

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 594**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/29** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

**A61K 31/201** (2006.01)

**A61K 35/60** (2006.01)

**A61K 36/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2009 E 09788299 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2341784**

54 Título: **Composiciones nutricionales con glóbulos lipídicos revestidos**

30 Prioridad:

**02.09.2008 EP 08163478**

**02.09.2008 US 93548 P**

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

**08.03.2013**

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;  
BOEHM, GÜNTHER y  
VAN BAALEN, ANTONIE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 397 594 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones nutricionales con glóbulos lipídicos revestidos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere al campo de fórmula de leche infantil y leches de crecimiento para evitar obesidad más tarde en la vida.

10 ANTECEDENTES

[0002] La lactancia es el método preferido para alimentar a bebés. No obstante, hay circunstancias que hacen imposible o menos deseable la lactancia. En aquellos casos fórmulas infantiles son una buena alternativa. La composición de fórmulas infantiles modernas se adapta en tal manera que cumple muchos de los requisitos nutricionales especiales del bebé de rápido crecimiento y desarrollo.

[0003] Todavía parece que se pueden hacer mejoras hacia la constitución de fórmulas de leche infantiles. Lactantes alimentados a pecho tienen una menor probabilidad de ser obesos más tarde en la vida, en comparación con lactantes alimentados con fórmula, pero se sabe poco sobre los efectos de ingredientes en las fórmulas infantiles en la obesidad más tarde en la vida. Obesidad es un problema de salud importante. Es una condición médica en el que grasa corporal de exceso se ha acumulado en la medida en que puede tener un efecto adverso en la salud, conduciendo a esperanza de vida reducida y se asocia con muchas enfermedades, particularmente cardiopatía, diabetes de tipo 2, dificultades de respiración durante el sueño, determinados tipos de cáncer, y osteoartritis. Obesidad es una causa evitable principal de muerte a nivel mundial, con prevalencia en aumento en adultos y niños, y autoridades la ven como uno de los problemas de salud pública más serios del siglo XXI. La presente invención se refiere a tal composición de futuro cuerpo saludable.

[0004] WO 2007/073194 se refiere a fórmulas infantiles que comprenden fosfolípidos, esfingolípidos, y colesterol para la prevención de obesidad. WO 2007/073193 se refiere a fórmulas infantiles con proporciones de ácido linoleico específico a ácido alfa-linolénico, contenido bajo de ácido linoleico y que comprenden fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y/o colina más uridina para la prevención de obesidad más tarde en la vida. EP1800675 se refiere a una composición con ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y manganeso y/o molibdeno para mejorar composición de membrana para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos.

[0005] Michalski et al, 2005, J Dairy Sci 88:1927-1940 divulga la distribución por tamaño de glóbulos lípidos en la leche humana y fórmula infantil. WO 2005/051091 se refiere a una combinación de lípidos que sobre dispersión o emulsión en un medio esencialmente acuoso con otros ingredientes de fórmula infantil forma una dispersión o emulsión sustancialmente homogénea con una microestructura lipídica con glóbulo que es esencialmente mimética de la microestructura globular correspondiente de grasa láctea humana de origen natural. No obstante, ninguno de los efectos en la obesidad más tarde en la vida está descrito.

[0006] WO 2006/094995 proporciona un proceso para preparar una fórmula infantil, centrándose en las cuestiones de coalescencia e inversión al extruir. Comprueba un producto sólido que es fácilmente dispersible bajo adición de agua para dar una mezcla homogénea de líquido de proteína, grasa y carbohidrato sin separación perceptible de fases acuosas y no acuosas. El tamaño medio de partícula D(0,5) está en el intervalo de 0,2 a 10 micras. No se hace mención de obesidad en el documento.

[0007] SU 1 084 006 divulga un proceso para preparar emulsiones alimenticias para alimentación de niños e inválidos. El procedimiento produce glóbulos de grasa de aproximadamente 4 micras de diámetro, similares a la leche humana. Obesidad no es mencionada.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Los inventores sorprendentemente descubrieron que cuando la dieta administrada durante vida temprana comprende glóbulos lipídicos que se revisten con una capa que comprende lípidos polares la composición corporal más tarde en la vida se ve afectada. Glóbulos lipídicos de recubrimiento en la dieta infantil produce una disminución de la masa de grasa, disminución de masa de grasa relativa y/o disminución de obesidad más tarde en la vida. Estos resultados no eran o no a un grado mucho inferior observados cuando los lípidos polares fueron añadidos separadamente de los glóbulos lipídicos a la dieta. En particular la hipertrofia de adipocito fue reducida. Obesidad provocada por hipertrofia de adipocito se piensa que es indicativa para aparición de obesidad más tarde en la vida y está más asociada a problemas de salud tal como resistencia a la insulina que cual obesidad provocada por hiperplasia de adipocito.

[0009] La diferencia importante entre las fórmulas fue el recubrimiento de los glóbulos lipídicos con lípidos polares, mientras que el perfil de ácido graso fue similar en las fórmulas. Con la excepción de una masa de grasa reducida con la dieta con pequeños glóbulos lipídicos revestidos de lípido polar, las fórmulas además habilitaron un buen crecimiento

similar y desarrollo temprano en la vida y no tuvieron ningún efecto significativo en el peso corporal, masa corporal magra y masa de grasa temprano en la vida. Así no hubo ningún efecto directo, por ejemplo un efecto preventivo de obesidad, de la dieta. Este es ventajoso ya que en bebés y niños jóvenes masa de grasa tiene funciones importantes en la acumulación de energía, aislamiento, almacenamiento de vitaminas solubles en grasa y desarrollo hormonal, tal como el desarrollo de sensibilidad de leptina y de insulina y por lo tanto no es deseable reducir significativamente masa de grasa en bebés y niños jóvenes.

[0010] Un efecto incluso mejorado en la masa de grasa, y masa de grasa en relación a masa corporal total más tarde en la vida fue observado cuando los glóbulos lipídicos revestidos por una capa externa de lípidos polares fueron aumentados en tamaño.

[0011] Fórmulas de leche infantil estándar tienen grasa vegetal como componente lípido. El lípido se homogeneiza para crear una emulsión estable y los glóbulos lipídicos son pequeños, con un diámetro modal ponderado en volumen en el intervalo de aproximadamente 0,3 - 0,6  $\mu\text{m}$ . Típicamente, lípidos polares no son añadidos en concreto, pero cantidades pequeñas pueden estar presentes en la fórmula lista para beber por cuestiones de estabilidad. Se descubrió que los glóbulos lipídicos de fórmulas infantiles estándar, por ejemplo obtenido a partir polvo, están cubiertas con proteínas de leche y no con lípidos polares. Se asume que estas proteínas en particular son caseína.

[0012] La presente invención se refiere a fórmulas infantiles o leches de crecimiento para niños pequeños que comprenden grasas vegetales con glóbulos lipídicos revestidos por lípidos polares. Esto se puede conseguir homogeneizando el componente lípido que comprende grasa vegetal en presencia de lípidos polares, antes de un paso de secado.

[0013] Ahora sorprendentemente se ha descubierto que el recubrimiento del glóbulo lipídico administrado temprano en la vida con lípidos polares es uno de los factores determinantes que afectan composición corporal, en particular masa de grasa, más tarde en la vida. Este efecto en la masa de grasa fue incluso más pronunciado cuando los glóbulos lipídicos fueron aumentados en tamaño. Dado que ventajosamente los efectos agudos de la dieta en la composición corporal observados fueron menos que los efectos observados más tarde en la vida, se concluye que la dieta programó o estampó el cuerpo de manera que dio lugar más tarde en la vida, en el desarrollo de una composición corporal mejorada, después de un crecimiento adicional bajo condiciones similares.

[0014] La presente invención por lo tanto se puede usar para composiciones alimenticias destinadas para bebés y/o niños pequeños para prevenir obesidad, aumentar masa corporal magra y/o reducir masa grasa más tarde en la vida.

### 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0015] La presente invención se expone en el conjunto anexo de reivindicaciones.

[0016] La presente invención así concierne un método para prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, y/o tratamiento de obesidad, dicho método comprendiendo administración a un sujeto humano de una composición nutricional que comprende 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y  
 i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o  
 ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,  
 dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0017] También la presente invención concierne un método para mejorar composición corporal, la mejora de composición corporal siendo seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa reducida, y masa grasa reducida en relación a peso corporal total, dicho método comprendiendo administración a un sujeto humano de una composición nutricional que comprende  
 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y  
 i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o  
 ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,  
 dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0018] En un aspecto la presente invención concierne un método no terapéutico para prevención de obesidad y/o reducción del riesgo de obesidad, dicho método comprendiendo administración a un sujeto humano de una composición nutricional que comprende  
 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y  
 i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o  
 ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,  
 dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un

recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0019] También en un aspecto la presente invención concierne un método no terapéutico para mejorar composición corporal, la mejora de composición corporal siendo seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa reducida, y masa grasa reducida en relación a peso corporal total, dicho método comprendiendo administración a un sujeto humano de una composición nutricional que comprende

10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o

ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,

dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0020] La presente invención puede también ser redactada como el uso de lípido para la producción de una composición nutricional para prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, y/o tratamiento de obesidad, dicha composición nutricional comprendiendo

10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o

ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,

y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0021] La invención también concierne el uso de lípido para la producción de una composición nutricional para mejorar composición corporal, la mejora de composición corporal siendo seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa reducida, y masa grasa reducida en relación a peso corporal total, dicha composición nutricional comprendiendo

10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o

ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,

y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

[0022] La presente invención puede también ser redactada como una composición nutricional que comprende 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o

ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,

dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares

para uso en la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, y/o tratamiento de obesidad.

[0023] La invención también concierne una composición nutricional que comprende

10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales, o

ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol

dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares para uso en la mejora de composición corporal, la mejora de composición corporal siendo seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa reducida, y masa grasa reducida en relación a peso corporal total.

[0024] Además la invención se refiere a una composición nutricional que comprende

a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

b) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales, donde los fosfolípidos se derivan de lípidos de leche

y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos

donde dichos glóbulos lipídicos tienen

i) un diámetro modal ponderado en volumen sobre de 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1,0 y 10  $\mu\text{m}$ , y/o

ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % de volumen, más preferiblemente al menos 55 % de volumen basado en lípidos totales.

[0025] Además la invención se refiere a una composición nutricional que comprende

a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

b) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos,

glicoesfingolípidos y colesterol basado en lípidos totales

y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos lípidos polares,

donde dichos glóbulos lipídicos tienen

5 i) un diámetro modal ponderado en volumen sobre 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1,0 y 10  $\mu\text{m}$ , y/o

ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % de volumen, más preferiblemente al menos 55 % de volumen basado en lípidos totales.

[0026] En un aspecto la invención concierne una composición nutricional que comprende

10 a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y

b1) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales, donde los fosfolípidos se derivan de lípidos de leche o

b2) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol basado en lípidos totales

15 donde los lípidos tienen un perfil de ácido graso con un ácido linoleico para proporción en peso de ácido alfa-linolénico entre 4 y 7

y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares,

donde dichos glóbulos lipídicos tienen

20 i) un diámetro modal ponderado en volumen inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 0,3-0,6  $\mu\text{m}$ , y

ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de menos que 45 % de volumen basado en lípidos totales, preferiblemente una distribución por tamaño donde más que 55 % de volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2  $\mu\text{m}$ .

#### Obesidad

25 [0027] La presente composición es preferiblemente administrada a un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses, preferiblemente inferior a 18 meses, más preferiblemente inferior a 12 meses, incluso más preferiblemente inferior a 6 meses. Preferiblemente el sujeto humano no está obeso y/o no sufre de sobrepeso. Obesidad en la presente invención se refiere a un exceso de masa grasa corporal. Masa grasa es también conocida como tejido adiposo o tejido graso.

Una persona humana adulta padece de obesidad si más del 25 % en peso (para hombre) o más del 30 % en peso (para

30 mujeres) de peso corporal es masa grasa. Obesidad es a veces referida como adiposidad. Maneras adecuadas para determinar % masa grasa corporal son pesaje bajo el agua, medición de pliegue de piel, análisis de impedancia bioeléctrica, tomografía computada (exploración CT/CAT), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI/NMR), ultrasonografía y absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). Un método preferido es medición de

DEXA. En el contexto de esta invención masa grasa corporal se determina por DEXA.

35

#### Componente lipídico

[0028] La presente composición comprende lípido. El lípido proporciona preferiblemente 30 a 60% de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente la presente composición comprende lípido proporcionando 35 a 55% de las

40 calorías totales, incluso más preferiblemente la presente composición comprende lípido proporcionando 40 a 50% de las calorías totales. Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo-para-alimentar, la composición preferiblemente comprende 2,1 a 6,5 g de lípido por 100 ml, más preferiblemente 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Basado en

45 peso en seco la presente composición preferiblemente comprende 10 a 50 % en peso, más preferiblemente 12,5 a 40 % en peso de lípido, incluso más preferiblemente 19 a 30 % en peso de lípido.

[0029] Lípidos incluyen lípidos polares (tal como fosfolípidos, glicolípidos, esfingomielina, y colesterol), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y ácidos grasos libres. Preferiblemente la composición comprende al menos 75 % en peso, más

preferiblemente al menos 85 % en peso de triglicéridos basados en lípidos totales.

50 [0030] El lípido de la presente invención comprende lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales habilita ventajosamente un perfil ácido graso óptimo, alto en ácidos grasos (poli)insaturados y/o más recordativo a grasa láctea humana. Usando lípidos de leche de la vaca solo, u otros mamíferos domésticos, no proporciona un perfil ácido graso

óptimo. Este perfil ácido graso menos óptimo, tal como una gran cantidad de ácidos grasos saturados, se sabe que resulta en obesidad aumentada. Preferiblemente la presente composición comprende al menos uno, preferiblemente al

55 menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste de aceite de linaza (aceite de linaza), aceite de semilla de colza (tal como aceite de colza, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúcido y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espiño amarillo, aceite de cáñamo,

60 aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de alazor, aceite de alazor alto oleico, aceite de oliva, aceite de semilla de casis, aceite de echium, aceite de coco, aceite de palma y aceite de nuez de palma. 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, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico. Lípidos vegetales disponibles comercialmente son típicamente ofrecidos en la forma de una fase continua de aceite.

Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo-para-alimentar, la composición preferiblemente

65 comprende 2,1 a 6,5 g de lípido vegetal por 100 ml, más preferiblemente 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Basado en peso en seco la presente composición preferiblemente comprende 10 a 50 % en peso, más preferiblemente 12,5 a 40 % en peso de lípido de vegetal, incluso más preferiblemente 19 a 30 % en peso. Preferiblemente la composición comprende 50 a

100 % en peso de lípidos vegetales basados en lípidos totales, más preferiblemente 70 a 100 % en peso, incluso más preferiblemente 75 a 97 % en peso. Se nota por lo tanto que la presente composición también puede comprender lípidos no vegetales. Lípidos no vegetales preferidos y adecuados se especifican adicionalmente más debajo.

##### 5 Lípidos polares

[0031] La presente invención comprende lípidos polares. Lípidos polares son anfipáticos de naturaleza e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélinea y/o colesterol. Más preferiblemente la composición comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomiélinea). Lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélinea y colesterol. Según la presente invención lípidos polares están presentes como un recubrimiento del glóbulo lipídico. Por "recubrimiento" se entiende que la capa de superficie externa del glóbulo lipídico comprende lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. La presencia de lípidos polares como un recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada temprano en la vida fue encontrada para ventajosamente adicionalmente reducir masa grasa, reducir masa grasa relativa, es decir obesidad, y/o aumentar masa corporal magra más tarde en la vida.

[0032] La presente composición preferiblemente comprende glicerofosfolípidos. Glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados de ácidos grasos esterificados a los grupos hidróxilo en carbono-1 y carbono-2 de la fracción de glicerol de esqueleto y un grupo de fosfato cargado negativamente fijado a carbono-3 del glicerol vía un enlace estérico, y opcionalmente un grupo de colina (en el caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo de serina (en el caso de fosfatidilserina, PS), un grupo de etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo de inositol (en el caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo de glicerol (en el caso de fosfatidilglicerol, PG) fijado al grupo de fosfato. 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.

[0033] La presente composición preferiblemente comprende glicoesfingolípidos. El término glicoesfingolípidos como en la presente invención particularmente se refiere a glicolípidos con una amino alcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina está enlazado en O a un grupo de cabecera cargado tal como etanolamina, serina o esqueleto de colina. El esqueleto es también amida enlazado a un grupo acilo graso. Glicoesfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar juntados en una conexión  $\beta$ -glicosídica en la posición de 1-hidróxilo. Preferiblemente la presente composición contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo que consiste de GM3 y GD3.

[0034] La presente composición preferiblemente comprende esfingomiélinea. Esfingomiélineas tienen una molécula de fosforilcolina o de fosforiletanolamina esterificada al grupo de 1-hidroxilo de una ceramida. Se clasifican como fosfolípido al igual que esfingolípidos, pero no se clasifican como un glicerofosfolípido ni como un glicoesfingolípidos.

[0035] Esfingolípidos están en la presente invención definidos como la suma de esfingomiélinea y glicoesfingolípidos. Fosfolípidos están en la presente invención definidos como la suma de esfingomiélinea y glicerofosfolípidos. Preferiblemente los fosfolípidos se derivan de lípidos de leche. Preferiblemente la proporción en peso de fosfolípidos: glicoesfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente 2:1 a 5:1.

[0036] Preferiblemente la presente composición comprende fosfolípidos. Preferiblemente la presente composición comprende 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales, más preferiblemente 0,5 a 10 % en peso, más preferiblemente 1 a 10 % en peso, incluso más preferiblemente 2 a 10 % en peso incluso más preferiblemente 3 a 8 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales. Preferiblemente la presente composición comprende 0,1 a 10 % en peso de glicoesfingolípidos basados en lípidos totales, más preferiblemente 0,5 a 5 % en peso, incluso más preferiblemente 2 a 4 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende 0,5 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basado en lípidos totales, más preferiblemente 1,0 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basado en lípidos totales.

[0037] La presente composición preferiblemente comprende colesterol. La presente composición preferiblemente comprende al menos 0,005 % en peso de colesterol basado en lípidos totales, más preferiblemente al menos 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos 0,05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,1 % en peso. Preferiblemente la cantidad de colesterol no excede 10 % en peso basado en lípidos totales, más preferiblemente no excede 5 % en peso, incluso más preferiblemente no excede 1 % en peso de lípidos totales.

[0038] Preferiblemente la presente composición comprende 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basado en lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente 0,6 a 12 % en peso, más preferiblemente 1 a 10 % en peso, incluso más preferiblemente 2 a 10 % en peso, incluso más preferiblemente 3,0 a 10 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol.

[0039] Fuentes preferidas para suministrar los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol son lípidos de huevo, grasa láctea, grasa de leche de manteca y grasa de suero de mantequilla (tal como grasa de suero beta). Una fuente preferida para fosfolípidos, particularmente PC, es lecitina de soja y/o lecitina de girasol. La presente composición preferiblemente

comprende fosfolípidos derivados de leche. Preferiblemente la presente composición comprende fosfolípidos y glicoesfingolípidos derivados de leche. Preferiblemente también colesterol se obtiene de leche. Preferiblemente los lípidos polares se derivan de la leche. Lípidos polares derivados de leche incluyen los lípidos polares aislados de lípido de leche, lípido de nata, lípido de suero de mantequilla (lípido de suero beta), lípido de lactosuero, lípido de queso y/o lípido de leche de manteca. El lípido de leche de manteca es típicamente obtenido durante la producción de leche de manteca. El lípido de suero de mantequilla o lípido de suero beta es típicamente obtenido durante la producción de grasa láctea anhidra de mantequilla. Preferiblemente los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol se obtienen de nata de leche. La composición preferiblemente comprende fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de leche de vacas, yeguas, oveja, cabras, búfalos, caballos y camellos. Es además preferido usar un extracto lípido aislado de leche de vaca. El uso de lípidos polares de grasa láctea ventajosamente comprende los lípidos polares de membranas de glóbulo de grasa láctea, que es más recordativo a la situación en la leche humana. Lípidos polares derivados de leche grasa ventajosamente reducen masa grasa a una extensión más grande que lípidos polares de otras fuentes. Los lípidos polares se localizan en la superficie del glóbulo lipídico, es decir como un recubrimiento o capa externa. Una vía adecuada para determinar si los lípidos polares se localizan en la superficie de los glóbulos lipídicos es microscopía de barrido láser como dado en el ejemplo 1. El uso concomitante de lípidos polares derivados de leche de animales domésticos y triglicéridos derivados de lípidos vegetales por lo tanto habilita para producir glóbulos lipídicos revestidos con un recubrimiento más similar a la leche humana, mientras al mismo tiempo proporcionando un perfil de ácido graso óptimo. Fuentes adecuadas disponibles comercialmente para lípidos polares de leche son BAEF, SM2, SM3 y SM4 polvo de Corman, Salibra of Glanbia, y LacProdan MFGM- 10 o PL20 de Arla. Preferiblemente la fuente de lípidos polares de leche comprende al menos 4 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales, más preferiblemente 7 a 75 % en peso, de la forma más preferible 20 a 70 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales. Preferiblemente la proporción en peso fosfolípidos para proteína está sobre de 0,10, más preferiblemente sobre de 0,20, incluso más preferiblemente sobre de 0,3. Preferiblemente al menos 25 % en peso, más preferiblemente al menos 40 % en peso, de la forma más preferible al menos 75 % en peso de los lípidos polares se deriva de lípidos polares de leche.

25

#### Composición de ácido graso

[0040] Aquí LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere a ácido  $\alpha$ -linolénico y/o cadena de acilo (18:3 n3); LCPUFA se refiere a ácidos poliinsaturados grasos 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 a ácido docosahexaenoico y/o cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico y/o cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico y/o cadena de acilo (20:4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico y/o cadena de acilo (22:5 n3). Ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6,8 o 10 átomos de carbono.

35

[0041] LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento saludable y desarrollo, aún en una cantidad tan baja como sea posible para prevenir incidencia de obesidad más tarde en la vida. La composición por lo tanto preferiblemente comprende menos que 15 % en peso de LA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente entre 5 y 14,5 % en peso, más preferiblemente entre 6 y 10 % en peso. Preferiblemente la composición comprende sobre 5 % en peso de LA basado en ácidos grasos. Preferiblemente ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento saludable y desarrollo del bebé. La presente composición por lo tanto preferiblemente comprende al menos 1,0 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales.

40

[0042] Preferiblemente la composición comprende al menos 1,5 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 2,0 % en peso. Preferiblemente la composición comprende menos que 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos que 5,0 % en peso basado en ácidos grasos totales. La proporción en peso LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir obesidad, mientras que al mismo tiempo asegurar un crecimiento y desarrollo normal. Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende 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, incluso más preferiblemente entre 4 y 5,5, incluso más preferiblemente entre 4 y 5.

50

[0043] Dado que MCFA contribuye a una masa grasa reducida más tarde en la vida cuando se administra a un bebé, la presente composición preferiblemente comprende al menos 3 % en peso de MCFA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 10 % en peso, incluso más preferiblemente 15 % en peso. Dado que MCFA reduce deposición de grasa corporal sin preferencia para masa grasa central, y dado que MFCA no reduce el número de adipocitos, la presente composición ventajosamente comprende menos del 50 % en peso de MCFA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente menos que 40 % en peso, incluso más preferiblemente menos del 25 % en peso.

55

[0044] Preferiblemente la presente composición comprende n-3 LC-PUFA, dado que n-3 LC-PUFA reduce la obesidad más tarde en la vida, más preferiblemente obesidad central. Más preferiblemente, la presente composición comprende AEP, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Dado que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA es ya eficaz y crecimiento y desarrollo normal son importantes, el contenido de n-3 LC-PUFA en la presente composición, preferiblemente no excede 15 % en peso del contenido de ácido graso total, preferiblemente no excede 10 % en peso, incluso más preferiblemente no excede 5 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0,2 % en peso, preferiblemente al menos 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos 0,75 % en peso de n-3 LC-PUFA del contenido de ácido graso total.

65

[0045] Como el grupo de n-6 ácidos grasos, especialmente ácido araquidónico (AA) y LA como su precursor, contrarreacciones el grupo de n-3 ácidos grasos, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de AA. El contenido de n-6 LC-PUFA preferiblemente no excede 5 % en peso, más preferiblemente no excede 2,0 % en peso, más preferiblemente no excede 0,75 % en peso, incluso más preferiblemente no excede 0,5 % en peso, basado en ácidos grasos totales. Dado que AA es importante en bebés para membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de tejidos neurológicos, la cantidad de n-6 LC-PUFA es preferiblemente al menos 0,02 % en peso más preferiblemente al menos 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos 0,1 % en peso basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 0,2 % en peso. La presencia de AA es ventajosa en una composición baja en LA ya que remedia deficiencia de LA. La presencia de, cantidades preferiblemente bajas, de AA es beneficiosa en nutrición para ser administrada a bebés con edad inferior a 6 meses, ya que para estos bebés la fórmula infantil es generalmente la única fuente de nutrición.

[0046] Preferiblemente además del lípido vegetal, un lípido seleccionado de aceite de pescado (preferiblemente aceite de atún) y aceite de célula única (tal como algas, aceite microbiano y aceite fúngico) está presente. Estas fuentes de aceite se adecuan como fuentes LC-PUFA. Preferiblemente como una fuente de aceite de célula única n-3 LCPUFA, incluyendo aceite algal y aceite microbiano, se usa, ya que estas fuentes de aceite tienen una baja proporción EPA/DHA, que produce un efecto antiobesidad aumentado. Más preferiblemente aceite de pescado (incluso más preferiblemente aceite de atún) se usa como una fuente de n-3 LC-PUFA dado que tienen una concentración EPA más alta que es ventajosa ya que el EPA es precursor de eicosanoides que tienen un efecto antiobesidad adicional. Así 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 fúngico y aceite microbiano.

#### Proceso para obtener glóbulos lipídicos revestidos de lípidos polares

[0047] La presente composición comprende glóbulos lipídicos. El tamaño de los glóbulos lipídicos se puede manipular ajustando pasos de proceso por los que la presente composición es fabricada. Una manera preferida y adecuada para obtener glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares es aumentando la cantidad de lípidos polares en comparación con cantidades típicamente presentes en fórmula infantil y teniendo estos lípidos polares presentes durante el proceso de homogeneización, donde la mezcla de fase acuosa y fase oleosa es homogeneizada. Cantidades típicas de fosfolípidos / lípidos polares en la fórmula infantil son aproximadamente 0,15 % en peso / 0,2 % en peso basado en grasa total. La cantidad de fosfolípidos se aumenta a por lo menos 0,5 peso%, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso basado en grasa total o la cantidad de lípidos polares se aumenta a por lo menos 0,6 % en peso, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso basado en grasa total. En la fórmula de leche infantil estándar la fracción lipídica (normalmente comprendiendo grasa vegetal, una pequeña cantidad de lípidos polares y vitaminas solubles en grasa) se mezcla en la fracción acuosa (normalmente comprendiendo agua, leche desnatada, lactosuero, carbohidratos digeribles tal como lactosa, vitaminas solubles en agua y minerales y opcionalmente carbohidratos no digeribles) por homogeneización. Si ninguna homogeneización tuviera lugar, la parte lipídica se haría nata muy rápidamente, es decir se separa de la parte acuosa y se acumula en la parte superior. Homogeneización es el proceso de romper la fase de grasa en tamaños más pequeños de modo que ya no se separa rápidamente de la fase acuosa pero se mantiene en una emulsión estable. Este se realiza forzando la leche a alta presión a través de orificios pequeños.

[0048] El proceso comprende los siguientes pasos:

45 1 Mezclar ingredientes

[0049] Los ingredientes de la composición son mezclados, por ejemplo preferiblemente combinados. Básicamente una fase lipídica, que comprende los lípidos vegetales, y una fase acuosa son añadidas juntas. Los ingredientes además comprenden lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos. Los ingredientes de la fase acuosa pueden comprender agua, leche desnatada (polvo), lactosuero (polvo), leche baja en grasa, lactosa, vitaminas solubles en agua y minerales. Preferiblemente la fase acuosa comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente la fase acuosa se ajusta a 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, teniendo lípidos polares presentes en la mezcla acuosa antes de la homogeneización produce un recubrimiento eficaz de los glóbulos lipídicos, que consiste esencialmente en triglicéridos, con un recubrimiento de lípidos polares. Preferiblemente la fase lipídica comprende 50 a 100 % en peso de lípidos vegetales basado en peso total de la fase lipídica. En vez de en la fase acuosa, los lípidos polares, más preferiblemente los fosfolípidos, pueden también estar presentes en la fase lipídica o en ambas fases. Alternativamente los lípidos polares se pueden añadir separadamente a una fase lipídica y acuosa. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípido a lípidos totales es de 0,5 a 20 % en peso, más preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso, incluso más preferiblemente de 3 a 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. La fase lipídica y acuosa son preferiblemente calentadas antes ser añadidas juntas, preferiblemente a una temperatura de 40 °C a 80 °C, más preferiblemente 55 °C a 70 °C, incluso más preferiblemente 55 °C a 60 °C. La mezcla es también mantenida a esta temperatura y mezclada. Una manera adecuada para mezclar es usando un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000 - 10000 r.p.m. Posteriormente agua desmineralizada se puede añadir a esta mezcla, para obtener el % de materia seca deseada. Un % de materia seca deseada es por ejemplo 15%.

Alternativamente, la fase lipídica se inyecta a la fase acuosa inmediatamente antes de homogeneización. Minerales, vitaminas y gomas estabilizantes se pueden añadir a varios puntos en el proceso dependiendo de su sensibilidad al calor. Mezcla puede por ejemplo ser realizada con un agitador de alto nivel de cizallamiento. En el proceso de la presente invención, leche desnatada (caseína) preferiblemente no está presente en este paso y añadida a la composición después de homogeneización de la fracción grasa en la fracción acuosa (comprendiendo compuestos tal como lactosuero, proteína de lactosuero, lactosa).

## 2 Pasteurización

[0050] Preferiblemente la mezcla es luego pasteurizada. Pasteurización implica un paso de calentamiento rápido bajo condiciones controladas que microorganismos no pueden sobrevivir. Una temperatura de 60 a 80° C, más preferiblemente 65 a 75 °C, mantenida durante al menos 15 s, normalmente adecuadamente reduce células vegetativas de microorganismos. Diferentes métodos de pasteurización se conocen y son comercialmente factibles. Alternativamente este paso puede también ser realizado antes de la mezcla como en el paso 1 y/o puede ser sustituido por el paso de calentamiento a 60 °C en el paso 1.

## 3 Homogeneización

[0051] Posteriormente la mezcla opcionalmente pasteurizada que comprende lípidos vegetales, lípidos polares y una fase acuosa es homogeneizada. Homogeneización es un proceso que aumenta la uniformidad y la estabilidad de la emulsión reduciendo el tamaño de los glóbulos lipídicos en la fórmula. Este paso de proceso se puede realizar con una variedad de equipamiento mezclador, que aplica alto nivel de cizallamiento al producto. Este tipo de mezcla rompe los glóbulos lipídicos en glóbulos más pequeños. La mezcla obtenida es preferiblemente homogeneizada en dos pasos, por ejemplo a 250 a 50 bar, respectivamente, así una presión total de 300 bar para obtener glóbulos pequeños, estables de lípido.

En caso de que se prefiere que el tamaño de los glóbulos lipídicos sea más grande los pasos de homogeneización son realizados bajo presiones mucho inferiores. Por ejemplo 60° C a 5 a 100, preferiblemente 30-100 bar y 5 a 50 bar respectivamente, con una presión total de 35 a 150 bar. Alternativamente, la mezcla obtenida es preferiblemente homogeneizada en dos pasos a una temperatura inferior, entre 15 y 40 °C, preferiblemente aproximadamente 20° C a 5 a 50 y 5 a 50 bar respectivamente, con una presión total de 5 a 100 bar. Este es notablemente inferior a presiones estándar, que típicamente son 250 a 50 bar, respectivamente, así una presión total de 300 bar. Será dependiente del homogeneizador específico usado, qué presión se aplica. Una manera adecuada es usar una presión de 100 bar en el primer paso y 50 bar en el segundo paso en un Niro Suavi NS 2006 H Homogeneizador a una temperatura de 60 °C. Una manera adecuada es usar una presión de 5 bar en el primer paso y 20 bar en el segundo paso en un Niro Suavi NS 2006 H Homogeneizador a una temperatura de 20 °C.

Posteriormente opcionalmente otros ingredientes, no siendo lípido, pueden ser añadidos.

## 4 Esterilización

[0052] Posteriormente, la emulsión obtenida en la fase 3 es preferiblemente esterilizada. Preferiblemente esterilización se desarrolla en línea a temperatura ultra elevada (UHT) y/o en contenedores apropiados para obtener una fórmula en forma de un líquido estéril. Una manera adecuada para 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. Preferiblemente la composición obtenida por el proceso anterior después se seca por atomización. Alternativamente, la emulsión obtenida en la fase 3 se concentra por evaporación, posteriormente esterilizada a temperatura ultra elevada y posteriormente secada por atomización para dar un polvo secado por atomización que se rellena en contenedores apropiados.

[0053] La diferencia en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos puede adicionalmente derivar del potencial zeta. Potencial zeta (potencial  $\zeta$ ) 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 se relaciona también con la estabilidad de dispersiones coloidales. Un alto potencial zeta absoluto conferirá estabilidad, es decir la solución o dispersión resistirá a agregación.

### Tamaño de glóbulo lipídico

[0054] Según la presente invención, 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 preferiblemente comprende al menos 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente esencialmente consiste en triglicéridos. El recubrimiento comprende fosfolípidos y/o lípidos polares. No todos los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición necesitan necesariamente estar comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una parte mayor lo está. Preferiblemente más de 50 % en peso, más preferiblemente más de 70 % en peso, incluso más preferiblemente más de 85 % en peso, de la forma más preferible más de 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 estar necesariamente

comprendidos en el núcleo de glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una mayor parte lo está, preferiblemente más de 50% en peso, más preferiblemente más de 70 % en peso, incluso más preferiblemente más de 85 % en peso, incluso más preferiblemente más de 95 % en peso, de la forma más preferible más de 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición se comprenden en el núcleo de glóbulos lipídicos. En una forma de realización

5

los glóbulos lipídicos de la presente invención preferiblemente tienen

1. un diámetro modal ponderado en volumen sobre de 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente sobre 3,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 4,0  $\mu\text{m}$  o por encima, 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  $\mu\text{m}$ , de la forma más preferible entre 4,0  $\mu\text{m}$  y 8,0  $\mu\text{m}$  y/o

10

2. una distribución por tamaño de manera que al menos 45 % de volumen, preferiblemente al menos 55 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 65 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 75 % de volumen tiene un diámetro entre 2 y 12  $\mu\text{m}$ . Más preferiblemente al menos 45 % de volumen, preferiblemente al menos 55 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 65 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 75 % de volumen tiene un diámetro entre 2 y 10  $\mu\text{m}$ . Incluso más preferiblemente al menos 45 % de volumen, preferiblemente al menos 55 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 65 % de volumen, incluso más preferiblemente al menos 75 % de volumen tiene un diámetro entre 4 y 10  $\mu\text{m}$ .

15

[0055] En otra forma de realización preferida los glóbulos lipídicos de la presente invención preferiblemente tienen

1. un diámetro modal ponderado en volumen inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , y preferiblemente en el intervalo de 0,2-0,7  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente en el intervalo de 0,3-0,6  $\mu\text{m}$ , y

20

2. una distribución por tamaño de manera que menos de 45 % de volumen, tiene un diámetro entre 2 y 12  $\mu\text{m}$ , preferiblemente una distribución por tamaño donde más de 55 % de volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente una distribución por tamaño que menos de 35 % de volumen, tiene un diámetro entre 2 y 12  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente una distribución por tamaño donde más de 65 % de volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2  $\mu\text{m}$ .

25

[0056] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en volumen de lípidos totales. El diámetro modal se refiere al diámetro que es el más presente basado en volumen de lípidos totales, o el valor de valor máximo en una representación gráfica, teniendo en la X como el diámetro y en la Y como el volumen (%).

30

[0057] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución por tamaño puede idóneamente ser determinado usando un analizador de tamaño de partícula tal como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, UK), por ejemplo por el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

#### Componente de carbohidrato digerible

35

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

40

[0059] Fuentes de carbohidrato digerible preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. Lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en leche humana. La presente composición preferiblemente comprende lactosa. La presente composición preferiblemente comprende carbohidrato digerible, donde al menos 35 % en peso, más preferiblemente al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 75 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 90 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Basado en peso en seco la presente composición preferiblemente comprende al menos 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos 40 % en peso.

50

#### Oligosacáridos no digeribles

[0060] Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (DP) entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60. Los oligosacáridos no digeribles ventajosamente previenen la aparición de resistencia a la insulina, que también supondrá una reducción de obesidad y/o masa grasa más tarde en la vida. Además, la presencia de oligosacáridos no digeribles ventajosamente produce una microbiota intestinal baja en Firmicutes y alto en Bacteroidetes, que produce una reducción de obesidad. Por lo tanto los oligosacáridos no digeribles se presumen de mejorar los efectos antiobesidad de los glóbulos lipídicos más grandes de la composición según la presente invención.

55

60

[0061] El oligosacárido no digerible es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de fructo- oligosacáridos (tal como inulina), galacto-oligosacáridos (tal como transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto- oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (tal como, gentio- nigero- y oligosacáridos de ciclodextrina), arabino- oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto- oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.

65

Preferiblemente la composición comprende acacia de goma en combinación con un oligosacárido no digerible.

[0062] Preferiblemente la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galacto-oligosacáridos, de la forma más preferible transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de transgalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Preferiblemente la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un DP de 2-10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2-60. El galacto-oligosacárido es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en transgalacto-oligosacáridos, 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 transgalacto-oligosacáridos ([galactosa]<sub>n</sub>-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 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10). Transgalacto-oligosacáridos (TOS) son por ejemplo vendidos bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente los sacáridos de los transgalacto-oligosacáridos están β-enlazados.

Fructo-oligosacárido es un oligosacárido no digerible que comprende una cadena de unidades de fructosa β enlazadas con un DP o DP promedio de 2 a 250, más preferiblemente 10 a 100. Fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es inulina. Fructo-oligosacárido adecuado para uso en las composiciones también está ya disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti). Oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente obtenidos de degradación de pectina. Oligosacáridos de ácido urónico preferiblemente son oligosacáridos de ácido galacturónico. Por lo tanto la presente composición preferiblemente comprende un producto de degradación de pectina con un DP entre 2 y 100. Preferiblemente el producto de degradación de pectina se obtiene a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica. Preferiblemente la composición comprende transgalacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un producto de degradación de pectina. La proporción EN peso transgalacto-oligosacárido: fructo-oligosacárido: producto de degradación de pectina es preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 3), más preferiblemente (12 a 7): 1: (1 a 2).

[0063] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente 150 mg a 1,50 g, incluso más preferiblemente 300 mg a 1 g por 100 ml. Basado en peso en seco, la composición preferiblemente comprende 0,25 % en peso a 20 % en peso, más preferiblemente 0,5 % en peso a 10 % en peso, incluso más preferiblemente 1,5 % en peso a 7,5 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz en la prevención de obesidad, mientras que una cantidad demasiado alta supondrá efectos secundarios de hinchamiento y molestia abdominal.

#### Componente de proteína

[0064] La presente composición preferiblemente comprende proteínas. El componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 15% de las calorías totales. Preferiblemente la presente composición comprende un componente de proteína que proporciona 6 a 12% de las calorías totales. Más preferiblemente proteína está presente en la composición debajo de 9% basado en calorías, más preferiblemente la composición comprende entre 7,2 y 8,0% de proteína basado en calorías totales, incluso más preferiblemente entre 7,3 y 7,7% basado en calorías totales. Una baja concentración de proteína asegura ventajosamente una respuesta de insulina inferior, así previniendo la proliferación de adipocitos en bebés. La leche humana comprende una cantidad inferior de proteína basada en calorías totales que la leche de vaca. La concentración de proteína en una composición nutricional se determina por la suma de proteína, péptidos y aminoácidos libres. Basado en peso en seco la composición preferiblemente comprende menos de 12 % en peso de proteína, más preferiblemente entre 9,6 a 12 % en peso, incluso más preferiblemente 10 a 11 % en peso. Basado en un producto de líquido listo para beber la composición preferiblemente comprende menos de 1,5 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente entre 1,2 y 1,5 g, incluso más preferiblemente entre 1,25 y 1,35 g.

[0065] La fuente de la proteína debería ser seleccionada de manera que se encuentran los requisitos mínimos para el contenido de aminoácido esencial y se asegura un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto fuentes de proteína basadas en proteínas de leche de vaca tal como lactosuero, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja, patata o guisante son preferidas. En el caso de que se usen proteínas de lactosuero, la fuente de proteína está preferiblemente basada en lactosuero ácido o lactosuero dulce, aislado de proteína de suero o mezclas derivadas y puede incluir α-lactoalbúmina y β-lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en lactosuero ácido o lactosuero dulce donde se ha eliminado caseína-glico-macropéptido (CGMP). Eliminación de CGMP de proteína de lactosuero dulce reduce ventajosamente el contenido de treonina de la proteína de lactosuero dulce. Un contenido de treonina reducida es también ventajosamente conseguido usando lactosuero ácido. Opcionalmente la fuente de proteína se puede suplementar con aminoácidos libres, tal como metionina, histidina, tirosina, arginina y/o triptófano para mejorar el perfil de aminoácido. Preferiblemente proteína de lactosuero enriquecida de α-lactoalbúmina se usa para optimizar el perfil de aminoácido. Usando fuentes de proteína con un perfil de aminoácido optimizado más cerca a aquel de leche materna habilita todos los aminoácidos esenciales a ser proporcionados a concentración de proteína reducida, debajo de 9 % basado en calorías, preferiblemente entre 7,2 y 8,0% basados en calorías y todavía asegura un crecimiento satisfactorio. Si lactosuero dulce donde CGMP ha sido eliminado se usa como la fuente de proteína, es preferiblemente suplementado por arginina libre en una cantidad de 0,1 a 3 % en peso y/o histidina libre en una cantidad de 0,1 a 1,5 % en peso basado en proteína.

[0066] Preferiblemente la composición comprende al menos 3 % en peso de caseína basado en peso en seco. Preferiblemente la caseína está intacta y/o no hidrolizada.

5 Composición nutricional

10 [0067] La presente composición es preferiblemente especialmente adecuada para la provisión de los requisitos diarios nutricionales a un humano con una edad inferior a 36 meses, particularmente un bebé con la edad inferior a 24 meses, incluso más preferiblemente un bebé con la edad inferior a 18 meses, de la forma más preferible inferior a 12 meses de edad. Por lo tanto, la composición nutritiva es para alimentar o se usa para alimentar un sujeto humano. La presente composición comprende un lípido, y preferiblemente una proteína y preferiblemente un componente de carbohidrato digerible donde el componente lípido proporciona preferiblemente 30 a 60 % de calorías totales, el componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 20%, más preferiblemente 5 a 15 % en peso, de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona preferiblemente 25 a 75% de las calorías totales. Preferiblemente la presente composición comprende un componente lípido que proporciona 35 a 50% de las calorías totales, un componente de proteína proporciona 6 a 12% de las calorías totales y un componente de carbohidrato digerible proporciona 40 a 60% de las calorías totales. La cantidad de calorías totales se determina por la suma de calorías derivada de proteína, lípidos y carbohidratos digeribles.

20 [0068] La presente composición no es leche materna. La presente composición comprende lípidos vegetales. Las composiciones de la invención preferiblemente comprenden otras fracciones, tales como vitaminas, minerales según directivas internacionales para fórmulas infantiles.

25 [0069] En una forma de realización la composición es un polvo adecuado para hacer una composición líquida después de reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua. Preferiblemente la composición es un polvo a ser reconstituido con agua. Fue sorprendentemente descubierto que el tamaño y el recubrimiento con lípidos polares de los glóbulos lipídicos se mantuvieron igual después del paso de secado y reconstitución posterior.

30 [0070] Con el fin de cumplir los requisitos calóricos del bebé, la composición preferiblemente comprende 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, incluso más preferiblemente 60 a 75 kcal/100 ml de líquido. Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre agua y consumo de caloría. La osmolaridad de la presente composición está preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l. La baja osmolaridad tiene como objetivo reducir el estrés gastrointestinal. El estrés puede inducir formación de adipocito.

35 [0071] Preferiblemente la composición está en una forma líquida, con una viscosidad inferior a 35 mPa.s, más preferiblemente inferior a 6 mPa.s como se midió en un viscosímetro Brookfield a 20°C a una velocidad de cizallamiento de 100 s<sup>-1</sup>. Adecuadamente, la composición está en una forma en polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido, o en una forma de concentrado líquido, que debería ser diluido con agua. Cuando la composición está en una forma líquida, el volumen preferido administrado en una base diaria está en el intervalo de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente aproximadamente 450 a 1000 ml al día.

Bebé

45 [0072] Adipocitos proliferan durante los primeros 36 meses de vida al igual que más limitado en la pubertad. La cantidad de adipocitos es un importante determinante en el grado de masa grasa, tejido adiposo y/o obesidad más tarde en la vida. Por lo tanto la presente composición es preferiblemente administrada al sujeto humano durante los primeros 3 años de vida. En una forma de realización del uso según la presente invención, la composición nutritiva es para alimentar o se usa para alimentar un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses. Se descubrió que hay un predominio de proliferación de adipocitos en los primeros 12 meses de vida con un óptimo en proliferación de adipocito perinatal. Por lo tanto, es particularmente preferido que la presente composición se administra a un sujeto humano en este periodo de vida. La presente composición es por lo tanto ventajosamente administrada a un humano de 0-24 meses, más preferiblemente a un humano de 0-18 meses, de la forma más preferible a un humano de 0-12 meses. La presente invención particularmente tiene como objetivo prevenir obesidad más tarde en la vida y preferiblemente no es un tratamiento de obesidad. Por lo tanto, la presente composición es preferiblemente administrada a un bebé y/o niño pequeño que no está sufriendo obesidad o sobrepeso. En una forma de realización del uso según la presente invención, la composición nutritiva es para alimentar un sujeto humano no obeso. Preferiblemente la composición es para ser usada en bebés con un peso apropiado para edad de gestación. Aunque la proliferación de adipocito es más pronunciada durante los primeros 36 meses de vida y pubertad, adipocitos se forman también a un grado inferior en el intervalo entre 36 meses y pubertad. Así la presente composición es preferiblemente administrada a una edad hasta 5 años, más preferiblemente hasta 10 años, más preferiblemente hasta 13 años.

65 [0073] Preferiblemente la composición es para ser usada en bebés que son prematuros o que son pequeños para su edad de gestación. Estos bebés experimentan después del nacimiento un crecimiento de recuperación, que es un riesgo adicional para el desarrollo de obesidad y/o demasiada masa grasa más tarde en la vida. Preferiblemente la

composición es para ser usada en bebés que son grandes para su edad de gestación. Estos bebés tienen un riesgo aumentado de desarrollar obesidad y/o demasiada masa grasa más tarde en la vida. Preferiblemente la composición es para ser usada en bebés nacidos de madres que padecen de obesidad y/o diabetes. Tales bebés tienen un riesgo aumentado de desarrollar obesidad y/o demasiada masa grasa más tarde en la vida.

5

#### Aplicación

[0074] La presente composición es preferiblemente administrada por vía oral al bebé. La presente invención también tiene como objetivo prevenir la incidencia de obesidad y/o reducir la masa grasa a la edad superior a 36 meses. En una forma de realización el presente método es para evitar obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o para mejorar composición corporal de un sujeto humano cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 5 años, particularmente superior a 13 años, más particularmente superior a 18 años. En una forma de realización el presente método o la presente composición nutritiva es para alimentar un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses y para evitar obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o para mejorar la composición corporal cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 36 meses, preferiblemente para prevenir la obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o mejorar la composición corporal a la edad superior a 5 años, particularmente superior a 13 años, más particularmente superior a 18 años. En una forma de realización la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad y/o para mejorar composición corporal ocurre más tarde en la vida. Con más tarde en la vida se entiende una edad superior a la edad a la que se toma la dieta, preferiblemente con al menos un año. En una forma de realización el presente método o la presente composición nutritiva es para evitar obesidad visceral y/o para reducir la proporción de grasa visceral a grasa subcutánea.

[0075] Los inventores sorprendentemente descubrieron que cuando los ratones durante la infancia y niñez fueron alimentados con una composición alimenticia que comprende glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares, un efecto significativo y diferente en la composición corporal más tarde en la vida fue observado en comparación con ratones que durante la infancia y niñez habían sido alimentados con una composición alimenticia con una composición de ácido graso similar, pero no lípidos polares, en particular presentes en la forma de un recubrimiento. En el día 42, que es un punto de tiempo correspondiente a infancia en un ajuste humano, ningunas diferencias significativas fueron observadas en el crecimiento (peso) entre los grupos, a excepción de masa grasa en la dieta con glóbulo lipídico pequeño revestido con lípidos polares, pero desde día 42 ambos grupos fueron alimentados con una dieta de estilo occidental que era alta en grasa. Sorprendentemente en el día 98, que es un punto de tiempo correspondiente a edad adulta temprana en seres humanos, los ratones, que previamente habían consumido la composición alimenticia de la presente invención antes de pasar a la dieta de estilo occidental, tuvieron una masa grasa significativamente inferior y masa grasa inferior relativa y una masa corporal magra aumentada que ratones que habían recibido una composición de control. Esto fue principalmente debido a los efectos que ocurren entre día 42 y 98. Los efectos fueron incluso más pronunciados cuando los glóbulos lipídicos fueron aumentados en tamaño. Una dieta con tamaño aumentado de glóbulos lipídicos además ventajosamente no afectó a la masa grasa en el día 42. Además, se observó que la hipertrofia de adipocitos se redujo. La obesidad provocada por hipertrofia de adipocitos se cree que es indicativa para la aparición de obesidad más tarde en la vida y se asocia más a problemas de salud tal como resistencia a la insulina que la obesidad provocada por hiperplasia de adipocitos. Esto es otra indicación que la dieta no tiene un efecto agudo en el tratamiento o prevención de la obesidad (que no se desea en bebés) pero un efecto de programación para prevenir la incidencia de obesidad más tarde en la vida.

[0076] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que las unidades después de la palabra están incluidas, pero las unidades no específicamente mencionadas no están excluidas. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "uno" no excluye la posibilidad de que más de uno del elemento está presente, a menos que el contexto requiere claramente que hay uno y sólo uno de los elementos.

El artículo indefinido "un" o "uno" así normalmente significa "al menos uno".

50

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1: Procesador que prepara un IMF con glóbulos de lípido revestidos de lípidos polares

[0077] Ejemplo 1 A: una fórmula de bebé fue preparada comprendiendo por kg de polvo 4800 kcal, 248 g de lípido, 540 g de carbohidratos digeribles, 55 g de oligosacáridos no digeribles y 103 g de proteína. La composición fue preparada usando polvo BAEF (Corman, Goé, Bélgica), una mezcla de aceite vegetal, polvo de lactosuero desmineralizado, lactosa, oligosacáridos no digeribles (galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos de cadena larga en una proporción en peso de 9/1). También vitaminas, minerales, oligoelementos como conocidos en la técnica fueron usados.

La cantidad de BAEF fue de manera que 7,24 % en peso de fosfolípidos (de BAEF) basado en lípidos totales estaban presentes en la composición. Basado en unas pequeñas cantidades de fosfolípidos en la mezcla de aceite, la cantidad total de fosfolípidos fue 7,39 % en peso basado en lípidos totales. BAEF también suministró una pequeña cantidad de colesterol (aproximadamente 0,08 % en peso basado en lípidos totales de la fórmula infantil) y glicoesfingolípidos (aproximadamente 1,65 % de glicoesfingolípidos basado en lípidos totales de la fórmula infantil). El polvo BAEF fue mezclado con galacto-oligosacáridos, lactosa, premezclas vitamínicas y premezclas de minerales en agua, a temperatura ambiente, por agitación. Hidróxido potásico fue usado para ajustar el pH a 6,8-7,0. La materia de peso en

65

seco de la mezcla fue aproximadamente 27%. La mezcla fue calentada a 60 °C. La mezcla de aceite vegetal fue también calentada a 60 °C y añadida a la fase acuosa y mezclada con un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000 - 10000 r.p.m. Posteriormente agua desmineralizada se añadió para conseguir un contenido de materia en seco de aproximadamente 15%.

5 Posteriormente la mezcla de agua de aceite fue homogenizada 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. La temperatura fue 60 °C. Posteriormente polvo de lactosuero desmineralizado se añadió para llegar a un contenido de materia seca final de 18%. El producto fue tratado UHT a 125 °C durante 30 s. El producto fue secado a un polvo por secado por atomización. Maltodextrina junto con  
10 inulina de cadena larga fue mezclada en seco en el polvo. El tamaño de los glóbulos lipídicos fue medido con un Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). El diámetro modal volumétrico fue 7,3 µm. Un segundo valor máximo, mucho más pequeño estuvo presente a 0,52 µm. El % de volumen de glóbulos lipídicos con un tamaño entre 2 y 12 µm fue 71 % basado en volumen de lípidos totales. Se comprobó con microscopía confocal de barrido láser que los glóbulos lipídicos más grandes de la presente invención fueron revestidos con fosfolípidos, antes de secado por atomización y después de reconstitución del polvo secado por atomización con agua. En ambos casos los glóbulos lipídicos fueron cubiertos con una capa de fosfolípidos. Como sondas fluorescentes, se usó Annexin V Alexa Fluor 488  
15 (In Vitrogen Molecular Probes) para el marcado de los fosfolípidos, y Nile Red (Sigma-Aldrich) para el marcado de triglicéridos. Después del marcado de las muestras de leche, se añadió medio de montura Vectrafield (Vector laboratories inc., Burlingame EEUU) para reducir el movimiento de partículas y fotoblanqueo. Observaciones fueron hechas usando un microscopio de barrido láser Zeiss con longitudes de onda de excitación de 488/543/633 nm y filtros de emisión ajustados a paso de banda 505-530, y paso de banda 560-615. También el tamaño de los glóbulos lipídicos fue el mismo antes del secado y después de la reconstitución del polvo secado por atomización con agua.

[0078] Como un control los glóbulos lipídicos de una fórmula infantil estándar (Nutrilon 1) no mostraron marcado con fosfolípidos como se observó con el microscopio confocal de barrido láser. En cambio los glóbulos fueron cubiertos con proteína, como fue determinado con la mancha de proteína fluorescente Fast Green FCF. El diámetro modal volumétrico de los glóbulos lipídicos en esta fórmula de leche infantil estándar se midió que era 0,5 µm. Un segundo valor máximo, mucho más pequeño, estuvo presente a 8,1 µm. El % de volumen de glóbulos lipídicos con un tamaño entre 2 y 12 µm fue 34 % basado en volumen lipídico total.

También la leche humana fue analizada y mostró un diámetro modal volumétrico de los glóbulos lipídicos de 5,3 µm. El  
30 % de volumen de glóbulos lipídicos con un tamaño entre 2 y 12 µm fue 98 % basado en volumen lipídico total. Los glóbulos lipídicos fueron cubiertos con una capa de fosfolípidos.

Los potenciales zeta y los diámetros medios ponderados en volumen fueron también medidos. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Características de glóbulo lipídico de diferentes leches

	Diámetro modal de volumen µm	% de volumen con un diámetro entre 2 y 12 µm	potencial ζ (mV)
Fórmula de leche infantil estándar (Nutrilon 1)	0,5	34	-22,4
Fórmula de leche infantil de la invención	7,3	71	-16
Leche humana	5,3	98	- 13,8

35 *Ejemplo 1 B:*

[0079] Fórmulas infantiles fueron preparadas de forma similar al ejemplo 1A. La mezcla de aceite fue preparada usando aceites vegetales, vitaminas solubles en aceite y antioxidantes. La fase acuosa y la mezcla de aceite fueron calentadas a 65°C antes de mezcla. La mezcla de aceite se añadió a la fase acuosa y se mezcló con un Ultra-Turrax T50 durante  
40 aproximadamente 30-60s a 5000-1000 r.p.m. El peso en seco de esta mezcla fue aproximadamente 26%. El producto fue tratado UHT durante 30 s a 125 °C y posteriormente enfriado a 20 °C.

[0080] Para la dieta 4 esta mezcla fue homogeneizada en dos pasos a una presión de 5 y 20 bar respectivamente en un homogeneizador Niro Suavi NS 2006 H. Para la dieta 1, 2 y 3 la presión de homogeneización fue 200 y 50 bar, respectivamente en un homogeneizador Niro Suavi NS 2006 H. Los productos fueron secados a un polvo por secado por atomización. Inulina de cadena larga fue mezclada en seco en el polvo. Para la dieta 1 ningunos lípidos polares añadidos estuvieron presentes. La cantidad de glicerofosfolípidos vegetales fue 0,2 % en peso basado en la grasa total para la dieta 1. La dieta 1 no contuvo esfingolípidos y colesterol. Para las dietas 2, 3 y 4 un polvo de leche de mantequilla fue usado. La dieta 3 comprendió 1,83 % en peso de glicerofosfolípidos basado en grasa total, del cual  
50 aproximadamente 90 % derivó del polvo de leche de mantequilla y aproximadamente 10 % ya presente en el IMF estándar derivó de aceites vegetales, y adicionalmente comprendió esfingolípidos derivados de la leche de los cuales la mayoría (aproximadamente 0,47 % en peso basado en la grasa total) fue esfingomielina; el resto siendo glicoesfingolípidos, de los cuales la mayoría (encima del 60 %) es GD3 con una concentración de aproximadamente 0,13 % en peso basado en grasa total. La dieta 3 comprendió aproximadamente 0,05 % en peso de colesterol derivado  
55

de la leche basado en la grasa total. La dieta 4 comprendió la mitad de la cantidad de lípidos polares derivados de la leche basado en la grasa total de la dieta 3.

5 [0081] En la dieta 2 el polvo de leche de mantequilla que comprende estos lípidos polares fueron mezclados en seco después de la homogeneización, esterilización y paso de secado por atomización para prevenir el recubrimiento de los glóbulos lipídicos. En las dietas 3 y 4 los lípidos polares de leche de mantequilla estaban presentes en la fase acuosa durante el paso de homogeneización para revestir los glóbulos lipídicos.

Tabla 2: Características de glóbulo lipídico de diferentes leches

IMF	Diámetro modal de volumen $\mu\text{m}$	% de volumen con un diámetro entre 2 y 12 $\mu\text{m}$
1, IMF estándar	0,5	5,1
2, IMF Experimental (glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres)	0,4	3,9
3, IMF Experimental (glóbulos lipídicos pequeños, revestidos con lípidos polares)	0,5	4,3
4, IMF Experimental (glóbulos lipídicos grandes revestidos con lípidos polares)	4,3	70,3

10 [0082] El tamaño de los glóbulos lipídicos fue medido con un Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern Reino Unido) y mostrado en la tabla 2. Recubrimiento de los glóbulos lipídicos con lípidos polares en la dieta 3 y 4 y ausencia de recubrimiento en la dieta 1 y 2 fue confirmado por el método de microscopio confocal de barrido láser como se ha descrito anteriormente.

15 [0083] Después de 5 meses de almacenamiento a temperatura ambiente el tamaño de los glóbulos lipídicos en la dieta 1,2 y 3 ha habido cambiado, con un diámetro modal de volumen de 0,5, 0,4 y 0,5 respectivamente. También el diámetro modal de volumen de dieta 4 fue más bien estable, siendo 6,6  $\mu\text{m}$ .

20 *Ejemplo 2: Efecto de programación de tamaño de glóbulo lipídico en la composición corporal adulta*

[0084] Descendencia de presas C57/BL6 fueron destetadas a partir del día 15. Las dietas de destetación experimentales fueron continuas hasta el día 42. Desde día 42 hasta el día 126 todos los cachorros fueron alimentados con la misma dieta basada en dieta AIN-93G con una fracción lipídica ajustada (con 10 % en peso de lípido del cual 50 % en peso de manteca de cerdo y 1 % de colesterol, basado en lípidos totales), que es representativo para una dieta de estilo occidental. Las dietas experimentales que fueron usadas para el destete fueron:

1) una dieta de control basada en fórmula de leche infantil (IMF). Esta dieta comprendió 282 g de IMF estándar (Nutrilon 1) por kg, con el tamaño de glóbulo lipídico como mencionado en el ejemplo 1A. Lo demás de la dieta fue proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra. Todo el lípido presente en la dieta fue derivado de la IMF.

2) una dieta basada en IMF de la presente invención. Esta dieta difirió de la dieta 1 en que ésta comprendió 282 g de IMF de la invención de ejemplo 1A, es decir comprendió glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares. Todo el lípido presente en la dieta fue derivado de la IMF.

35 [0085] En el día 42, todos los ratones cambiaron a una "dieta de estilo occidental" que comprende 10 % en peso de lípido hasta el día 126. La composición de las dietas se da en la tabla 3. La composición de ácido graso de las dos dietas experimental y de cafetería se muestra en la tabla 4. El perfil de ácido graso de las dos dietas experimentales fue muy similar.

Tabla 3: Composición de dietas experimentales por kg

	Dieta 1, IMF de control	Dieta 2, IMF de la invención	Dieta de estilo occidental
Kcal	3922	3922	4016
Lípido (g) Fosfolípidos (g) Colesterol (g)	70	70	100
	0,12	5,16	n.d.
	0,00	0,06	1
Carbohidratos digeribles (g)	644	644	600

Lactosa (g)	145,9	145,9	0
Sucrosa, glucosa (g)	85	85	150
Maltodextrina (g)	360	360	450
Fibra (g)	47,5	47,5	47,5
Proteína	179	179	179
n.d.= no determinado			

5 [0086] Los ratones fueron pesados dos veces a la semana. La toma alimenticia fue determinada una vez a la semana durante todo el experimento. Para determinar composición corporal (es decir, masa grasa (FM) y masa sin grasa (FFM)) escaneos DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía) fueron realizados bajo anestesia general a 6, 10 y 14 semanas de edad, 42, 70, 98 y 126 días después de nacimiento respectivamente, por densitometría usando un generador de imagen PIXImus (GE Lunar, Madison, WI, USA). A la edad de 126 días los ratones macho fueron sacrificados y órganos fueron seccionados y pesados (es decir, tejidos de grasa, hígado, músculo tibial). Sangre fue analizada para leptina, resistina, e insulina (en ayunas).

Tabla 4: Composición de ácido graso de las dietas experimentales

	Dieta 1, IMF de control	Dieta 2, IMF de la invención	Dieta de estilo occidental
C12:0	9,4	8,7	5,3
C14:0	4,4	5,3	2,7
C16:0	18,7	21,3	23,1
C18:0	3,5	5,2	9,0
C18:1 n-9	39,9	37,7	40,5
C18:2 n-6 (LA)	15,7	12,6	11,9
C18:3 n-3 (ALA)	2,4	2,1	1,3
Otros	6,0	7,1	6,7
n-6	16,0	12,9	11,9
n-3	2,4	2,1	1,3
n-6/n-3	6,58	6,12	9,1
LA/ALA	6,46	6,00	9,15
SFA	39,3	44,4	41,9
MFA	42,1	39,8	42,3
PUFA	18,3	14,9	13,2

10 Resultados:

[0087] Ningún efecto en el crecimiento (peso corporal) y toma alimenticia fue observada durante el periodo experimental entre los grupos. Por otra parte, el desarrollo de masa grasa (determinado con DEXA) no era significativamente diferente en el día 42 (fin del periodo de intervención de dieta).

15 Un tratamiento posterior con una dieta de estilo occidental entre el día 42 y el día 126 de todos grupos dio lugar en diferencias claras en la composición corporal al final del experimento (día 126), ver tabla 5. La masa grasa y masa grasa relativa desarrollada más tarde en la vida fue reducida en los cachorros que habían recibido la dieta con los glóbulos lipídicos más grandes durante su infancia y niñez, en comparación con cachorros que han recibido la dieta de control. El peso corporal total fue comparable entre los dos grupos. El grupo experimental tuvo una masa corporal magra aumentada.

Tabla 5: Peso corporal, masa corporal magra, masa grasa y masa grasa relativa.

Parámetro	Día	Dieta 1, IMF de control	Dieta 2, IMF de la invención
Media de peso corporal g (s.e.)	42	23,50 (0,45)	24,24 (0,51)

ES 2 397 594 T3

	70	29,88 (0,46)	30,16 (0,77)
	98	33,32 (0,57)	33,69 (0,95)
	126	34,47 (0,80)	34,15 (1,16)
Media de masa corporal magra g (s.e.)	42	18,96 (0,34)	19,96 (0,40)*
	70	21,31 (0,42)	22,32 (0,48)
	98	22,22 (0,49)	23,91 (0,45)*
	126	23,30 (0,43)	24,19 (0,53)*
Media de masa grasa g (s.e.)	42	3,78 (0,13)	3,77 (0,21)
	70	7,84 (0,35)	7,13 (0,65)
	98	10,68 (0,53)	9,19 (0,79)*
	126	10,48 (0,67)	9,11 (0,90)*
Media de % de grasa de peso corporal (s.e.)	42	16,59 (0,45)	15,83 (0,68)
	70	26,89 (1,07)	23,81 (1,61)
	98	32,38 (1,42)	27,25 (1,67)*
	126	30,78 (1,42)	26,67 (1,77)*
* P <0,05 en comparación con grupo de control			

5 [0088] El hígado en el grupo de control tuvo un peso medio de 157 g (s.e. 0,07) y en la dieta experimental 1,44 g (s.e. 0,15). Esto es indicativo para un hígado graso reducido en el grupo experimental. El músculo tibial fue 95,3 g (medio, con s.e. 2,1) en el grupo de control y 96,7 g (s.e. 3,2) en el grupo experimental. Esto corresponde con los efectos en la masa corporal magra. Los efectos en los tejidos de grasa se muestran en Tabla 6. En el grupo experimental los animales mostraron una cantidad más alta de tejido adiposo marrón (BAT), pero cantidades inferiores de tejidos adiposos blancos (WAT), tal como la grasa retroperitoneal (rp), inguinal (i) y epididimal (e). La presencia de tejido adiposo marrón es ventajoso para bebés para fines de aislamiento. Tejido blanco adiposo está presente en adultos al igual que bebés y se usa para acumulación de energía. Masa grasa visceral inferior (es decir. eWAT y rpWAT) es también ventajosa, dado que reducirá el riesgo de insensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina.

Tejido graso	Dieta 1, IMF de control	Dieta 2, IMF de la invención
Media BAT mg (s.e.)	150,0 (9,0)	180,4 (16,5)
Media rpWAT mg (s.e.)	379,0 (31,6)	349,3 (35,5)
Mean iWAT mg (s.e.)	772,3 (43,9)	665,5 (50,5)
Media eWAT mg (s.e.)	1380 (100)	1300 (130)

15 [0089] Niveles de insulina en ayunas fueron inferiores en el grupo experimental (1200 unidades) que en el grupo de control (1470 unidades). Esto es indicativo para una señal de adipocito reducida. Niveles de leptina fueron reducidos en el grupo experimental (6000 unidades) en comparación con el grupo de control (9500). Resistina fue también reducida en el grupo experimental (1350) en comparación con el grupo de control (1550). Esto es indicativo para un apetito normal y una tendencia reducida para adiposidad, es decir masa grasa aumentada, respectivamente.

20 [0090] Estos resultados demuestran que la masa grasa, masa grasa relativa y/o obesidad más tarde en la vida es claramente reducida por una dieta temprana en la vida con glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares. Se concluye que alimento que comprende glóbulos lipídicos con un programa de arquitectura lipídico alterado y/o impresión del cuerpo temprano en la vida de manera que más tarde en la vida se desarrolla una composición corporal más saludable, con menos masa grasa, masa grasa relativa y/o con masa corporal magra aumentada.

25 Ejemplo 3: Efecto de programación de tamaño de glóbulo lipídico en la composición corporal adulta

[0091] El mismo modelo animal experimental y conjunto fue usado como en el ejemplo 2, excepto que el experimento

fue terminado en el día 98 en vez de en el día 128. Las dietas experimentales que fueron usadas para el destete fueron:

1) una dieta de control basada en fórmula de leche infantil (IMF). Esta dieta comprendió 282 g IMF estándar por kg, IMF 1 de ejemplo 1B, es decir glóbulos lipídicos pequeños, y no lípidos polares añadidos. El resto de la dieta fue proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra. Todo el lípido presente en la dieta fue derivado de la IMF.

2) una dieta basada en IMF de la presente invención. Esta dieta difirió de dieta 1 en que esta comprendió 282 g de IMF 2 de ejemplo 1B, es decir comprendió glóbulos lipídicos con lípidos polar añadidos, los lípidos polares no localizados en la capa de superficie externa del glóbulo lipídico. Todo el lípido presente en la dieta fue derivado de la IMF.

3) una dieta basada en IMF de la presente invención con fosfolípidos añadidos. Esta dieta difirió de dieta 2 en que esta comprendió 282 g de IMF 3 de ejemplo 1 B, es decir comprendió glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares derivados de leche. Todo el lípido presente en la dieta fue derivado de la IMF.

4) una dieta basada en IMF de la presente invención. Esta dieta difirió de dieta 3 en que esta comprendió 282 g de IMF 4 de ejemplo 1B, es decir comprendió glóbulos lipídicos más grandes que los de control y revestidos con lípidos polares derivado de leche. Todo el lípido presente en la dieta fue derivada de la IMF.

[0092] La composición de las dietas es similar como en la tabla 3 de ejemplo 2. La composición de ácido graso de las dos dietas experimental y de cafetería es similar como en la tabla 4 de ejemplo 2, con ácido linoleico calculado (LA) de 14% en la dieta 1 y 13,2% en la dieta 2,3 y 4 basado en ácidos grasos totales, con ácido alfa linoleico (ALA) de 2,6 en la dieta 1 y 2,5.% en la dieta 2,3 y 4 basado en ácidos grasos totales y con LA/ALA de 5,4 en la dieta 1 y 5,3, en la dieta 2,3 y 4 respectivamente. La cantidad de DHA fue 0,2 % en peso en todas las 4 dietas, y la cantidad de ARA fue 0,35 % en peso en la dieta 1 y 0,36 % en peso en la dieta 2,3 y 4.

Resultados:

[0093] Ningún efecto en el crecimiento (peso corporal) y toma alimenticia fue observado durante el periodo experimental entre los grupos. Por otra parte, el desarrollo de peso corporal y masa grasa (determinado con DEXA) no era significativamente diferente en el día 42 (fin del periodo de intervención de dieta), aunque en la dieta 3 la masa grasa fue un poco inferior en el día 42. Cuando los glóbulos lipídicos fueron aumentados, esta reducción ya no estaba presente (dieta 4).

Un tratamiento posterior con una dieta de estilo occidental entre el día 42 y el día 98 de todos grupos dio lugar a diferencias claras en la composición corporal al final del experimento (día 98), ver tabla 7. La masa grasa y masa grasa relativa desarrollada más tarde en la vida fue reducida en los ratones que habían recibido la dieta con los glóbulos revestidos durante su infancia y niñez, en comparación con ratones que habían recibido la dieta de control.

Tabla 7: Masa grasa y masa grasa relativa

Parámetro	Día	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4
Media de masa grasa (s.e.)	98	8,35 (0,67)	7,32 (0,52)	6,95 (0,50)	6,43 (0,66)*
Media de masa grasa (s.e.)	Delta 98-42	3,93 (0,61)	3,28 (0,47)	3,21 (0,46)	2,40 (0,68)*
Media de masa grasa de % (s.e.)	98	26,31 (1,33)	24,63 (1,10)	23,70 (1,25)	22,48 (1,29)*
Media de masa grasa de % (s.e.)	Delta 98-42	8,88 (1,28)	7,60 (1,08)	7,57 (1,08)	5,93 (1,44)*
* P <0,05 :					

[0094] De los resultados anteriores se puede deducir que el recubrimiento de glóbulo lipídico con lípidos polares produce masa grasa y masa grasa relativa reducidas (comparar dieta 3 contra dieta 1 y 2). Este efecto mejorado no sólo se cree que se debe a los lípidos polares mismos, sino que pueden posiblemente también ser atribuido al recubrimiento de los glóbulos lipídicos, ya que con dieta 2 los efectos son mucho menos pronunciados que con dieta 3. En los glóbulos lipídicos grandes revestidos el efecto en la masa grasa y % de masa grasa fue incluso más pronunciado que en los glóbulos lipídicos pequeños revestidos (comparar dieta 4 con dieta 3).

[0095] En los tejidos adiposos (tejidos adiposos blancos epididimales (eWAT) y tejidos adiposos blancos inguinales (iWAT)) de ratones alimentados con dieta 1 y dieta 4 el tamaño celular fue determinado en el día 98. Adipocitos fueron aislados y el diámetro medio fue determinado por análisis de imagen de dibujos microscópicos. El volumen fue calculado como  $V = (\pi/6)(3\sigma^2 + X^2)X$  donde X y  $\sigma^2$  son la media y la varianza del diámetro. El volumen medio de adipocitos en eWAT, representativo de grasa visceral, de ratones alimentados con dieta 1 fue  $5,1 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3$  (s.e.  $0,56 \cdot 10^6$ ) y de ratones alimentados con dieta 4 fue  $4,3 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3$  (s.e.  $0,52 \cdot 10^6$ ). El volumen medio de adipocitos en iWAT, representativo de grasa subcutánea, fue menor. En ratones alimentados con dieta 1 fue  $2,0 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3$  (s.e.  $0,16 \cdot 10^6$ ) y de

ratones alimentados con dieta 4 fue  $1,7 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3$  (s.e.  $0,1,4 \cdot 10^6$ ). El número de células fue ligeramente más alto en los ratones alimentados de dieta 4. Ninguna de las diferencias fueron observadas en contenido lipídico en % y densidad lipídica de la masa grasa adiposa.

5 [0096] Estos resultados demuestran que la masa grasa, masa grasa relativa y/o obesidad más tarde en la vida es claramente reducida por una dieta temprana en la vida con glóbulos lipídicos revestidos con lípidos polares. Este efecto fue adicionalmente aumentado cuando los glóbulos lipídicos fueron más grande en tamaño. Se concluye que alimento que comprende glóbulos lipídicos con una arquitectura de lípido alterado, es decir con lípidos polares localizados a la superficie externa del programa de glóbulo lipídico y/o impresión del cuerpo temprano en la vida de manera que más tarde en la vida se desarrolla una composición corporal más saludable, con menos masa grasa, y/o masa grasa relativa. Este efecto se mejora cuando los glóbulos lipídicos tienen un tamaño mejorado cuando se compara con el tamaño presente en fórmula infantil convencional.

15 Ejemplo 4: Nutrición infantil con glóbulos lipídicos revestidos de lípidos polares.

[0097] Una fórmula infantil que comprende por kg de polvo 4810 kcal, 255 g de lípido, 533 g de carbohidratos digeribles, 58 g de oligosacáridos no digeribles (galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos de cadena larga en una proporción en peso de 9/1), 96 g de proteína, y vitaminas, minerales, oligoelementos como se conocen en la técnica. La composición lipídica es de manera que 0,57 % en peso del lípido está compuesto de fosfolípidos. La composición comprende aproximadamente 0,17 % en peso de glicoesfingolípidos basados en lípidos totales. La composición comprende aproximadamente 0,006 % en peso de colesterol basado en lípidos totales. Como fuente de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol se usa polvo SM-2 (Corman, Goé, Bélgica). Aproximadamente 97-98 % del lípido es lípido vegetal, lo demás siendo grasa láctea, aceite de pescado y aceite microbiano. La cantidad de LC-PUFA es aproximadamente 0,64 % en peso basado en ácidos grasos totales. La proporción LA/ALA es 5,2. La IMF fue preparada en un proceso similar a la dieta experimental 3 de ejemplo 1B. El diámetro modal volumétrico estaba por debajo de 1  $\mu\text{m}$ . El % de volumen de glóbulos lipídicos con un tamaño entre 2 y 12  $\mu\text{m}$  estaba debajo de 45 % basado en volumen lipídico total. Los glóbulos lipídicos fueron cubiertos por una capa de lípidos polares.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición nutritiva que comprende  
 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y  
 5 i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o  
 ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,  
 y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares,  
 10 para uso en la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, y/o tratamiento de obesidad.
2. Composición nutritiva que comprende  
 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basados en peso en seco de la composición, y  
 15 i) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales o  
 ii) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol,  
 y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares,  
 20 para uso en la mejora de composición corporal, la mejora de composición corporal siendo seleccionada del grupo que consiste en masa magra corporal aumentada, masa grasa reducida, y masa grasa reducida con respecto al peso corporal total.
3. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición es para alimentar un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.  
 25
4. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en prevención de la incidencia de obesidad más tarde en la vida, reducción del riesgo de obesidad más tarde en la vida y/o para el uso en la mejora de composición corporal más tarde en la vida, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad superior a 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 5 años.  
 30
5. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en la alimentación de un sujeto humano no obeso.
6. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en la prevención de obesidad visceral.  
 35
7. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde los glóbulos lipídicos de la composición tienen  
 40 i) un diámetro modal ponderado en volumen inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 0,3 - 0,6  $\mu\text{m}$ , y  
 ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad inferior al 45 % del volumen basado en lípidos totales, preferiblemente una distribución por tamaño donde más del 55 % del volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2  $\mu\text{m}$ .
8. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde los glóbulos lipídicos de la composición tienen  
 45 i) un diámetro modal ponderado en volumen superior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1,0 y 10  $\mu\text{m}$ , y/o  
 ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % del volumen basado en los lípidos totales.
9. Composición nutritiva que comprende  
 50 a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y  
 b) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales, donde los fosfolípidos se derivan de lípidos de la leche,  
 y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos,  
 55 donde dichos glóbulos lipídicos tienen  
 i) un diámetro modal ponderado en volumen superior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1,0 y 10  $\mu\text{m}$ , y/o  
 ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % del volumen, más preferiblemente al menos 55 % de volumen basado en los lípidos totales.
- 60 10. Composición nutritiva que comprende  
 a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y  
 b) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol basado en los lípidos totales y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos lípidos polares,  
 65 donde dichos glóbulos lipídicos tienen

- i) un diámetro modal ponderado en volumen superior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1,0 y 10  $\mu\text{m}$ , y/o
- ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad de al menos 45 % del volumen, más preferiblemente al menos 55 % del volumen basado en lípidos totales.

- 5 11. Composición según la reivindicación 9 que comprende 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos, y colesterol.
- 10 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-11 donde los lípidos tienen un perfil de ácido graso con una proporción en peso de ácido linoleico a ácido alfa-linolénico entre 4 y 7.
- 15 13. Composición nutritiva que comprende
- a) 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y
  - b1) 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales, donde los fosfolípidos se derivan de lípidos de la leche, o
  - 15 b2) 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol basados en lípidos totales donde los lípidos tienen un perfil de ácido graso con una proporción de ácido linoleico a ácido alfa-linolénico entre 4 y 7
- 20 y dicha composición comprendiendo glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares, donde dichos glóbulos lipídicos tienen
- 20 i) un diámetro modal ponderado en volumen inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 0,3- 0,6  $\mu\text{m}$ , y
  - ii) un diámetro de 2 a 12  $\mu\text{m}$  en una cantidad inferior a 45 % de volumen basado en lípidos totales, preferiblemente una distribución por tamaño donde más del 55 % del volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2  $\mu\text{m}$ .
- 25 14. Composición nutritiva según cualquiera de las reivindicaciones 9-13, o la composición nutritiva para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la composición nutricional es un polvo adecuado para hacer una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua.