5 días de alimentación en un animal joven. Se sabe que el aumento de la fluidez de la membrana, el contenido de AGPI-CL y la proporción de AGPI n-3/n-6 en las membranas cerebrales están correlacionados con la mejora del rendimiento conductual. Por lo tanto, la presente invención se puede usar para mejorar el rendimiento conductual.

[0017] Por lo tanto, la presente invención hace referencia a la nutrición, en particular la nutrición infantil, que comprende lípidos en forma de glóbulos lipídicos, recubiertos con lípidos polares, incluidos los fosfolípidos, y que son de gran tamaño, para su uso en un método no terapéutico para mejorar el rendimiento conductual en el sujeto humano en un momento posterior de su vida cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad superior a 5 años.

[0018] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0019] En aras de la claridad, se observa que la presente invención se define en términos de ingredientes específicos, de ahí los lípidos vegetales y fosfolípidos y lípidos polares y, por la forma en que se ensamblan estos ingredientes, por lo tanto, como glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos o lípidos polares de cierto tamaño. De ahí que los ingredientes y la forma en que se ensamblan se superpongan.

[0020] A lo largo de la descripción, dondequiera que se utilice la frase "la presente composición", debe entenderse que se refiere a la composición que se utiliza en el método no terapéutico según la presente invención.

Componente lipídico

[0021] La presente composición comprende lípidos. El lípido proporciona preferiblemente del 30 al 60 % de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente, la presente composición comprende lípidos que proporcionan del 35 al 55 % de las calorías totales, aún más preferiblemente la presente composición comprende lípidos que comprenden del 40 al 50 % de las calorías totales. Cuando se encuentra en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para el consumo, la composición preferiblemente comprende de 2,1 a 6,5 g de lípidos por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. En base al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente del 10 al 50 % en peso, más preferiblemente del 12,5 al 40 % en peso de lípidos, aún más preferiblemente del 19 al 30 % en peso de lípidos.

[0022] Los lípidos incluyen lípidos polares (tales como fosfolípidos, glicolípidos, esfingomielina, y colesterol), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y ácidos grasos libres. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 75 % en peso, más preferiblemente al menos un 85 % en peso de triglicéridos en base a los lípidos totales.

[0023] El lípido de la presente invención comprende lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales permite ventajosamente un perfil óptimo de ácidos grasos, rico en ácidos grasos (poli)insaturados y/o que recuerda más a la grasa de la leche humana. El uso exclusivo de lípidos de la leche de la vaca o de otros mamíferos domésticos no proporciona un perfil óptimo de ácidos grasos. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos uno, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de lino (aceite de linaza), aceite de semilla de colza (como aceite de colza, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espinillo amarillo, aceite de cáñamo, aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto oleico, aceite de oliva, aceite de semilla de grosella negra, aceite de echium, aceite de coco, aceite de palma y aceite de palmiste.

[0024] Preferiblemente, la presente composición comprende al menos uno, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza, aceite de canola, aceite de coco, aceites de girasol y aceite de girasol alto oleico. Los lípidos vegetales disponibles comercialmente se ofrecen normalmente en forma de fase oleosa continua. Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para el consumo, la composición comprende preferiblemente de 2,1 a 6,5 g de lípidos vegetales por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. En base al peso seco, la presente composición comprende del 10 al 50 % en peso, más preferiblemente del 12,5 al 40 % en peso de lípidos vegetales, aún más preferiblemente del 19 al 30 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende del 50 al 100 % en peso de lípidos vegetales en base a los lípidos totales, más preferiblemente del 70 al 100 % en peso, aún más preferiblemente del 75 al 97 % en peso. Por lo tanto, se observa que la presente composición también puede comprender lípidos no vegetales. Los lípidos no vegetales adecuados y preferidos se especifican más posteriormente.

Lípidos polares

[0025] La presente invención comprende lípidos polares. Los lípidos polares son de naturaleza anfipática e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y/o colesterol. La composición comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomielina). Los lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol. Según la presente invención, los lípidos polares están presentes como un recubrimiento del glóbulo lipídico. Por "recubrimiento" se entiende que la capa superficial exterior del glóbulo lipídico comprende lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se descubrió que la presencia de lípidos polares como un recubrimiento o una capa exterior del glóbulo lipídico en la dieta administrada a una edad temprana da como resultado ventajosamente una mayor incorporación de AGPI(-CL) en membranas de las células cerebrales en etapas posteriores de la vida.

[0026] La presente composición 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 del esqueleto de glicerol y un grupo fosfato cargado negativamente unido al carbono 3 de glicerol mediante 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 acilo graso. Preferiblemente, la presente composición, contiene PS PC, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC.

[0027] La presente composición comprende preferiblemente fosfoesfingolípidos, preferiblemente esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada en el grupo 1-hidroxilo de una ceramida. Se clasifican como fosfolípidos y como esfingolípidos, pero no se clasifican como un glicerofosfolípido ni como un glicoesfingolípidos.

[0028] La presente composición comprende glicosfingolípidos. El término glicosfingolípidos, como en la presente invención, se refiere particularmente a glicolípidos con un aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina está unido en forma de O a un grupo principal cargado, como el esqueleto de etanolamina, serina o colina. El esqueleto también es una amida unida a un grupo acilo graso. Los glicosfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar unidos en un enlace β -glicosídico en la posición 1 de hidroxilo. Preferiblemente, la presente composición contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo que consiste en GM3 y GD3.

[0029] Los esfingolípidos se definen en la presente invención definida 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 lípidos de la leche. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos : glicosfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente de 2:1 a 5:1.

[0030] La presente composición comprende del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos en base a los lípidos totales, más preferiblemente del 0,5 al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 1 al 5 % en peso, aún más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 2 al 5 % en peso, aún más preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso e incluso más preferiblemente del 1 al 3 % en peso de fosfolípidos en base a los lípidos totales. Preferiblemente, la presente composición comprende del 0,1 al 10 % en peso de glicosfingolípidos en base a los lípidos totales, más preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso, aún más preferiblemente del 2 al 4 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende del 0,5 al 10 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos) en base a los lípidos totales, más preferiblemente del 1,0 al 10 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente del 0,5 al 6 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente del 0,5 al 3,5 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente del 1,0 al 6 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente del 1,0 al 3,5 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos) en base a los lípidos totales.

[0031] La presente composición comprende colesterol. La presente composición comprende preferiblemente al menos un 0,005 % en peso de colesterol en base a los lípidos totales, más preferiblemente al menos un 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 0,1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso en base a los lípidos totales, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1 % en peso de los lípidos totales.

[0032] La presente composición comprende del 0,6 al 25 % en peso de lípidos polares en base a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicosfingolípidos y colesterol, más preferiblemente del 0,6 al 12 % en peso, más preferiblemente del 0,6 al 6 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3,0 al 10 % en peso de lípidos polares en base a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicosfingolípidos y colesterol.

[0033] Las fuentes preferidas para proporcionar los fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o colesterol son lípidos de huevo, grasa láctea, grasa de suero de mantequilla y grasa sérica de mantequilla (como la grasa sérica beta). Una fuente preferida para fosfolípidos, particularmente PC, es la lecitina de soja y/o la lecitina de girasol. La presente composición comprende preferiblemente fosfolípidos derivados de la leche. Preferiblemente, la presente composición comprende fosfolípidos y glicosfingolípidos derivados de la leche. Preferiblemente también el colesterol se obtiene de la leche. Preferiblemente, los lípidos polares se derivan de la leche. Los lípidos polares derivados de la leche incluyen los lípidos polares aislados de lípidos de la leche, lípidos de la crema, lípidos séricos de mantequilla (lípidos séricos beta), lípidos de lactosuero, lípidos del queso y/o lípidos del suero de mantequilla. El lípido del suero de mantequilla se obtiene normalmente durante la fabricación de suero de mantequilla. El lípido sérico de mantequilla o el lípido sérico beta se obtiene normalmente durante la fabricación de grasa láctea anhidra a partir de mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o el colesterol se obtienen a partir de la crema de leche. La composición comprende preferiblemente fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o colesterol de leche de vacas, yeguas, ovejas, cabras, búfalos, caballos y camellos. Lo más preferido es usar un extracto lipídico aislado de la leche de vaca. El uso de lípidos polares de la grasa láctea comprende ventajosamente los lípidos polares de las membranas de los glóbulos de la grasa láctea, que se asemejan más a la situación en la leche humana. Los lípidos polares derivados de la leche grasa mejoran ventajosamente la composición de ácidos grasos del cerebro en mayor medida que los lípidos polares de otras fuentes. Los lípidos polares se encuentran en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como recubrimiento o capa exterior. Una forma adecuada de determinar si los lípidos polares se encuentran en la superficie de los glóbulos lipídicos es la microscopía de barrido láser, como se muestra en el ejemplo 1. Por lo tanto, el uso concomitante de lípidos polares derivados de la leche y triglicéridos de animales domésticos derivados de lípidos vegetales permite producir glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento similar más a la leche humana, mientras que al mismo tiempo proporciona un perfil de ácidos grasos óptimo. Las fuentes disponibles comercialmente adecuadas para lípidos polares de la leche son BAEF, SM2, SM3 y SM4 en polvo de Corman, Salibra de Glandbia y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Aria. Preferiblemente, la fuente de lípidos polares de la leche comprende al menos un 4 % en peso de fosfolípidos en base a los lípidos totales, más

preferiblemente del 7 al 75 % en peso, de la manera más preferible, del 20 al 70 % en peso de fosfolípidos en base a los lípidos totales. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos a proteínas es superior a 0,10, más preferiblemente superior a 0,20, incluso más preferiblemente superior a 0,3. Preferiblemente, al menos el 25 % en peso, más preferiblemente al menos el 40 % en peso, de la manera más preferible, al menos el 75 % en peso de los lípidos polares se deriva de los lípidos polares de la leche.

Composición de ácidos grasos

[0034] En el presente documento, LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena acilo (18:2 n-6); ALA se refiere a ácido α -linolénico y/o cadena acilo (18:3 n-3); AGPI-CL se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico y/o cadena acilo (22:6, n-3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico y/o cadena acilo (20:5 n-3); ARA se refiere a ácido araquidónico y/o cadena acilo (20:4 n-6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico y/o cadena acilo (22:5 n-3). Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

[0035] El LA está presente preferiblemente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables, pero en una cantidad lo más baja posible en vista de una proporción de n-6/n-3 alta no deseada. Por lo tanto, la composición comprende preferiblemente menos del 15 % en peso de LA en base a los ácidos grasos totales, preferiblemente entre el 5 y el 14,5 % en peso, más preferiblemente entre el 6 y el 10 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende más del 5 % en peso de LA en base a los ácidos grasos. Preferiblemente, ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables del bebé. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 1,0 % en peso de ALA en base a los ácidos grasos totales. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 1,5 % en peso de ALA en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos un 2,0 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende menos del 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 5,0 % en peso en base a los ácidos grasos totales. La proporción en peso de LA/ALA debería estar bien equilibrada asegurando un crecimiento y desarrollo normales. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 15, más preferiblemente entre 2 y 7, más preferiblemente entre 4 y 7, más preferiblemente entre 3 y 6, aún más preferiblemente entre 4 y 5,5, aún más preferiblemente entre 4 y 5.

[0036] La presente composición comprende preferiblemente al menos un 3 % en peso de AGCM en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos un 10 % en peso, aún más preferiblemente un 15 % en peso. La presente composición comprende ventajosamente menos del 50 % en peso de AGCM en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente menos del 40 % en peso, aún más preferiblemente menos del 25 % en peso.

[0037] La presente composición comprende AGPI-CL n-3, ya que la incorporación eficiente de AGPI-CL n-3 en las membranas cerebrales mejoran la fluidez de las mismas. La presente composición comprende DHA y opcionalmente EPA y/o DPA. Dado que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de AGPI-CL n-3 en la presente composición preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos, preferiblemente no excede el 10 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos un 0,2 % en peso, preferiblemente al menos un 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,75 % en peso, AGPI-CL n-3 del contenido total de ácidos grasos. La presente composición comprende DHA en una cantidad del 0,1 al 0,6 % en peso en base al contenido total de ácidos grasos.

[0038] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente ácido araquidónico (ARA) y LA, como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de AGPI-CL n-6 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, aún más preferiblemente no excede el 0,5 % en peso, en base a los ácidos grasos totales. Sin embargo, dado que según la presente invención se mejora la incorporación en las membranas cerebrales, todavía se puede obtener un efecto ventajoso sobre la fluidez de la membrana cerebral. Dado que ARA se importante en los bebés para las membranas funcionales óptimas, especialmente las membranas de los tejidos cerebrales, la cantidad de AGPI-CL n-6 es preferiblemente al menos un 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,1 % en peso en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos un 0,2 % en peso. La presencia de ARA se ventajosa en una composición baja en LA, ya que remedia la deficiencia de LA. La presencia de ARA, preferiblemente en cantidades bajas, es beneficiosa en la nutrición que se va a administrar a bebés que tienen menos de 6 meses de edad, ya que para estos bebés las fórmulas infantiles son generalmente la única fuente de nutrición. En una forma de realización, la presente composición comprende preferiblemente ARA en una cantidad del 0,1 al 0,6 % en peso en base al contenido total de ácidos grasos.

[0039] Preferiblemente, además del lípido vegetal, está presente un lípido seleccionado de entre aceite de pescado (preferiblemente aceite de atún) y aceite unicelular (como aceite de algas, microbiano y aceite de hongos). Estas fuentes de aceite son adecuadas como fuentes de AGPI-CL. Preferiblemente, como fuente de AGPI-CL n-3 se utiliza aceite unicelular, que incluye aceite de algas y aceite microbiano, ya que estas fuentes de aceite tienen una proporción ventajosa de EPA/DHA. Más preferiblemente, se usa aceite de pescado (aún más preferiblemente aceite de atún) como fuente de AGPI-CL n-3, ya que el aceite de pescado tiene una mayor concentración EPA. Por lo tanto, en una forma de realización, la presente composición comprende, además, al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite marino, aceite de algas, aceite de hongos y aceite microbiano.

Proceso para obtener glóbulos lipídicos recubiertos con lípidos polares

[0040] La presente composición comprende glóbulos lipídicos. El tamaño de los glóbulos lipídicos se puede manipular ajustando los pasos del proceso mediante el cual se fabrica la presente composición. Una forma adecuada y preferida para obtener glóbulos lipídicos recubiertos con lípidos polares es aumentar la cantidad de lípidos polares en comparación con las cantidades normalmente presentes en las fórmulas infantiles y tener estos lípidos polares presentes durante el proceso de homogeneización, donde la mezcla de fase acuosa y fase oleosa está homogeneizada. Las cantidades típicas de fosfolípidos/lípidos polares en la fórmula infantil son aproximadamente 0,15 % en peso/0,2 % en peso en base a las grasas totales. La cantidad de fosfolípidos se incrementa hasta al menos un 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos un 1,0 % en peso en base a las grasas totales o la cantidad de lípidos polares se incrementa hasta al menos un 0,6 % en peso, más preferiblemente al menos un 1,0 % en peso en base a las grasas totales. En la fórmula láctea infantil estándar, la fracción lipídica (que comprende normalmente grasa vegetal, una pequeña cantidad de lípidos polares y vitaminas liposolubles) se mezcla con la fracción acuosa (que comprende normalmente agua, leche desnatada, lactosuero, carbohidratos digeribles como lactosa, vitaminas y minerales solubles en agua y, opcionalmente, carbohidratos no digeribles) mediante homogeneización. Si no tuviera lugar ninguna homogeneización, la parte lipídica se formaría muy rápidamente, es decir, se separaría de la parte acuosa y se recogería en la parte superior. La homogeneización es el proceso de fragmentación de la fase grasa en partes más pequeñas, de modo que ya no se separe rápidamente de la fase acuosa, sino que se mantenga en una emulsión estable. Esto se logra haciendo pasar la leche a alta presión a través de pequeños orificios.

[0041] El proceso comprende los siguientes pasos:

1 Mezclar ingredientes

[0042] Los ingredientes de la composición se mezclan, por ejemplo, preferiblemente se combinan. Básicamente, se añaden juntas una fase lipídica, que comprende los lípidos vegetales, y una fase acuosa. Los ingredientes comprenden, además, lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos. Los ingredientes de la fase acuosa pueden comprender agua, leche desnatada (en polvo), lactosuero (en polvo), leche baja en grasas, lactosa, vitaminas y minerales hidrosolubles. Preferiblemente, la fase acuosa comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la fase acuosa se establece en un pH entre 6,0 y 8,0, más preferiblemente pH 6,5 a 7,5. Preferiblemente, los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se derivan de la leche. Ventajosamente, tener lípidos polares presentes en la mezcla acuosa antes de la homogeneización da como resultado un recubrimiento eficiente de los glóbulos lipídicos, que consiste esencialmente en triglicéridos, con un recubrimiento de lípidos polares.

[0043] Preferiblemente, la fase lipídica comprende del 50 al 100 % en peso de lípidos vegetales en base al peso total de la fase lipídica. En vez de en la fase acuosa, los lípidos polares, incluidos los fosfolípidos, también pueden estar presentes en la fase lipídica o en ambas fases. Alternativamente, los lípidos polares se pueden añadir por separado a una fase acuosa y lipídica. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales es del 0,5 al 20 % en peso, más preferiblemente del 0,5 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3 al 8 % en peso. Preferiblemente, la proporción en peso de lípidos polares a lípidos totales es 0,6 a 25 % en peso, más preferiblemente de 0,6 a 12 % en peso.

[0044] La fase acuosa y lipídica se calientan preferiblemente antes de añadirlas, preferiblemente a una temperatura de 40 °C a 80 °C, más preferiblemente de 55 °C a 70 °C, aún más preferiblemente de 55 °C a 60 °C. La mezcla también se mantiene a esta temperatura y se mezcla. Una forma adecuada de mezclar es usar un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000 - 10000 r.p.m. Posteriormente, se puede añadir agua desmineralizada a esta mezcla para obtener el porcentaje de materia seca deseado. Un porcentaje de materia seca deseado es, por ejemplo, el 15 %. Alternativamente, la fase lipídica se inyecta a la fase acuosa inmediatamente antes de la homogeneización.

[0045] Se pueden añadir minerales, vitaminas y gomas estabilizantes en varios puntos del proceso dependiendo de su sensibilidad al calor. La mezcla se puede realizar, por ejemplo, con un agitador de alto cizallamiento. En el proceso de la presente invención, la leche desnatada (caseína) preferiblemente no está presente en este paso y

se añade a la composición después de la homogeneización de la fracción de grasa en la fracción acuosa (que comprende compuestos, tales como lactosuero, proteína de lactosuero, lactosa).

2 Pasteurización

[0046] Preferiblemente, la mezcla se pasteuriza a continuación. La pasteurización implica un paso de calentamiento rápido en condiciones controladas en las que los microorganismos no pueden sobrevivir. Una temperatura de 60 a 80 °C, más preferiblemente de 65 a 75 °C, mantenida a al menos 15 s, reduce de manera normalmente adecuada las células vegetativas de los microorganismos. Se conocen varios métodos de pasteurización que son comercialmente viables. Alternativamente, este paso también puede realizarse antes de mezclar como en el paso 1 y/o reemplazarse por el paso de calentamiento a 60 °C en el paso 1.

3 Homogeneización

[0047] Posteriormente se homogeneiza la mezcla opcionalmente pasteurizada que comprende lípidos vegetales, lípidos polares y una fase acuosa. La homogeneización es un proceso que aumenta la uniformidad y la estabilidad de la emulsión al reducir el tamaño de los glóbulos lipídicos en la fórmula. Este paso del proceso se puede realizar con una variedad de equipos de mezclado, que aplican un alto cizallamiento al producto. Este tipo de mezcla rompe los glóbulos lipídicos en glóbulos más pequeños. La mezcla obtenida se homogeneiza preferiblemente en dos pasos, por ejemplo, de 250 a 50 bar, respectivamente, es decir, una presión total de 300 bar para obtener glóbulos lipídicos pequeños y estables.

[0048] En caso de que se prefiera que el tamaño de los glóbulos lipídicos sea mayor, los pasos de homogeneización se realizan a presiones mucho más bajas. Por ejemplo, de 60 °C de 5 a 100, preferiblemente de 30 a 100 bar y 5 a 50 bar respectivamente, con una presión total de 35 a 150 bar. Alternativamente, la mezcla obtenida se homogeneiza preferiblemente en dos pasos a una temperatura inferior, entre 15 y 40 °C, de manera preferiblemente aproximada, 20° C de 5 a 50 y de 5 a 50 bar respectivamente, con una presión total de 5 a 100 bar. Esto es notablemente inferior a las presiones estándar, que normalmente son de 250 a 50 bar, respectivamente, por lo que la presión total es de 300 bar. Dependerá del homogeneizador específico utilizado, qué presión aplicar. Una forma adecuada es usar una presión de 100 bar en el primer paso y 50 bar en el segundo paso en un homogeneizador Niro Suavi NS 2006 H a una temperatura de 60 °C. Una forma adecuada es usar una presión de 5 bar en el primer paso y 20 bar en el segundo paso en un homogeneizador Niro Suavi NS 2006 H a una temperatura de 20 °C.

[0049] Posteriormente, de manera opcional, se pueden añadir otros ingredientes, que no sean lípidos.

4 Esterilización

[0050] Posteriormente, la emulsión obtenida en el paso 3 se esteriliza preferiblemente. Preferiblemente, la esterilización se lleva a cabo en línea a temperatura ultra elevada (UHT) y/o en recipientes apropiados para obtener una fórmula en forma de líquido estéril. Una forma adecuada de tratamiento UHT es un tratamiento a 120 - 130 °C durante al menos 20 s. Alternativamente, este paso de esterilización 4 se realiza antes del paso de homogeneización 3.

[0051] Preferiblemente, la composición obtenida mediante el proceso anterior se seca por pulverización posteriormente.

[0052] Alternativamente, la emulsión obtenida en el paso 3 se concentra por evaporación, posteriormente se esteriliza a temperatura ultra alta y posteriormente se seca por pulverización para dar un polvo seco por pulverización, que se envasa en recipientes apropiados.

[0053] La diferencia en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos se puede derivar, además, del potencial zeta. El potencial zeta (potencial ζ) mide la diferencia en milivoltios (mV) en el potencial electrocinético entre la capa fuertemente unida alrededor de la superficie y la zona distante de electroneutralidad y es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas en una dispersión. Su valor también está relacionado con la estabilidad de las dispersiones coloidales. Un potencial zeta absoluto alto conferirá estabilidad, es decir, la solución o dispersión resistirá a la agregación.

Tamaño de los glóbulos lipídicos

[0054] Según la presente invención, el lípido está presente en la composición en forma de glóbulos lipídicos, emulsionados en la fase acuosa. Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y un recubrimiento. El núcleo comprende grasa vegetal y comprende preferiblemente al menos un 90 % en peso de triglicéridos y, más preferiblemente, consiste esencialmente en triglicéridos. El recubrimiento comprende fosfolípidos y/o lípidos polares. No todos los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición deben estar necesariamente comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una parte importante lo está.

Preferiblemente, más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 peso, %, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, de la manera más preferible, más del 95 % en peso de los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos. No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición necesitan necesariamente estar comprendidos en el núcleo de glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una gran parte lo está, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, aún más preferiblemente más del 95 % en peso, de la manera más preferible, más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de glóbulos lipídicos.

[0055] Los glóbulos lipídicos de la presente invención tienen

1. un diámetro modal ponderado por volumen superior a 1,0 μm , preferiblemente superior a 3,0 μm , más preferiblemente de 4,0 μm o superior, preferiblemente entre 1,0 y 10 μm , más preferiblemente entre 2,0 y 8,0 μm , aún más preferiblemente entre 3,0 y 8,0 μm , de la manera más preferible, entre 4,0 μm y 8,0 μm y/o
2. una distribución de tamaño, de manera que al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12 μm . Más preferiblemente, al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 10 μm . Aún más preferiblemente, al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 4 y 10 μm .

[0056] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen total de lípidos. El diámetro modal se refiere al diámetro que está más presente en función del volumen total de lípidos, o el valor pico en una representación gráfica, que tiene en el eje X el diámetro y en el eje Y el volumen (%).

[0057] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se puede determinar adecuadamente usando un analizador de tamaño de partícula, como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski *et al.*, 2001, *Lait* 81: 787-796.

Componente de carbohidratos digeribles

[0058] La composición comprende preferiblemente carbohidratos digeribles. El carbohidrato digerible proporciona preferiblemente del 30 al 80 % de las calorías totales de la composición. Preferiblemente, el carbohidrato digerible proporciona del 40 al 60 % de las calorías totales. Cuando se encuentra en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para consumir, la composición comprende preferiblemente de 3,0 a 30 g de carbohidratos digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 6,0 a 20, aún más preferiblemente de 7,0 a 10,0 g por 100 ml. En base al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente del 20 al 80 % en peso, más preferiblemente del 40 la 65 % en peso de carbohidratos digeribles.

[0059] Las fuentes preferidas de carbohidratos digeribles son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en la leche humana. La presente composición comprende preferiblemente lactosa. La presente composición comprende preferiblemente carbohidratos digeribles, donde al menos el 35 % en peso, más preferiblemente al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 90 % en peso, de la manera más preferible, al menos el 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. En base al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos un 40 % en peso.

Oligosacáridos no digeribles

[0060] Preferiblemente, la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 250, más preferiblemente entre 3 y 60. Los oligosacáridos no digeribles mejoran ventajosamente la microbiota intestinal.

[0061] El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en fructooligosacáridos (como la inulina), galactooligosacáridos (tales como transgalactooligosacáridos o beta-galactooligosacáridos), glucooligosacáridos (tales como gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabinooligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilooligosacáridos, fucooligosacáridos, arabinogalactooligosacáridos, glucomannooligosacáridos, galactomannooligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico. Preferiblemente, la composición comprende goma arábica en combinación con un oligosacárido no digerible.

[0062] Preferiblemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galactooligosacáridos, de la manera más preferible, transgalactooligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de

transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos. Preferiblemente, la presente composición comprende galactooligosacáridos con un GP de 2-10 y/o fructooligosacáridos con un GP de 2-60. El galactooligosacárido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en transgalactooligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilada. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método comprende la administración de transgalactooligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; donde n es un número entero entre 1 y 60, es decir, 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n se selecciona de entre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). Los transgalactooligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente, los sacáridos de los transgalactooligosacáridos están unidos por enlaces β. El fructooligosacárido es un oligosacárido no digerible que comprende una cadena de unidades de fructosa con enlaces β con un GP o GP promedio de 2 a 250, más preferiblemente de 10 a 100. Los fructooligosacáridos incluyen inulina, levano y/o un tipo mixto de polifrutano. Un fructooligosacárido especialmente preferido es la inulina. El fructooligosacárido adecuado para su uso en las composiciones también está disponible comercialmente, por ejemplo, Raftiline®HP (Orafti).

[0063] Los oligosacáridos de ácido urónico se obtienen preferiblemente a partir de la degradación de la pectina. Los oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente oligosacáridos de ácido galacturónico. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente un producto de degradación de la pectina con un GP entre 2 y 100. Preferiblemente, el producto de degradación de la pectina se prepara a partir de la pectina de manzana, la pectina de remolacha y/o la pectina de cítricos. Preferiblemente, la composición comprende transgalactooligosacáridos, fructooligosacáridos y un producto de degradación de la pectina. La proporción en peso de transgalactooligosacárido : fructooligosacárido : producto de degradación de la pectina es preferiblemente (20 a 2) : 1 : (1 a 3), más preferiblemente (12 a 7) : 1 : (1 a 2).

[0064] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1,50 g, aún más preferiblemente 300 mg a 1 g por 100 ml. En base al peso seco, la composición comprende preferiblemente del 0,25 % en peso al 20 % en peso, más preferiblemente del 0,5 % en peso al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 1,5 % en peso al 7,5 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz para proporcionar un efecto prebiótico beneficioso, mientras que una cantidad demasiado alta dará lugar a efectos secundarios de hinchazón y malestar abdominal.

Componente proteico

[0065] La presente composición comprende preferiblemente proteínas. El componente proteico proporciona preferiblemente del 5 al 15 % de las calorías totales. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente proteico que proporciona del 6 al 12 % de las calorías totales. Más preferiblemente, la proteína está presente en la composición por debajo del 9 % en base a las calorías, más preferiblemente la composición comprende entre el 7,2 y el 8,0 % de proteínas en base a las calorías totales, aún más preferiblemente entre el 7,3 y el 7,7 % en base a las calorías totales. La concentración proteica en una composición nutricional se determina por la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres. En base al peso seco, la composición comprende preferiblemente menos del 12 % en peso de proteínas, más preferiblemente entre el 9,6 y el 12 % en peso, aún más preferiblemente del 10 al 11 % en peso. En base a un producto líquido listo para consumir, la composición comprende preferiblemente menos de 1,5 g de proteínas por 100 ml, más preferiblemente entre 1,2 y 1,5 g, aún más preferiblemente entre 1,25 y 1,35 g.

[0066] La fuente de la proteína debería seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos de contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteínas basadas en proteínas de la leche de vaca, como lactosuero, caseína y mezclas de ellas y proteínas basadas en soja, patata o guisante. En el caso de se utilicen proteínas de lactosuero, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en lactosuero ácido o lactosuero dulce, aislado de proteína de suero de leche o mezclas de los mismos y puede incluir α-lactoalbúmina y β-lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteínas se basa en lactosuero ácido o lactosuero dulce, del que se ha retirado caseinoglicomacropéptido (CGMP). La retirada del CGMP de la proteína de lactosuero dulce reduce ventajosamente el contenido de treonina de la proteína de lactosuero dulce. También se consigue ventajosamente un contenido reducido de treonina utilizando lactosuero ácido. Opcionalmente, la fuente de proteínas puede suplementarse con aminoácidos libres, tales como metionina, histidina, tirosina, arginina y/o triptófano para mejorar el perfil de aminoácidos. Preferiblemente, se utiliza proteína de suero enriquecida con α-lactalbúmina para optimizar el perfil de aminoácidos. El uso de fuentes de proteínas con un perfil de aminoácidos optimizado más cercano al de la leche materna humana permite proporcionar todos los aminoácidos esenciales en una concentración de proteína reducida, por debajo del 9 % en base a las calorías, preferiblemente entre el 7,2 y el 8,0 % en base a las calorías y, aun así, garantizar un crecimiento satisfactorio. Si se utiliza lactosuero dulce del que se ha retirado CGMP como fuente de proteína, se suplementa preferiblemente con arginina libre en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso y/o histidina libre en una cantidad del 0,1 al 1,5 % en peso en base a la proteína total.

[0067] Preferiblemente, la composición comprende al menos un 3 % en peso de caseína en base al peso seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y/o no hidrolizada.

Composición nutricional

[0068] Preferiblemente, la presente composición es especialmente adecuada para proporcionar los requisitos nutricionales diarios a un ser humano con una edad inferior a 36 meses, particularmente un bebé con una edad inferior a 24 meses, aún más preferiblemente un bebé con una edad inferior a 18 meses, de la manera más preferible, inferior a 12 meses de edad. Por lo tanto, la composición nutricional tiene el objetivo de alimentar o se usa para alimentar a un sujeto humano. La presente composición comprende un lípido y, preferiblemente, una proteína y preferiblemente un componente de carbohidratos digeribles, donde el componente lipídico proporciona preferiblemente del 30 al 60 % de calorías totales, el componente proteico proporciona preferiblemente del 5 al 20 %, más preferiblemente del 5 al 15 % en peso, de las calorías totales y el componente de carbohidratos digeribles proporciona preferiblemente del 25 al 75 % de las calorías totales. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona del 35 al 50 % de las calorías totales, un componente proteico proporciona del 6 al 12 % de las calorías totales y un componente de carbohidratos digeribles proporciona del 40 a 60 % de las calorías totales. La cantidad de calorías totales se determina por la suma de calorías derivadas de proteínas, lípidos y carbohidratos digeribles.

[0069] La presente composición no es leche materna humana. La presente composición comprende lípidos vegetales. Las composiciones de la invención comprenden preferiblemente otras fracciones, tales como vitaminas, minerales según las directivas internacionales para fórmulas infantiles.

[0070] En una forma de realización, la composición es un polvo adecuado para elaborar una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua. Preferiblemente, la composición es un polvo que se va a reconstituir con agua. Sorprendentemente, se descubrió que el tamaño y el recubrimiento con lípidos polares de los glóbulos lipídicos permanecieron iguales después del paso de secado y la posterior reconstitución.

[0071] Para satisfacer los requisitos calóricos del bebé, la composición comprende preferiblemente de 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente de 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, aún más preferiblemente de 60 a 75 kcal/100 ml de líquido. Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre consumo de agua y de calorías. La osmolaridad de la presente composición está comprendida preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente entre 260 y 320 mOsmol/l. La baja osmolaridad pretende reducir el estrés gastrointestinal. El estrés puede inducir la formación de adipocitos.

[0072] Preferiblemente, la composición se encuentra en forma líquida, con una viscosidad inferior a 35 mPa.s, más preferiblemente inferior a 6 mPa.s, medida en un viscosímetro Brookfield a 20 °C a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹. Adecuadamente, la composición se encuentra en forma de polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido, o en forma de concentrado líquido, que debería diluirse con agua. Cuando la composición se encuentra en forma líquida, el volumen preferido administrado a diario se encuentra en el rango de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente de aproximadamente 450 a 1000 ml al día.

Bebé

[0073] La composición de la presente invención está destinada a usarse en bebés. Debido a los beneficios para el niño en desarrollo, es ventajoso establecer el presente efecto de programación de ácidos grasos de la incorporación de AGPI(-CL) n-3 y n-6 en membranas cerebrales en etapas tempranas de la vida. Por lo tanto, la presente composición se administra al sujeto humano durante los primeros 3 años de vida. La composición nutricional según la presente invención está destinada a alimentar o se usa para alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses. La presente composición se administra ventajosamente a un ser humano de 0-24 meses, más preferiblemente a un ser humano de 0-18 meses, de la manera más preferible, a un ser humano de 0-12 meses.

[0074] Preferiblemente, la composición se va a usar en bebés que nacen prematuramente o que son pequeños para la edad gestacional. Estos bebés experimentan después del nacimiento un crecimiento compensatorio, lo que requiere una atención adicional en el manejo adecuado de la grasa. Preferiblemente, la composición se utilizará en bebés que son grandes para la edad de gestación, ya que en estos bebés se requiere una distribución adecuada de la grasa ingerida.

Aplicación

[0075] La presente composición se administra preferiblemente por vía oral al bebé. El presente método no terapéutico está destinado a alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses y a mejorar de rendimiento conductual en un sujeto humano cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 5 años, particularmente superior a 13 años, más particularmente superior a 18 años.

[0076] Los inventores descubrieron sorprendentemente que, cuando se alimentó a ratones durante la infancia y la niñez con una composición alimenticia que comprendía glóbulos lipídicos recubiertos con lípidos polares, se observó un efecto diferente y significativo en la composición de la membrana cerebral en etapas posteriores de la vida en comparación con los ratones que durante la infancia y la niñez habían sido alimentados con una composición alimenticia que tenía una composición de ácidos grasos similar, pero sin lípidos polares, en particular presentes en la forma de recubrimiento. En el día 42, que es un momento correspondiente a la infancia en un entorno humano, no se observaron diferencias significativas en el crecimiento (peso) entre los grupos, pero a partir del día 42 ambos grupos fueron alimentados con una dieta de estilo occidental que era alta en grasas. Sorprendentemente, en el día 98, que es un momento correspondiente a la adultez temprana en humanos, los ratones, que habían consumido previamente la composición alimenticia de la presente invención antes de pasarse a la dieta de estilo occidental, tenían una cantidad significativamente mayor de AGPI, AGPI-CL y DHA de la membrana cerebral que los ratones que habían recibido una composición de control. El presente descubrimiento puede utilizarse para mejorar el rendimiento conductual.

[0077] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen los elementos no mencionados específicamente. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya solo uno de los elementos. Por lo tanto, el artículo indefinido "un" o "una" significa normalmente "al menos un/a".

Ejemplo 1: Proceso para preparar una IMF con glóbulos lipídicos que difieren en arquitectura

[0078] Se preparó una fórmula infantil que comprendía por kg de polvo aproximadamente 4800 kcal, 248 g de lípidos, 540 g de carbohidratos digeribles, 55 g de oligosacáridos no digeribles y 103 g de proteínas.

[0079] La composición se preparó usando una mezcla de aceite vegetal, lactosuero en polvo desmineralizado, lactosa, oligosacáridos no digeribles (galactooligosacáridos y fructooligosacáridos de cadena larga en una proporción en peso de 9/1). Se usaron las vitaminas, los minerales y los oligoelementos conocidos en la técnica. Para las dietas 3 a 6 también se utilizó un suero de leche en polvo que comprendía lípidos polares de origen lácteo. Se preparó una fase acuosa mezclando todos componentes, además de la inulina y la mezcla de aceites y, para las dietas 3 y 5, también el suero de leche de mantequilla, en agua, a temperatura ambiente, mediante agitación. Se preparó hidróxido de potasio para establecer el pH a 6,8-7,0. La materia de peso seco de la mezcla fue de aproximadamente el 27 %. La mezcla se calentó a 60 °C. La mezcla de aceite vegetal también se calentó a 60 °C, se añadió a la fase acuosa y se mezcló con un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000 - 10000 r.p.m.

[0080] Posteriormente, la mezcla de aceite y agua se homogeneizó a una presión de 100 bar en un primer paso y 50 bar en un segundo paso en un homogeneizador Niro Suavi NS 2006 H para las dietas 1, 3 y 5. Para las dietas 2 y 3 y 4, esta mezcla se homogeneizó en dos pasos a una presión de 5 y 20 bar, respectivamente. La temperatura era de 60 °C. El producto se trató con UHT a 125 °C durante 30 s. El producto se secó hasta obtener un polvo mediante secado por atomización. La inulina de cadena larga se mezcló en seco con el polvo. Para las dietas 3 y 4, también se mezcló en seco el polvo de suero de mantequilla con el polvo.

[0081] La cantidad de glicerofosfolípidos vegetales fue del 0,2 % en peso en base a la grasa total para las dietas 1 y 2. Las dietas 1 y 2 no contenían esfingolípidos ni colesterol. Las dietas 3 y 4 comprendían aproximadamente 1,83 % en peso de glicerofosfolípidos en base a la grasa total, de los cuales aproximadamente el 90 % se derivaba del suero de mantequilla en polvo y aproximadamente el 10 % ya estaba presente en la IMF estándar derivada de aceites vegetales y, además, comprendía esfingolípidos derivados de la leche, de los cuales la mayoría (aproximadamente el 0,47 % en peso en base a la grasa total) era esfingomiélin; el resto eran glicoesfingolípidos. Las dietas 3 y 4 comprendían aproximadamente un 0,05 % en peso de colesterol derivado de la leche en base a la grasa total. Las dietas 5 y 6 comprendían la mitad de la cantidad de lípidos polares derivados de la leche en base a la grasa total de las dietas 3 y 4.

[0082] El tamaño de los glóbulos lipídicos se midió con un Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido) y se muestra en la tabla 1. El recubrimiento de los glóbulos lipídicos con lípidos polares en las dietas 5 y 6 y la ausencia de recubrimiento en las dietas 1, 2, 3 y 4 se confirmó mediante el método de microscopía confocal de barrido láser. Se comprobó mediante microscopía confocal de barrido láser que los glóbulos lipídicos de mayor tamaño de la presente invención estaban recubiertos con fosfolípidos, antes del secado por pulverización y después de la reconstitución del polvo secado por pulverización con agua. En ambos casos, los glóbulos lipídicos de las dietas 4 y 6 se cubrieron con una capa de fosfolípidos. Como sondas fluorescentes se utilizaron Annexin V Alexa Fluor 488 (en sondas moleculares Vitrogen) para marcar los fosfolípidos y rojo Nilo (Sigma-Aldrich) para marcar los triglicéridos. Después de marcar las muestras de leche, se añadió el medio de montaje Vectrashield (Vector laboratories, Inc., Burlingame, EE. UU.) para reducir el movimiento de partículas y el fotoblanqueo. Las observaciones se realizaron usando un microscopio de barrido láser Zeiss con longitudes de onda de excitación de 488/543/633 nm y filtros de emisión ajustados en paso de

banda 505-530 y paso de banda 560-615. Además, el tamaño de los glóbulos lipídicos era el mismo antes del secado y después de la reconstitución del polvo secado por pulverización con agua.

Tabla 1: Características de los glóbulos lipídicos de diferentes leches

IMF	Diámetro modal de volumen en μm	% de volumen con un diámetro entre 2 y 12 μm
1, IMF estándar (glóbulos lipídicos pequeños)	0,5	5,1
2, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes)	4,0	72,2
3, IMF experimental (glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres)	0,4	3,9
4, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres)	5,0	74,8
5, IMF experimental (glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares)	0,5	4,3
6, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares)	4,3	70,3

[0083] Después de 5 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, el tamaño de los glóbulos lipídicos en las dietas 1, 3 y 5 no había cambiado, con un diámetro modal de volumen de 0,5, 0,4 y 0,5 respectivamente. Además, el diámetro modal de volumen de las dietas 2, 4 y 6 se mantuvo bastante estable, y fue de 4,8 μm , 7,9 μm y 6,6 μm , respectivamente.

Ejemplo 2 (ilustrativo):

[0084] Las crías de madres C57/BL6 fueron destetadas a partir del día 15. Las dietas experimentales de destete se continuaron hasta el día 42. Del día 42 al día 98, todas las crías fueron alimentadas *ad libitum* con la misma dieta basada en la dieta AIN-93G con una fracción lipídica ajustada (que contenía 10 % en peso de lípidos, de los cuales el 50 % en peso de manteca de cerdo y 1 % de colesterol, en base a los lípidos totales), lo que es representativo de una dieta de estilo occidental.

[0085] Las dietas experimentales que se usaron para destetar fueron:

1) una dieta de control basada en fórmula láctea infantil (IMF). Esta dieta comprendía 282 g de IMF estándar (IMF 1 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1. El resto de la dieta consistía en proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

2) Una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 2 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1. El resto de la dieta era proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

3) Una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 3 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1, y que comprendía fosfolípidos en forma libre. El resto de la dieta era proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

4) Una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 4 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulo lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1, y que comprendía fosfolípidos en forma libre. El resto de la dieta era proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

5) Una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 5 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1, y con fosfolípidos presentes como recubrimiento alrededor de los glóbulos lipídicos. El resto de la dieta era proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

6) Una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 6 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos, tal y como se mencionó en el ejemplo 1, y con fosfolípidos presentes como recubrimiento alrededor de los glóbulos lipídicos. El resto de la dieta era proteína, carbohidratos y fibra de AIN-93G. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

[0086] En el día 42, todos los ratones cambiaron a una "dieta de estilo occidental" que comprendía 4016 kJ por 100 g, 10 % en peso de lípidos, 1 % en peso de colesterol en base a la grasa total, 60 % en peso de carbohidratos digeribles, 4,75 % en peso de fibras y 17,9 % en peso de proteínas, hasta el día 98.

[0087] La composición de ácidos grasos de las dietas experimentales fue muy similar con respecto a los ácidos grasos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y poliinsaturados de cadena larga, con ácido linoleico (AL) calculado del 14 % en peso en las dietas 1 y 2, y 13,2 % en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6, en base a los ácidos

grasos totales, con ácido alfa-linoleico (ALA) del 2,6 % en peso en las dieta 1 y 2 y 2,5 % en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6, en base a los ácidos grasos totales y con una proporción de LA/ALA de 5,4 en las dietas 1 y 2 y 5,3 en las dietas 3, 4, 5 y 6, respectivamente. La cantidad de DHA fue del 0,2 % en peso en todas las 6 dietas, y la cantidad de ARA fue del 0,35 % en peso en las dietas 1 y 2 y 0,36 % en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6. En la dieta de estilo occidental, la cantidad de LA fue del 11,9 % en peso, la cantidad de ALA fue del 1,3 % en peso, en base a los ácidos grasos totales y la proporción de LA/ALA fue del 9,15.

[0088] Los ratones fueron pesados dos veces por semana. La ingesta de alimentos se determinó una vez por semana durante todo el experimento. Para determinar la composición corporal (es decir, masa grasa (MG) y masa sin grasa (MSG)) se realizaron exploraciones DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) bajo anestesia general a las 6, 10 y 14 semanas de edad, 42, 70 y 98 días después del nacimiento respectivamente, mediante densitometría utilizando un generador de imágenes PIXImus (GE Lunar, Madison, WI, EE. UU.). De los 98 días de edad, los ratones macho fueron sacrificados y los órganos, incluido el cerebro, fueron disecados y pesados. De cada cerebro, se homogeneizó 1 hemisferio (Utra-Turrax T25 basic, IKA, VWR international) en 50 volúmenes de agua desionizada helada (MiliQ). Posteriormente, se cuantificó el perfil de ácidos grasos (AG) cerebrales mediante análisis cromatográfico de gases. Se extrajo 1 ml de homogeneizado cerebral según el procedimiento de Bligh & Dyer (extracción de diclorometano / metanol). Los lípidos se convirtieron en ésteres metílicos con ácido sulfúrico concentrado en metanol. Los ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME, por sus siglas en inglés) se extrajeron de la solución de metanol con hexano y se analizaron en un cromatógrafo de gases (GC, por sus siglas en inglés) equipado con un detector de ionización de llama (FID, por sus siglas en inglés).

Resultados:

[0089] El día 98 se determinó el perfil de AG de los cerebros. La tabla 2 muestra el perfil general de AG de los cerebros (AGS, AGMI, AGPI, AGPI-CL, n-3, n-6, proporción de n-6/n-3, AGPI-CL n-3, AGPI-CL n-6, proporción de AGPI-CL n-6/n-3) y la tabla 3 muestra el perfil de AGPI-CL específicos (DHA, EPA, ARA, ALA, C22:4 n-6, C22:5 n-3 y C22:5 n-6).

[0090] Cuando se compararon las diferencias entre las dietas de programación individuales, no se encontraron efectos de la dieta de programación en el % de AGS y el % de AGMI, pero sí se vio afectado el % de todos los demás parámetros en el perfil de AG: AGPI, AGPI-CL, AGPI n-6, AGPI n-3, proporción de AGPI n-6/n-3, AGPI-CL n-6, AGPI-CL n-3 y proporción de AGPI-CL n-6/n-3. Muchos de estos efectos se relacionaron con el perfil de AG cerebral algo diferente de los animales criados con una dieta rica en glóbulos lipídicos sin fosfolípidos (dieta 2) en comparación con las otras dietas. La dieta 2 produjo niveles más bajos de AGPI, AGPI-CL, AGPI n-6, AGPI n-3, AGPI-CL n-6 y n-3 que las otras dietas ($p < 0,05$).

Tabla 2: Composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales en etapas posteriores de la vida después de una dieta temprana con diferentes glóbulos lipídicos

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
AGS	40,23±0,39	41,17±0,46	40,43±0,50	40,06±0,48	40,25±0,42	40,06±0,35
AGMI	24,25±0,37	25,09±0,44	24,11±0,40	24,91±0,37	24,31±0,61	23,81±0,54
AGPI	25,79±0,17	24,59±0,38	26,02±0,33	25,59±0,23	25,75±0,56	26,34±0,35
AGPI-CL	24,53±0,19	23,40±0,39	24,92±0,34	24,42±0,24	24,61±0,58	25,16±0,38
n-6	11,29±0,13	10,89±0,12	11,53±0,16	11,19±0,12	11,34±0,19	11,48±0,20
n-3	14,40±0,10	13,59±0,28	14,24±0,22	14,18±0,14	14,19±0,28	14,64±0,17
n-6/n-3	0,78±0,010	0,80±0,011	0,81±0,013	0,79±0,008	0,80±0,009	0,78±0,010
LC n-6	10,60±0,11	10,30±0,12	10,99±0,15	10,61±0,12	10,77±0,27	10,84±0,21
LC n-3	13,83±0,12	12,99±0,29	13,70±0,24	13,59±0,15	13,63±0,30	14,10±0,20
LC n-6/n-3	0,77±0,007	0,80±0,012	0,80±0,014	0,78±0,007	0,79±0,007	0,77±0,010

[0091] Además, la proporción de n-6/n-3 en los cerebros de los animales alimentados con la dieta 3 fue mayor que la de la dieta 1 ($p = 0,043$) (PL) y la dieta 4 ($p = 0,083$) (efecto de tamaño). La proporción de AGPI-CL n-6/n-3

fue mayor en los cerebros de los animales que recibieron la dieta 5 en comparación con la dieta 1 ($p=0,082$) (efecto de recubrimiento de PL) y la dieta 6 ($p=0,093$) (efecto de tamaño).

[0092] El % de los AGPI-CL específicos DHA, EPA, ARA, ALA, C22:4 n-6, C22:5 n-3 y C22:5 n-6 se muestra en la tabla 3. No se detectó LA en el cerebro.

[0093] No hubo ningún efecto de la dieta de programación sobre el % de ALA, ARA y C22:5 n-3. El % de C22:5 n-6 no se vio afectado por la dieta de programación ($p<0,001$), el % de C22:5 n-6 fue menor en los grupos de dieta 1 y dieta 2 que en los grupos con la dieta 3-6 ($p<0,001$), lo que enfatiza que añadir PL a la dieta da como resultado un mayor % de C22:5 n-6. También se observó un efecto de la dieta de programación sobre el % de C22:4 n-6 ($p=0,003$), el % de C22:4 n-6 fue mayor en animales de grupo de la dieta 3 que en los del grupo de la dieta 1 (tendencia $p=0,059$) y grupo de la dieta 4 (TENDENCIA $p=0,061$). El % de DHA también se vio afectado por la dieta ($p=0,038$), el % de DHA en los cerebros de los animales del grupo de la dieta 2 fue menor que el de la dieta 1 ($p=0,008$), dieta 4 ($p=0,086$, tendencia) y dieta 6 ($p=0,001$), el grupo de la dieta 6 también fue mayor que el de la dieta 4 ($p=0,091$, tendencia). Para el % de EPA, también se observó un efecto significativo de la dieta ($p=0,050$), el % de EPA fue menor en el grupo de la dieta 1 que en el grupo de la dieta 3 ($z=-1,815$, TENDENCIA $p=0,069$), grupo de la dieta 4 ($p=0,033$), grupo de la dieta 5 ($p=0,029$) y grupo de la dieta 6 (tendencia $p=0,074$). También hubo una diferencia en el % de EPA entre el grupo de la dieta 2 y el grupo de la dieta 4 ($p=0,050$), estos efectos enfatizan el efecto previamente descrito de la PL en la dieta sobre el EPA.

Tabla 3:

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
C18:3 n-3 (ALA)	0,47±0,02	0,49±0,02	0,45±0,02	0,48±0,02	0,46±0,03	0,44±0,03
C18:2 n-6 LA						
C20:4 n-6 (ARA)	7,62±0,12	7,40±0,12	7,86±0,13	7,58±0,11	7,66±0,22	7,71±0,18
C20:5 n-3 (EPA)	0,006±0,003	0,006±0,003	0,021±0,008	0,032±0,011	0,023±0,007	0,016±0,005
C22:6 n-3 (DHA)	13,40±0,13	12,52±0,30	13,25±0,24	13,08±0,15	13,17±0,32	13,64±0,12
C22:4 n-6 (DTA)	2,22±0,03	2,20±0,02	2,30±0,03	2,23±0,02	2,29±0,04	2,23±0,04
C22:5 n-6 ("DPA")	0,04±0,01	0,05±0,01	0,19±0,01	0,17±0,02	0,17±0,01	0,17±0,01
C22:5 n-3 (DPA)	0,14±0,019	0,16±0,006	0,15±0,008	0,16±0,004	0,15±0,005	0,17±0,005

[0094] En una estrategia para usar glóbulos lipídicos grandes para lograr un efecto sobre la obesidad más adelante en la vida, se ha observado que la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral no mejoró en comparación con la fórmula láctea infantil estándar. Además, la IMF estándar en términos de tamaño de glóbulos lipídicos en la que los glóbulos lipídicos tenían un recubrimiento de fosfolípidos no mostró ninguna mejora en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral. Sin embargo, solamente en el caso de usar glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con fosfolípidos o lípidos polares, se observó una mejora en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral en términos de contenido de AGPI(-CL), mientras que también se logró el efecto ventajoso sobre la obesidad más adelante en la vida, así como el efecto ventajoso sobre la acumulación de mineral ósea.

[0095] Por lo tanto, ventajosamente, la dieta con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos y/o lípidos polares mostró, además, fuertes efectos mejorados sobre los efectos a largo plazo de la obesidad, la adiposidad visceral, la masa corporal magra, el contenido de mineral óseo y la densidad mineral ósea en comparación con una dieta que comprende glóbulos lipídicos pequeños cubiertos principalmente con proteína.

[0096] En general, el perfil de AG en los cerebros de ratones expuestos tempranamente a la dieta 6 con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con lípidos polares fue el mejor, con el % más alto de AGPI (tanto n-3 como n-6) y AGPI-CL (tanto n-3 como n-6) y, por lo tanto, una fluidez mejorada, y una proporción relativamente baja de AGPI n-6/n-3 y baja de AGPI-CL n-6/n-3. Estos efectos fueron especialmente prominentes en comparación con lípidos grandes sin PL (dieta 2). Una dieta con glóbulos lipídicos grandes con PL libre (dieta 4) mostró efectos

intermedios, lo que indica que la ubicación del PL como un recubrimiento alrededor del glóbulo lipídico desempeña un papel. Cuando se utilizaron glóbulos lipídicos pequeños, estos efectos fueron mucho menos claros. No se observó ningún efecto de PL libre ni de recubrimiento con PL libre o recubrimiento de PL en glóbulos lipídicos pequeños y, debido al ligero aumento de AGPI n-6 en presencia de PL, las proporciones de AGPI(-CL) n-6/n-3 aumentaron ligeramente en presencia de PL, lo que no es deseable. Además, de los AGPI n-3 en el grupo de la dieta 6, se obtuvo de manera beneficiosa la máxima cantidad de DHA y DPA, con cantidades relativamente más bajas de EPA y ALA.

[0097] Se puede concluir que es necesario aumentar el tamaño de los glóbulos lipídicos y rodearlos de un recubrimiento que comprenda fosfolípidos para observar un efecto mejorado a largo plazo en la composición de ácidos grasos del cerebro en comparación con los glóbulos lipídicos presentes en la IMF estándar.

Ejemplo 3 (ilustrativo): Efecto de diferentes glóbulos lipídicos dietéticos sobre la composición de ácidos grasos a largo plazo de membranas cerebrales

[0098] El experimento del ejemplo 2 se repitió de manera similar. La diferencia en el tamaño de los glóbulos lipídicos se obtuvo mediante una diferencia en la presión de homogeneización, como se describe en el ejemplo 1. La presión de homogeneización fue de 10/5 para las dietas 2, 4 y 6 y 550/50 para las dietas 1, 3, y 5. El diámetro modal de volumen de los glóbulos lipídicos de las dietas 1, 3, y 5 osciló entre 0,23 y 0,28 μm . Menos del 10 % en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm . El diámetro modal de volumen de los glóbulos lipídicos en las dietas 2, 4 y 5 osciló entre 3,0 y 4,4 μm . Más del 50 % en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm . La fuente de fosfolípidos para las dietas 3 a 6 fue polvo SM2 de Corman, que se usó en una concentración final de aproximadamente 1,3 % de fosfolípidos en base a los lípidos totales. Las dietas fueron similares a las del ejemplo 2, excepto la dieta de estilo occidental, que era menos saludable, y comprendía 4520 kJ por 100 g, 20 % en peso de lípidos, 1 % en peso de colesterol en base a la grasa total, 52 % en peso de carbohidratos digeribles, 4,5 % en peso de fibras y 17,9 % en peso de proteínas, hasta el día 98.

[0099] La composición de ácidos grasos de las dietas experimentales fue muy similar en lo que respecta a los ácidos grasos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y poliinsaturados de cadena larga y similar al ejemplo 2.

[0100] A la edad de 98 días, la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral se determinó como en el ejemplo 2. También el día 98 se tomaron muestras de sangre y se determinó la composición de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos.

Resultados:

[0101] En el día 98, se determinó el perfil de ácidos grasos de los cerebros. La tabla 4 muestra el perfil general de ácidos grasos de los cerebros y muestra el perfil de los principales AGPI-CL.

Tabla 4: Composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales en etapas posteriores de la vida después de una dieta temprana con diferentes glóbulos lipídicos

Dieta	Dieta 1	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
AGPI	26,66 (0,15)	26,86 (0,19)	26,98 (0,22)
AGPI-CL	25,51 (0,16)	25,74 (0,21)	25,88 (0,23)
n-6	12,15 (0,07)	12,29 (0,10)	12,25 (0,13)
n-3	14,42 (0,12)	14,48 (0,12)	14,64 (0,13)
n-6/n-3	0,843 (0,01)	0,849 (0,01)	0,837 (0,01)
LC n-6	11,60 (0,06)	11,75 (0,10)	11,72 (0,13)
LC n-3	13,82 (0,13)	13,90 (0,13)	14,08 (0,14)
LC n-6/n-3	0,840 (0,01)	0,846 (0,01)	0,833 (0,01)
C20:4 n-6 (ARA)	8,21 (0,07)	8,34 (0,09)	8,33 (0,11)
C22:6 n-3 (DHA)	13,36 (0,14)	13,45 (0,14)	13,64 (0,15)
C22:4 n-6 (DTA)	2,42 (0,02)	2,42 (0,02)	2,41 (0,04)

[0102] Cuando se compararon las diferencias entre las dietas individuales, la cantidad de AGPI, AGPI-CL, AGPI n-6, AGPI n-3, AGPI-CL 2-6, AGPI-CL n-3 en las dietas 5 y 6 (glóbulos lipídicos pequeños y grandes recubiertos de fosfolípidos), y la dieta 6 tuvo los efectos más mejorados en el aumento de AGPI, AGPI-CL, AGPI n-3 y AGPI-

CL 2-3. AGPI-CL se disminuyó beneficiosamente más en la dieta 6. Además, la proporción de AGPI n-6/n-3 y AGPI-CL n-6/n-3 disminuyó beneficiosamente más en la dieta 6. Se observa un aumento en el DHA y ARA en las dietas 5 y 6. La cantidad de DHA en la dieta 6 aumenta aun más de forma beneficiosa incluso en comparación con la dieta 5.

[0103] No se observó ningún efecto en la composición de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos (datos no mostrados). Dado que la composición de ácidos grasos es un reflejo de la composición de ácidos grasos en la dieta, esto es indicativo de los efectos específicos a largo plazo de la dieta temprana sobre la composición de la membrana cerebral. Este efecto sigue presente incluso después de un largo periodo en una dieta poco saludable con un bajo contenido de AGPI-CL y una alta proporción de AGPI n-6/n-3.

Ejemplo 4 (ilustrativo): Efectos directos de la dieta directa con diferentes glóbulos lipídicos sobre la composición de ácidos grasos de membranas cerebrales

[0104] Se utilizaron ratones y dietas similares al ejemplo 2. Las dietas se administraron desde el día 15 hasta el día 28. El día 28 se determinó la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales, de forma similar al ejemplo 2.

[0105] En este experimento se determinaron los efectos directos de la dieta sobre la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral. La dieta fue similar a la del ejemplo 2. Como fuente de fosfolípidos, se utilizó un 80 % de suero de mantequilla (Corman SN2) y un 20 % de lecitina de soja. La cantidad de fosfolípidos añadidos en base a la grasa total fue de 2,9 % en peso

[0106] El diámetro modal de volumen de los glóbulos lipídicos de las dietas 1, 3, y 5 osciló entre 0,49 y 0,60 μm . Menos del 5 % en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm . El diámetro modal de volumen de los glóbulos lipídicos en las dietas 2, 4 y 5 osciló entre 4,4 y 7,9 μm . Más del 55 % en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm .

[0107] Los resultados en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales después de una dieta con diferentes glóbulos lipídicos

Dieta	Dieta 1	Dieta 3	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
AGPI	27,73 (0,20)	27,86 (0,14)	27,89 (0,18)	27,68 (0,16)
AGPI-CL	26,71 (0,22)	26,91 (0,17)	26,86 (0,19)	26,69 (0,19)
n-6	13,80 (0,11)	13,63 (0,10)	13,56 (0,14)	13,41 (0,11)
n-3	13,85 (0,15)	14,15 (0,10)	14,22 (0,08)	14,19 (0,10)
n-6/n-3	1,00 (0,01)	0,963 (0,01)	0,954 (0,01)	0,945 (0,01)
LC n-6	13,25 (0,12)	13,12 (0,10)	13,02 (0,15)	12,90 (0,12)
LC n-3	13,38 (0,16)	13,70 (0,11)	13,75 (0,09)	13,71 (0,11)
LC n-6/n-3	0,99 (0,01)	0,96(0,01)	0,95 (0,01)	0,94 (0,01)
DHA	12,94 (0,18)	13,31 (0,11)	13,33 (0,09)	13,22 (0,12)
ARA	9,45 (0,11)	9,40 (0,10)	9,27 (0,13)	9,25 (0,13)
DTA	2,40 (0,03)	2,37 (0,03)	2,32 (0,03)	2,29 (0,02)

[0108] Como se puede deducir de los resultados, la composición de ácidos grasos en las membranas cerebrales mejoró después del consumo de una dieta con glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos, véanse los efectos de la dieta 5 frente a la dieta 1 sobre el aumento de AGPI(-CL), DHA y la disminución de ARA y la proporción de AGPI(-CL) n-6/-3. Este efecto fue menor cuando los fosfolípidos estaban presentes por separado, no en forma de recubrimiento (véase la dieta 3). Esto es una indicación de que los fosfolípidos deberían estar presentes en el recubrimiento del glóbulo lipídico. Este efecto se mejoró aun más usando glóbulos lipídicos recubiertos de gran tamaño (dieta 6 frente a dieta 5). Esto es una indicación de que los glóbulos lipídicos recubiertos deberían ser preferiblemente grandes.

Ejemplo 5 (ilustrativo): Efectos directos de la dieta directa de diferentes glóbulos lipídicos sobre la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales

[0109] Las crías de rata Wistar consumieron las dietas 1 y 6 similares a los ejemplos 2, 3 y 4 durante 5 días (día 16-21 después del nacimiento). La cantidad de fosfolípidos fue del 1,6 % en peso en base a la grasa total. Como fuente de fosfolípidos se utilizó lactosuero en polvo. El diámetro modal de los glóbulos lipídicos en la dieta 1 fue de 0,5 µm y el de la dieta 6 de 3,0 µm.

[0110] La composición de ácidos grasos de la membrana del cerebro se determinó como en el ejemplo 2. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales después de 5 días de una dieta con diferentes glóbulos lipídicos

	Dieta 1 Glóbulos lipídicos pequeños no recubiertos	Dieta 6 Glóbulos lipídicos grandes recubiertos
AGPI	30,48 (0,26)	30,53 (0,18)
AGPI-CL	29,13 (0,26)	29,15 (0,18)
AGPI n-6	17,45 (0,22)	17,22 (0,10)
AGPI n-3	12,98 (0,17)	13,26 (0,09)
AGPI n-6/n-3	1,35 (0,03)	1,30 (0,01)*
AGPI-CL n-6	16,45 (0,21)	16,17 (0,10)
AGPI-CL n-3	12,64 (0,17)	12,92 (0,09)
AGPI-CL n-6/n-3	1,30 (0,03)	1,25 (0,01)**
DHA	12,27 (0,17)	12,56 (0,10)*
ARA	11,08 (0,13)	10,83 (0,09)
DTA	3,41 (0,06)	3,33 (0,04)
* p>0,1, ** p>0,05		

[0111] Como se puede deducir de los resultados, incluso después de 5 días de consumo de la composición nutricional de la presente invención, se observó un efecto mejorado en AGPI(-CL), DHA y la proporción de AGPI(-CL) n-6/n-3 en membranas cerebrales. La cantidad de AGPI(-CL) n-6 disminuyó ventajosamente.

Ejemplo 6 (ilustrativo): Efecto sobre la actuación cognitiva de una dieta con diferentes glóbulos lipídicos.

[0112] Se utilizó la misma dieta del ejemplo 4. Esta dieta se administró a ratas Wistar. Las ratas macho consumieron la alimentación desde el día 16 hasta el día 42. El día 42, las ratas macho fueron sometidas a una versión corta de la prueba del laberinto acuático de Morris. Las pruebas del laberinto acuático de Morris, también conocidas como tareas de la navegación acuática de Morris, se utilizan ampliamente en la técnica de la neurociencia conductual y son un procedimiento conductual para estudiar la función cognitiva, en particular el aprendizaje espacial y la memoria. En este experimento, los animales fueron entrenados para localizar una plataforma oculta basándose en señales ambientales. En resumen, se sumergió una plataforma justo debajo de la superficie del agua en una posición fija en un tanque de agua redondo. El tanque estaba en una habitación con señales fijas en las paredes que eran visibles desde la superficie del agua del tanque. Se permitió a los animales sentarse sobre la plataforma sumergida durante 60 segundos para familiarizarse con el entorno. Inmediatamente después, los animales fueron colocados en el tanque de agua y tuvieron que localizar la plataforma sumergida en 60 segundos. Los animales fueron entrenados en 4 ensayos sucesivos en un lugar de inicio diferente en cada ensayo. El lugar de inicio por ensayo fue similar para todos los animales. Se midió el tiempo para localizar la plataforma por ensayo. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Tiempo para llegar a la plataforma en la tarea del laberinto acuático de Morris (latencia en segundos).

dieta	ensayo 1	ensayo 2	ensayo 3	ensayo 4	promedio
Dieta 1	50,09±5,21	40,97±8,78	30,15±8,91	28,88±5,43	37,52±3,50
Dieta 6	54,05±3,93	27,97±6,40	28,71±8,68	24,98±18,19	33,92±3,49

[0113] Como se puede deducir de la tabla 7, el rendimiento mejora en ratas que han consumido la composición de la presente invención. Especialmente destacada fue la curva de aprendizaje, que era mucho más pronunciada cuando se consumía una dieta de la presente invención. Esto es indicativo de un rendimiento cognitivo mejorado, en particular el rendimiento de la memoria, más particularmente, el rendimiento de la memoria de aprendizaje, la memoria y el aprendizaje espacial.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual en un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una composición nutricional que comprende del 0,1 al 0,6 % en peso de DHA en base al contenido total de ácidos grasos y
 - a) del 10 al 50 % en peso de lípidos vegetales en base al peso seco de la composición, y
 - 10 b1) del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos en base a los lípidos totales y/o
 - b2) del 0,6 al 25 % en peso de lípidos polares en base a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,
 - y donde dicha composición comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares, y
 - 15 donde dichos glóbulos lipídicos tienen
 - 1) un diámetro modal ponderado por volumen superior a 1,0 μm , preferiblemente entre 1,0 y 10 μm , y/o
 - 2) un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45, más preferiblemente al menos un 55 % en volumen en base a los lípidos totales, y
- 20 donde la composición se administra a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses y la mejora no terapéutica del rendimiento conductual se produce cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad superior a 5 años.
- 25 2. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual según la reivindicación 1, donde la composición comprende AGPI-CL n-3 en una cantidad de al menos un 0,2 % en peso del contenido total de ácidos grasos y que no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos.
- 30 3. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual según la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende AGPI-CL n-6 en una cantidad de al menos un 0,02 % en peso del contenido total de ácidos grasos y que no excede el 5 % en peso del contenido total de ácidos grasos.
- 35 4. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición comprende ARA en una cantidad del 0,1 al 0,6 % en peso en base al contenido total de ácidos grasos.
5. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde los fosfolípidos se derivan de la leche.
- 40 6. Método para la mejora no terapéutica del rendimiento conductual según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición es un polvo adecuado para elaborar una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua.