

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 302**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/115** (2006.01)

**A23L 33/12** (2006.01)

**A23L 33/20** (2006.01)

**A61K 31/201** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/NL2012/050427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12730693 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2720562**

54 Título: **Efectos que marcan el metabolismo del componente lipídico específicamente diseñado**

30 Prioridad:

**16.06.2011 WO PCT/NL2011/050437**

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

**14.02.2017**

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;  
OOSTING, ANNEMARIE y  
ALLES, MARTINE SANDRA**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 601 302 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

Efectos que marcan el metabolismo del componente lipídico específicamente diseñado

## 5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de nutrición de infantes y al efecto del componente lipídico de una dieta de corta edad en la salud y composición corporal en el futuro.

## 10 Antecedentes de la invención

[0002] La lactancia es el método preferido de la alimentación de bebés.

Los bebés amamantados tienen menos oportunidad de ser obesos en el futuro, en comparación con bebés alimentados con la fórmula estándar, pero no se sabe mucho acerca de los efectos de los ingredientes de las fórmulas infantiles en la obesidad en el futuro.

La obesidad es un gran problema de salud en el mundo occidental.

Es una condición médica donde el exceso de grasa se ha acumulado en la medida en que esta puede tener un efecto adverso en la salud, que lleva una esperanza de vida reducida y se asocia a muchas enfermedades, particularmente cardiopatía y diabetes de tipo 2.

La obesidad es una causa evitable que lleva a la muerte a nivel mundial, con una prevalencia que aumenta en adultos y niños, y las autoridades la ven como uno de los mayores problemas de salud públicos más serios del siglo 21.

[0003] Se conoce la nutrición infantil con un componente lipídico que previene la obesidad en el futuro.

La WO 2007/073192 se refiere a fórmulas infantiles que comprenden una cantidad baja de ácido linoleico y una proporción en peso bajo de ácido linoleico para ácido alfa-linolénico y LC-PUFA para la prevención de la obesidad en el futuro. La WO 2007/073193 se refiere a fórmulas infantiles con ácido linoleico específico para una proporción de ácido alfa-linolénico, bajo contenido de ácido linoleico y que comprende fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y/o colina más uridina para la prevención de la obesidad en el futuro.

[0004] El componente lipídico en fórmulas infantiles típicamente está presente en forma de glóbulos lipídicos pequeños, que se obtienen después de un paso de homogeneización severa.

Los glóbulos lipídicos pequeños son deseados porque producen una emulsión de glóbulos lipídicos estable, no cremosa.

Los glóbulos tienen un área de superficie grande y debido a la baja cantidad de lípidos polares, tales como fosfolípidos, en los aceites vegetales, la superficie de los glóbulos lipídicos se recubre principalmente con proteínas, típicamente caseína.

[0005] La WO 2010/0027258 y La WO 2010/0027259 se refieren a fórmulas infantiles con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos para la prevención de la obesidad en el futuro.

[0006] Las fórmulas infantiles comprenden predominantemente aceites vegetales como fuente lipídica y en aceites vegetales, a diferencia de en humanos o grasa láctea bovina, el ácido palmítico es principalmente localizado en la posición sn-1 y sn-3 de la molécula de triglicérido.

Las lipasas pancreáticas específicamente hidrolizan el ácido palmítico y el ácido palmítico libre liberado forma fácilmente complejos de ácido graso de calcio en el intestino, reduciendo así la biodisponibilidad de calcio y ácido palmítico, y un aumento de la dureza de deposición.

[0007] Se conocen lípidos sintéticos o estructurados en la técnica, que comprenden más residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 y su presencia en fórmulas infantiles aumenta la absorción del ácido palmítico, la absorción del calcio y la blandura de las heces.

También se proporciona un aumento de la masa ósea.

La reducción de la obesidad en el futuro nunca ha sido descrita.

[0008] La WO 2005/051091 divulga una preparación lipídica, para ser incluida en fórmulas infantiles como un ingrediente beneficioso *per se* y para mejorar el desarrollo cognitivo y de visión en particular, que se organiza en una microestructura globular de origen natural en la leche humana que se basa en lípidos vegetales y una combinación de la fosfatidilcolina de glicerofosfolípidos (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) y fosfatidilinositol (PI), y triglicéridos estructurados, tal como Betapol® o InFat™.

Además, la preparación lipídica se puede enriquecer con ácidos grasos omega-3 y omega-6, especialmente DHA y ARA

La WO 2010/068105 divulga composiciones nutricionales para bebés con un tamaño grande de glóbulo lipídico.

[0009] La presente invención tiene como objetivo proporcionar una nutrición de bebés con un componente lipídico que tenga efectos beneficiosos para la salud y/o la composición corporal en el futuro.

Resumen de la invención

[0010] Los inventores sorprendentemente descubrieron que la administración a una edad temprana de una dieta que comprende un componente lipídico con triglicéridos con una porción aumentada de los residuos de ácido palmítico esterificado en la posición sn-2 del esqueleto de glicerol afecta al crecimiento y la composición corporal en el futuro.

[0011] Cuando se ha administrado a una temprana edad la dieta de la presente invención que comprende triglicéridos con residuos de ácido palmítico aumentados esterificados en la posición sn-2, se observó que en el futuro la composición corporal cambió, dando como resultado una menor acumulación de masa grasa, menos masa grasa con respecto al peso corporal total, masa corporal magra aumentada, peso corporal aumentado y un tejido muscular aumentado en comparación con la composición corporal sobre la administración a temprana edad de una dieta controlada con triglicéridos vegetales convencionales, incluso cuando la dieta consumida en el futuro fue la misma en ambos grupos.

Se observó esta acumulación de masa grasa disminuida, incluso cuando la acumulación de peso corporal total aumentó.

En particular, el tejido adiposo visceral se redujo con respecto al tejido adiposo subcutáneo.

Esto es sorprendente, ya que los triglicéridos con ácido palmítico en la posición sn-2 del esqueleto de triglicérido aumentan la absorción de grasa, es decir, ácido palmítico.

La obesidad visceral está más asociada a problemas de salud.

[0012] Los inventores reconocieron que cuando el componente lipídico se adapta posteriormente en su arquitectura macromolecular organizándose en glóbulos lipídicos, que son recubiertos con fosfolípidos, preferiblemente fosfolípidos derivados de leche, el efecto de programación en la composición corporal y/o efectos de salud en el futuro, en particular, con relación a obesidad y resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, más tarde está ventajosamente mejorado.

Se reconoció que se puede conseguir incluso otra mejora optimizando la composición de ácido graso.

En particular, los inventores reconocieron además que la presencia de triglicéridos con residuos de ácido palmítico aumentados esterificados en la posición sn-2 en vez las posiciones sn-1 o sn-3 en combinación con un perfil de ácido graso óptimo, preferiblemente, un perfil de ácido graso óptimo con respecto a la proporción en peso de ácido linoleico para alfa-linolénico puede resultar incluso en otra mejora del efecto de programación en la composición corporal y/o efectos de salud, en particular, con relación a la obesidad y resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2, en el futuro.

[0013] Este efecto en el futuro es diferente del efecto directo en la dieta.

Al final de la intervención dietética en el día 42, se observa una masa grasa similar con respecto al peso corporal total, en comparación con la dieta de control.

La masa grasa en niños pequeños tiene funciones importantes en la acumulación de energía, aislamiento, almacenamiento de vitaminas solubles de grasa y desarrollo hormonal, tal como el desarrollo de leptina y sensibilidad de insulina y, por lo tanto, no se desea reducir la masa grasa en bebés y niños pequeños.

Así, debido a los lípidos de la presente invención consumidos en la infancia, surgen diferencias en modelos de crecimiento y el cuerpo se programa de forma diferente, lo que produce una composición corporal más saludable en el futuro, es decir, la edad adulta.

El cuerpo se programa para resistir una dieta de estilo occidental relativamente obesogénica.

[0014] Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones nutricionales, en particular, fórmulas para bebés o leches de crecimiento para niños pequeños, que comprenden un componente lipídico con un diseño estructural específicamente adaptado en niveles múltiples, el nivel uno es una composición de ácido graso mejorada con una proporción óptima baja n6/n3, en particular ácido linoleico/ácido alfa-linolénico, el nivel dos es un número aumentado de residuos de ácido palmítico localizados en la posición sn-2 en el esqueleto de triglicérido y el nivel tres es la presencia de un recubrimiento de fosfolípido en la superficie del glóbulo lipídico.

Por lo tanto, la presente invención se puede usar para composiciones alimenticias destinadas a bebés y/o niños pequeños y preferiblemente se destinan a ser consumidas a una edad temprana para prevenir obesidad, obesidad visceral, reducir o prevenir la resistencia a la insulina, prevenir la diabetes de tipo 2, prevenir el síndrome metabólico, enfermedades cardio o cerebrovasculares, aumentar la masa corporal magra, aumentar el tejido muscular, reducir la masa grasa relativa, reducir la acumulación de masa grasa, aumentar la masa ósea y/o aumentar la densidad de mineral óseo en el futuro.

Descripción detallada de la invención

[0015] Así, la invención concierne a una composición nutricional que comprende carbohidratos, proteína y lípido, donde el lípido está presente en forma de glóbulos lipídicos, donde

i) la composición de ácido graso del lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 10,

ii) la composición de ácido graso del lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico basado en ácidos grasos totales y al menos un 30 % en peso de este ácido palmítico esterifica a la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total,

iii) los glóbulos lipídicos están recubiertos, al menos, parcialmente en la superficie con fosfolípidos, la cantidad de fosfolípidos presente en la composición nutricional es de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total,

donde la composición nutricional no es leche humana.

5 [0016] La invención también concierne a una composición nutricional tal y como se define aquí, para su uso en uno o varios seleccionados de la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, tratamiento de obesidad, prevención de diabetes de tipo 2, reducción del riesgo de incidencia de resistencia a la insulina y mejora de la sensibilidad de insulina, prevención de síndrome metabólico y prevención de osteopenia y/o osteoporosis, reducción del riesgo de incidencia de osteopenia y/o osteoporosis.

15 [0017] La invención también concierne a una composición nutricional tal y como se define aquí, para su uso en la mejora de la composición corporal, la mejora de la composición corporal se seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa disminuida con respecto al peso corporal total, masa grasa visceral disminuida con respecto al peso corporal total, masa grasa visceral disminuida con respecto a la masa grasa total, acumulación de grasa disminuida y masa muscular aumentada y masa ósea aumentada y densidad de mineral ósea aumentada.

20 [0018] La obesidad se considera una condición médica y, por tanto, la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad y/o tratamiento de obesidad se ven como métodos de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. Esto incluye la obesidad visceral.

Los sujetos humanos pueden padecer de obesidad visceral, pero no de obesidad total.

Esta situación se describe como delgado por fuera, gordo por dentro, que se abrevia en la técnica como TOFI.

25 Una persona que sufre de obesidad visceral está más en riesgo de volverse diabética, aunque la obesidad total no esté presente.

Así, la obesidad visceral también se considera una condición médica y así la prevención de obesidad visceral, reducción del riesgo de obesidad visceral y/o tratamiento de obesidad visceral se ven como métodos de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

30 Sin embargo, la mejora de la composición corporal se puede considerar que no es terapéutica, lo que significa que para todas las jurisdicciones este aspecto se puede formular debidamente mediante el método, más en particular, un método no terapéutico, para mejorar la composición corporal como se especifica arriba.

La diabetes mellitus tipo 2, también referida como diabetes de tipo 2, se considera una condición médica y así la prevención de la diabetes de tipo 2, la reducción del riesgo de diabetes de tipo 2 y/o el tratamiento de la diabetes de tipo 2 se ven como un método del cuerpo humano mediante terapia.

35 Asimismo, la disminución de la resistencia a la insulina o la prevención de la incidencia de resistencia a la insulina o la mejora de la sensibilidad a la insulina se ven como un tratamiento médico.

#### Componente lipídico

40 [0019] La composición que se va a administrar según el presente método o uso comprende lípidos. Los lípidos en la presente invención son uno o varios seleccionados del grupo que consiste en triglicéridos, lípidos polares (tales como fosfolípidos, colesterol, glicolípidos, esfingomielina), ácidos grasos libres, mono- y diglicéridos. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 70 % en peso, más preferiblemente al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 85 % en peso de triglicéridos, aún más preferiblemente al menos un 90 % en peso de triglicéridos basados en lípidos totales.

[0020] El lípido proporciona preferiblemente un 30 a 60 % de las calorías totales de la composición.

50 Más preferiblemente, la presente la composición comprende un lípido que proporciona de un 35 a 55 % de las calorías totales, aún más preferiblemente la presente composición comprende lípido que proporciona de un 40 a 50 % de las calorías totales.

Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para comer, 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.

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

55 El lípido comprende preferiblemente de un 80 a 100 % en peso de triglicéridos basados en lípido total, más preferiblemente de un 90 a 100 % en peso.

[0021] El lípido de la presente invención preferiblemente comprende lípidos vegetales.

60 La presencia de lípidos vegetales habilita ventajosamente un perfil de ácido graso óptimo, alto en ácidos grasos (poli)insaturados y/o más reminescente a grasa de leche humana.

Utilizar lípidos solo de leche de vaca u otros mamíferos domésticos no proporciona un perfil de ácido graso óptimo.

Este perfil de ácido graso menos óptimo, tal como una gran cantidad de ácidos grasos saturados, se conoce por suponer una obesidad aumentada.

65 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 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 espino cerval de mar, aceite de cáñamo, aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto oleico, aceite de oliva, aceite de semilla de casis, aceite de echium, aceite de coco, aceite de palma y aceite de nuez de palma.

5 Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una, preferiblemente, al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza, aceite de canola, aceite de coco, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico.

Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende 2,1 a 6,5 g de lípido vegetal por 100 ml, más preferiblemente 3,0 a 4,0 g por 100 ml.

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

Preferiblemente, la composición comprende de 40 a 100 % en peso de lípidos vegetales basados en lípidos totales, más preferiblemente de 50 a 100 % en peso, más preferiblemente de 70 a 100 % en peso, aún más preferiblemente de 75 a 97 % en peso.

Por lo tanto, se observa que la presente composición también puede comprender lípidos no vegetales.

15 Los lípidos no vegetales pueden incluir grasa láctea, lípidos derivados de leche como una fuente preferida de fosfolípidos, pescado, aceites marinos y/o microbianos como fuente de LC-PUFA.

Componente lipídico nivel uno: composición de ácido graso

20 [0022] Aquí LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere ácido  $\alpha$ -linolénico y/o cadena de acilo (18:3 n3); LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico y/o cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere 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 ácido docosapentaenoico y/o cadena de acilo (22:5 n3).

25 PA se refiere a ácido palmítico y/o cadenas de acilo (C16:0).

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.

30 [0023] LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables, además en una cantidad tan baja como sea posible para prevenir la incidencia de la obesidad en el futuro.

Por lo tanto, la composición preferiblemente comprende menos del 15 % en peso de LA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente entre el 5 y 14,5 % en peso, más preferiblemente entre el 6 y 10 % en peso.

35 Preferiblemente, la composición comprende sobre un 5 % en peso de LA basado en ácidos grasos.

Preferiblemente, ALA está presente en una cantidad suficiente para promover el crecimiento y desarrollo saludables del bebé.

Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende al menos un 1,0 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales.

40 Preferiblemente, la composición comprende al menos un 1,5 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos un 2,0 % en peso.

Preferiblemente, la composición comprende menos del 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 5, 0 % en peso basado en ácidos grasos totales.

45 La proporción en peso LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir la obesidad, mientras que al mismo tiempo se asegura un crecimiento y desarrollo normales.

Por lo tanto, la presente composición comprende una proporción en peso de LA/ALA de 2 a 10, más preferiblemente de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 7, más preferiblemente de 3 a 6, aún más preferiblemente de 4 a 5,5, aún más preferiblemente de 4 a 5.

50 [0024] Preferiblemente, la composición comprende menos del 10 % en peso de ácidos grasos de cadena corta basados en ácidos grasos totales, preferiblemente menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 2 % en peso. Los ácidos grasos de cadena corta son ácidos grasos con una cadena de acilo de 2 a 5.

55 [0025] Ya que los MCFA contribuyen a una masa grasa reducida en el futuro, cuando se administra a un bebé, la presente composición preferiblemente comprende al menos un 3 % en peso de MCFA basados en ácidos grasos totales, más preferiblemente, al menos un 10 % en peso, aún más preferiblemente un 15 % en peso.

Ya que los MCFA reducen la deposición de grasa corporal sin preferencia para masa grasa central y, ya que MFCA no reduce el número de adipocitos, la presente composición comprende ventajosamente menos del 50 % en peso de MCFA basados en ácidos grasos totales, más preferiblemente menos del 30 % en peso, aún más preferiblemente menos del 20 % en peso.

[0026] Preferiblemente, la presente composición comprende LC-PUFA, más preferiblemente LC-PUFA n-3, ya que LC-PUFA n-3 reducen la obesidad en el futuro, más preferiblemente la obesidad central.

Más preferiblemente, la presente composición comprende EPA, DPA y/o DHA, aún más preferiblemente DHA.

65 Ya que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y es importante un crecimiento y desarrollo normales, el contenido de LC-PUFA n-3 en la presente composición, más preferiblemente DHA, preferiblemente no

excede el 15 % en peso del contenido de ácido graso total, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso.

Preferiblemente, la presente composición comprende al menos 0,15 % en peso, preferiblemente al menos 0,35 % en peso, más preferiblemente al menos 0,75 % en peso, LC-PUFA n-3, más preferiblemente DHA, del contenido de ácido graso total.

En una forma de realización, la presente composición comprende al menos 0,15 % en peso de LC-PUFA n-3 basados en ácidos grasos totales seleccionados del grupo consistente en DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA

[0027] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente ácido araquidónico (ARA) y LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA, y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de ARA.

Los LC-PUFA n-6, más preferiblemente ARA, el contenido preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 2,0 % en peso, más preferiblemente no excede el 0,75 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 0,5 % en peso, basado en ácidos grasos totales.

Ya que ARA es importante en bebés para membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de tejidos neurológicos, la cantidad de LC-PUFA n-6, preferiblemente de ARA, 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 ARA es ventajosa en una composición baja en LA, ya que este remedia la deficiencia de LA.

La presencia de cantidades bajas, preferiblemente de ARA, es beneficiosa en nutrición para ser administrada a bebés con una edad inferior a 6 meses, ya que para estos bebés la fórmula infantil es generalmente la única fuente de nutrición.

Preferiblemente, la proporción en peso LC-PUFA n-6/LC-PUFA n-3, más preferiblemente, la proporción en peso ARA/DHA es por debajo de 3, más preferiblemente 2 o menos, aún más preferiblemente 1 o menos.

Una proporción baja de LC-PUFA n-6/LC-PUFA n-3, más preferiblemente ARA/DHA, se prefiere especialmente cuando la proporción de LA/ALA está por encima de 5, más preferiblemente por encima de 7, para compensar.

En una forma de realización, la presente composición nutricional comprende LA y ALA en una proporción de LA/ALA por encima de 5 y ARA y DHA en una proporción de ARA/DHA por debajo de 2.

En una forma de realización, la presente composición nutricional comprende LA y ALA en una proporción de LA/ALA de 5 o por debajo de 5 y ARA y DHA en una proporción AA/DHA de 2 o por encima de 2.

El ácido araquidónico también se puede abreviar como AA

Componente lipídico nivel dos: ácido palmítico en posición sn-2 del triglicérido

[0028] Según la presente invención, la composición comprende triglicéridos.

Los triglicéridos comprenden una molécula de glicérido a la que se unen tres residuos de ácido graso, vía enlaces estéricos, que pueden ser los mismos o diferentes, y que se eligen generalmente de ácidos grasos saturados y no saturados, que contienen 6 a 26 átomos de carbono, incluyendo pero de forma no limitativa a LA, ALA, ácido oleico (C18:1), ácido PA y/o esteárico (C18:0).

Tales triglicéridos de ácido graso pueden diferir en los residuos de ácido graso que están presentes y/o en la posición(es) respectiva de los residuos de ácido graso (por ejemplo, en la posición sn-1; -2 y/o -3).

Los triglicéridos usados en la presente invención para la producción de una composición son elegidos de manera que la cantidad de residuos PA que está presente en los triglicéridos es de un 10 % en peso o más, basados en el ácido graso total presente en los triglicéridos, preferiblemente más del 15 % en peso.

Preferiblemente, la cantidad de residuos PA que están presentes en los triglicéridos está por debajo de 30 % en peso, más preferiblemente entre 16 y 24 %.

Los triglicéridos usados en la presente invención para la producción de una composición son elegidos de manera que de los residuos PA totales presentes en el triglicérido al menos el 30 %, preferiblemente al menos el 35 %, más preferiblemente al menos el 40 % están en la posición sn-2 o beta del triglicérido.

[0029] Los triglicéridos de la presente invención están disponibles comercialmente - por ejemplo de Lodens Crokkaan bajo el nombre Betapol™ y/o se pueden preparar de manera conocida por sí misma, por ejemplo como se describe en EP 0 698 078 y/o EP 0 758 846.

Otra fuente adecuada es InFat™ de Enzymotec.

En el caso de que estos lípidos se obtengan por trans- o interesterificación de triglicéridos vegetales, estas fuentes están consideradas en el contexto de la presente invención como lípidos vegetales.

Preferiblemente, la cantidad del triglicérido con una cantidad aumentada de residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 de una molécula de triglicérido que está comprendida en la fracción lipídica de la composición que se va a administrar, según el presente método o uso, en lo sucesivo también nombrada la composición final, está entre el 10 y 100 % en peso, preferiblemente entre el 20 y 100 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y 80 % en peso, aún más preferiblemente entre el 50 y 80 % en peso.

Una fuente preferida para triglicéridos que tienen ácido palmítico en la posición sn-2 o beta del triglicérido es grasa animal no humana, más preferiblemente grasa láctea de mamífero no humana, aún más preferiblemente grasa láctea de vaca.

Preferiblemente, la grasa láctea de mamífero no humana, en particular, grasa láctea de vaca, se usa en forma de

grasa láctea anhidra o aceite de mantequilla.

Preferiblemente, la fuente de la grasa láctea es en una fase de grasa homogénea, tal como aceite de mantequilla o grasa láctea anhidra y no en forma de aceite en una emulsión de agua tal como crema, ya que los glóbulos lipídicos de la presente invención se pueden preparar más fácilmente durante la producción de la composición nutricional de la presente invención cuando en una fase de grasa homogénea.

Preferiblemente, la cantidad de grasa láctea es entre el 10 y 100 % en peso basada en lípido total, preferiblemente entre el 10 y 80 % en peso basada en lípido total, más preferiblemente entre el 20 y 80 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y 50 % en peso, aún más preferiblemente entre el 25 y 50 % en peso basada en lípido total.

[0030] La cantidad del triglicérido con una cantidad aumentada de residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 es de manera que la fracción lipídica de la composición nutricional final comprende al menos un 10 % en peso, más preferiblemente al menos un 15 % en peso de residuos de ácido palmítico basados en residuos de ácido graso total y comprende al menos un 30 % en peso de los residuos de ácido palmítico basados en residuos de ácido palmítico total en la posición sn-2 de un triglicérido, más preferiblemente al menos un 35 % en peso.

Así, al menos el 30 % en peso, más preferiblemente al menos el 35 % en peso del ácido palmítico se esterifica a la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total.

Preferiblemente, los residuos de ácido palmítico en la composición nutricional final están por debajo del 30 % en peso basados en ácidos grasos totales comprendidos en la fracción lipídica.

[0031] Se observó una obesidad reducida y/o composición corporal mejorada en el futuro, cuando se ha consumido a una temprana edad tal componente lipídico con cantidades aumentadas de ácido palmítico localizadas en la posición sn-2 de las moléculas de triglicérido.

Componente lipídico nivel tres: diseño de glóbulo lipídico

[0032] Según la presente invención, el lípido está presente en la composición en forma de glóbulos lipídicos. Cuando están en forma líquida estos glóbulos lipídicos se emulsionan en la fase acuosa.

Alternativamente, los glóbulos lipídicos están presentes en un polvo y el polvo es adecuado para la reconstitución con agua u otra fase acuosa de calidad alimenticia.

Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y una superficie.

El núcleo preferiblemente comprende grasa vegetal y preferiblemente comprende al menos un 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente esencialmente consiste en triglicéridos.

No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición necesitan obligatoriamente estar comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una gran parte es preferiblemente más del 50 % en peso %, más preferiblemente más del 70 % en peso, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, aún más preferiblemente más del 95 % en peso, de la forma más preferible más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos.

En una forma de realización, el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos un 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 70 % en peso de triglicéridos de origen de vegetal, más preferiblemente el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos un 85 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso de triglicéridos de origen vegetal.

Recubrimiento con fosfolípidos

[0033] La presente invención comprende lípidos polares.

Los lípidos polares son anfipáticos de naturaleza e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y/o colesterol.

En particular, la composición comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomielina).

Los lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol.

Los lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos, están presentes como un recubrimiento en la superficie 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 ausentes prácticamente en el núcleo del glóbulo lipídico.

Se descubrió, la presencia de lípidos polares, en particular, fosfolípidos como un recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada a una edad temprana ventajosamente para otra reducción de masa grasa, reducción relativa de masa grasa, es decir, obesidad, y/o aumento de masa corporal magra en el futuro.

Así, en una forma de realización, el recubrimiento preferiblemente 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 está una gran parte.

Preferiblemente, más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, de la forma más preferible más del 95 % en peso de los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos.

- [0034] La presente composición preferiblemente comprende glicerofosfolípidos.  
 Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formada de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en carbon-1 y carbon-2 de la fracción de esqueleto de glicerol y un grupo de fosfato cargado negativamente fijado a carbon-3 del glicerol vía un enlace estérico y, opcionalmente, un grupo de colina (en caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo sérico (en caso de fosfatidilserina, PS), un grupo de etanolamina (en caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo de inositol (en caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo de glicerol (en caso de fosfatidilglicerol, PG) fijado al grupo de fosfato.  
 Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso.  
 Preferiblemente, la presente composición contiene, PC PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC.
- [0035] La presente composición preferiblemente comprende esfingomielina.  
 Las esfingomielinas tienen una fosforilcolina o molécula de fosforiletanolamina esterificada al grupo de 1-hidroxil de una ceramida.  
 Estas están clasificadas como fosfolípido así como esfingolípido, pero no se clasifican como un glicerofosfolípido ni como un glicoesfingolípido.  
 Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende del 0,05 a 10 % en peso de esfingomielina basada en lípido total, más preferiblemente de 0,1 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 0,2 a 2 % en peso.
- [0036] La presente composición preferiblemente comprende glicoesfingolípidos.  
 El término glicoesfingolípidos como se refiere particularmente en la presente invención son glicolípidos con una esfingosina de alcohol de amino.  
 El esqueleto de esfingosina está vinculado mediante un enlace O a una cabeza de grupo cargada tal como etanolamina, serina o esqueleto de colina.  
 El esqueleto también está enlazado con un enlace amida a un grupo acilo graso.  
 Los glicoesfingolípidos son ceramidas con uno o varios residuos de azúcar unidos en una conexión β-glicosídica en la posición de 1-hidroxilo.  
 Preferiblemente, la presente composición contiene gangliósidos, más preferiblemente, al menos un gangliósido seleccionado del grupo consistente en GM3 y GD3.
- [0037] Los esfingolípidos están definidos en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicoesfingolípidos.  
 Los fosfolípidos están definidos en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicerofosfolípidos.  
 Preferiblemente, los fosfolípidos son derivados 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.
- [0038] La presente composición comprende fosfolípidos.  
 La presente composición comprende de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total, más preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso, más preferiblemente de 1 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 3 a 8 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total.  
 Preferiblemente, la presente composición comprende de 0,1 a 10 % en peso de glicoesfingolípidos basados en lípido total, más preferiblemente de 0,5 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 4 % en peso.  
 Preferiblemente, la presente composición comprende de un 0,5 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basada en lípido total, más preferiblemente de 1,0 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basados en lípido total.
- [0039] La presente composición comprende preferiblemente colesterol.  
 La presente composición comprende preferiblemente al menos un 0,005 % en peso de colesterol basado en lípido total, más preferiblemente al menos un 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 0,1 % en peso.  
 Preferiblemente, la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso basada en lípido total, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1 % en peso de lípido de total
- [0040] Preferiblemente, la presente composición comprende de un 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípido total, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente de un 0,6 a 12 % en peso, más preferiblemente de un 1 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de un 2 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de un 3,0 a 10 % en peso de lípidos polares basados en lípido total, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol.
- [0041] Las fuentes preferidas para suministrar los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol son lípidos de huevo, grasa láctea, grasa de suero de leche 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 de mamífero.  
 Preferiblemente, la presente composición comprende fosfolípidos y glicoesfingolípidos derivados de leche.  
 Preferiblemente, el colesterol también se obtiene de la leche.  
 Preferiblemente, los lípidos polares, en particular, fosfolípidos son derivados de la leche.

Los lípidos polares, en particular, fosfolípidos derivados de leche incluyen los lípidos polares, en particular, fosfolípidos aislados de lípido de leche, lípido de crema, lípido de suero de crema, lípido de suero de mantequilla (lípido de suero beta), lípido de suero de leche, lípido de queso y/o lípido de suero de leche.

El lípido de suero de leche es obtenido típicamente durante la producción de suero de leche.

5 El lípido de suero de mantequilla o lípido de suero beta es obtenido típicamente durante la producción de grasa láctea anhidra de mantequilla.

Preferiblemente, los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol se obtienen de crema de leche.

La composición comprende, preferiblemente, fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de leche de vaca, yeguas, oveja, cabras, búfalas, caballos y camellos.

10 Además, se prefiere usar un extracto lipídico aislado de leche de vaca.

El uso de lípidos polares de grasa láctea ventajosamente comprende los lípidos polares de membranas del glóbulo de grasa láctea, que son más reminiscentes a la situación en la leche humana.

Los lípidos polares, en particular, fosfolípidos derivados de leche de grasa ventajosamente reducen la masa grasa a una extensión mayor que los lípidos polares de otras fuentes.

15 Los lípidos polares, en particular, fosfolípidos se sitúan en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como un recubrimiento o capa externa.

Se ha observado que cuando los lípidos polares o fosfolípidos están presentes en el recubrimiento del glóbulo lipídico, estos son más eficaces que cuando están mezclados en seco en el producto en polvo, es decir, presentan un ingrediente como tal.

20 Una vía adecuada para determinar si los lípidos polares se sitúan en la superficie de los glóbulos lipídicos es una microscopia de escaneo láser.

El uso concomitante de lípidos polares, en particular, fosfolípidos; derivado de leche de animales domésticos y triglicéridos derivados de lípidos vegetales, por lo tanto, permite producir glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento más similar a la leche humana, mientras que al mismo tiempo se proporciona un perfil de ácido graso óptimo.

25 Fuentes disponibles comercialmente adecuadas para lípidos polares de leche son BAEF, SM2, SM3 y SM4 polvo de Corman, Salibra de Glanbia y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Arla.

Preferiblemente, la fuente de lípidos polares de leche comprende al menos un 4 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total, más preferiblemente de un 7 a 75 % en peso, de la forma más preferible de un 20 a 70 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total.

30 Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos y proteína está por encima de 0,10, más preferiblemente por encima de 0,20, aún más preferiblemente por encima de 0,3.

Preferiblemente, al menos un 25 % en peso, más preferiblemente al menos un 40 % en peso, de la forma más preferible al menos un 75 % en peso de los lípidos polares, en particular, fosfolípidos están derivados de lípidos polares de leche.

35 [0042] Los métodos para obtener glóbulos lipídicos con un tamaño aumentado y/o recubrir con fosfolípidos se describen en la WO 2010/0027258 y la WO 2010/0027259.

40 [0043] Se considera que cuando el componente lipídico se diseña, según la presente invención, teniendo un perfil de ácido graso óptimo con un ácido linoleico para una proporción de peso de ácido linoleico ácido alfa-linolénico de 2 a 10 y teniendo una cantidad aumentada de ácido palmítico localizada en la posición sn-2 de la molécula de triglicérido en vez de la posición sn-1 o sn-3 y teniendo el componente lipídico programado en glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos se ha observado otro efecto mejorado en la prevención de la obesidad, prevención de la resistencia a la insulina, prevención de diabetes tipo 2, prevención del síndrome metabólico, prevención de osteopenia y/o osteoporosis, o mejora de la composición corporal en el futuro.

45 En particular, la presencia de una cantidad aumentada de ácido palmítico localizada en la posición sn-2 de la molécula de triglicérido en vez de la mejora sn-1 o sn-3, preferiblemente, de una manera sinérgica, los efectos de la composición antiobesidad o composición corporal tienen un perfil de ácido graso óptimo con una proporción de peso ácido linoleico a ácido alfa-linolénico de 2 a 10 y tienen el componente lipídico organizado en glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos.

#### Tamaño de glóbulo lipídico

55 [0044] Preferiblemente, los glóbulos lipídicos de la presente invención tienen un diámetro medio en volumen por encima de 1,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente por encima de 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  $\mu\text{m}$ , aún 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  $\mu\text{m}$ .

60 Preferiblemente, además la distribución de tamaño es de manera que al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12  $\mu\text{m}$ .

Más preferiblemente al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 10  $\mu\text{m}$ .

65 Aún más preferiblemente, al menos el 45 % en volumen, preferiblemente, al menos el 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un

diámetro entre 4 y 10  $\mu\text{m}$ .

Preferiblemente, menos del 5 % en volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro por encima de 12  $\mu\text{m}$ .

5 [0045] Las fórmulas infantiles estándar o leches de crecimiento tienen glóbulos lipídicos con diámetro medio por debajo de 0,5  $\mu\text{m}$ .

Se ha observado que los glóbulos lipídicos grandes tienen un efecto mejorado en la obesidad en el futuro.

El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen de lípido total.

El diámetro medio se refiere al diámetro más presente basado en volumen de lípido total o el valor máximo en una representación gráfica, que tiene la X como el diámetro y la Y como el volumen (%).

10 [0046] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se pueden determinar idóneamente usando un analizador de tamaño de partículas, tal como un Mastersizer (instrumentos de Malvern, Malvern, UK), por ejemplo por el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

15 [0047] En una forma de realización, en la composición nutricional, según la invención, los glóbulos lipídicos están recubiertos, al menos parcialmente, en la superficie con fosfolípidos, la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípidos totales y tienen un diámetro medio en un volumen de 1,0  $\mu\text{m}$  o superior.

20 Una combinación del recubrimiento y el tamaño de glóbulo lipídico grande tiene otro efecto mejorado en la prevención de la obesidad en el futuro, cuando se compara con glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos que son pequeños.

#### Proceso

25 [0048] La invención también concierne a un proceso para la producción de una composición nutricional, según la invención, que comprende la preparación de una fase acuosa que comprende proteína y carbohidratos digeribles y la preparación de una fase grasa que comprende lípidos, donde los fosfolípidos están presentes en la fase acuosa y/o grasa, donde la composición de ácido graso del lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 10, donde la composición de ácido graso del lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico basado en ácidos grasos totales y, al menos, un 30 % en peso del ácido palmítico se esterifica a la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total, mezcla de la fase grasa y acuosa, y homogeneización de la mezcla de fase grasa y acuosa en una emulsión de aceite en agua con glóbulos lipídicos recubiertos al menos parcialmente en la superficie con fosfolípidos, la cantidad de fosfolípidos presente en la composición nutricional es de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total.

35 [0049] Además, la invención se refiere al producto, preferiblemente, la composición nutricional obtenida por el proceso, según la invención, para cualquiera de los usos o métodos, según la invención.

#### Composición nutricional

40 Carbohidratos digeribles

[0050] La composición comprende carbohidratos digeribles.

El carbohidrato digerible proporciona preferiblemente de un 30 a 80 % de las calorías totales de la composición.

45 Preferiblemente, el carbohidrato digerible proporciona de un 40 a 60 % de las calorías totales.

Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para comer, la composición comprende preferiblemente de 3,0 a 30 g de carbohidrato digerible por 100 ml, más preferiblemente de 6,0 a 20, aún más preferiblemente de 7,0 a 10,0 g por 100 ml.

50 Basada en peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente de un 20 a 80 % en peso, más preferiblemente de un 40 a 65 % en peso de carbohidratos digeribles.

[0051] Las fuentes de carbohidrato digerible preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina.

La lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en leche humana.

55 La lactosa tiene ventajosamente un índice glucémico bajo.

La presente composición comprende preferiblemente lactosa.

La presente composición comprende preferiblemente un carbohidrato digerible, donde al menos un 35 % en peso, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, más preferiblemente al menos un 75 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 90 % en peso, de la forma más preferible al menos un 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa.

60 Basada en peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos un 40 % en peso.

#### Carbohidratos no digeribles

65 [0052] En una forma de realización, la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles.

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 previenen ventajosamente la aparición de resistencia a la insulina.

5 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.

10 Los oligosacáridos no digeribles adecuados son por ejemplo Vivinal GOS (Frieslandcampina DOMO), Raftilin HP o Raftilose (Orafti).

[0053] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente 150 mg a 1, 50 g, aún más preferiblemente 300 mg a 1 g por 100 ml.

15 Basada en peso en seco, la composición preferiblemente comprende de 0,25 % en peso a 20 % en peso, más preferiblemente de 0,5 % en peso a 10 % en peso, aún 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 dará lugar a efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

## 20 Proteína

[0054] La presente composición comprende proteínas.

El componente de proteína proporciona preferiblemente de un 5 a 15 % de las calorías totales.

Preferiblemente, la presente composición comprende un componente de proteína que proporciona de un 6 a 12 % de las calorías totales.

25 Más preferiblemente, la proteína está presente en la composición por debajo de 9 % basada en calorías, más preferiblemente, la composición comprende entre 7,2 y 8,0 % de proteína basada en calorías totales, aún más preferiblemente entre 7,3 y 7,7 % basado en calorías totales.

Una concentración de proteína baja asegura ventajosamente una respuesta menor a la insulina, así se previene la proliferación de adipocitos en bebés.

30 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.

Basada en peso en seco, la composición comprende preferiblemente menos del 12 % en peso de proteína, más preferiblemente entre un 9,6 a 12 % en peso, aún más preferiblemente de un 10 a 11 % en peso.

35 Basada en un producto de líquido listo para beber, la composición comprende preferiblemente menos del 1,5 g de proteínas por 100 ml, más preferiblemente entre un 1,2 y 1,5 g, aún más preferiblemente entre un 1,25 y 1,35 g.

[0055] La fuente de proteína debería ser seleccionada de manera que se encuentren los requisitos mínimos para el contenido de aminoácido esencial y se asegure un crecimiento satisfactorio.

40 Por lo tanto, se prefieren fuentes de proteína basadas en proteínas de leche de vaca, tales como suero de leche, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja, patata o guisantes.

En el caso de que se usen proteínas de suero de leche, la fuente de proteína está preferiblemente basada en suero de leche ácido o suero de leche dulce, aislado de proteína de suero o mezclas derivadas y pueden incluir  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina.

45 Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en suero de leche ácido o suero de leche dulce del que se ha eliminado caseino-glico-macropéptido (CGMP).

Preferiblemente, la composición comprende al menos un 3 % en peso basado en peso en seco de caseína.

Preferiblemente, la caseína es intacta y/o no hidrolizada.

Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

50

## Otro

[0056] Preferiblemente, la presente composición es especialmente adecuada para la provisión de los requisitos nutricionales diarios a un humano con una edad inferior a 36 meses, particularmente un bebé con la edad inferior a 24 meses, aún más preferiblemente un bebé con una edad inferior a 18 meses, de la forma más preferible menos de 12 meses de edad.

Por lo tanto, la composición nutricional es para alimentar o se usa para alimentar a un sujeto humano.

55 La presente composición comprende lípido y proteína, y carbohidrato digerible, donde el lípido proporciona preferiblemente 30 a 60 % de calorías totales, la proteína proporciona preferiblemente de 5 a 20 %, más preferiblemente de 5 a 15 % en peso, de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona preferiblemente de 25 a 75 % de las calorías totales.

60 Preferiblemente, la presente composición comprende lípido que proporciona de un 35 a 50 % de las calorías totales, proteína que proporciona de un 6 a 12 % de las calorías totales y carbohidrato digerible que proporciona de un 40 a 60% de las calorías totales.

65 En una forma de realización, la proteína proporciona de un 5 a 9 % de las calorías totales.

La cantidad de calorías de total se determina por la suma de calorías derivada de proteína, lípidos y carbohidratos

digeribles.

[0057] La presente composición no es leche materna humana.

La presente composición no es de vaca (pura) u otra leche de mamífero (pura).

5 La presente composición preferiblemente comprende lípidos vegetales.

La composición de la invención preferiblemente comprende otros ingredientes, tales como vitaminas, minerales según directivas internacionales para fórmulas infantiles.

10 [0058] En una forma de realización, la composición nutricional, según la invención, o la composición nutricional para su uso, según la invención, es una fórmula para bebés prematuros, fórmula infantil, fórmula de continuación o leche de crecimiento.

15 [0059] Para encontrar los requisitos calóricos del bebé, la composición comprende preferiblemente de 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente de 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, aún más preferiblemente de 60 a 75 kcal/100 ml de líquido.

Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre el consumo de agua y calorías.

La osmolaridad de la presente composición es preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l.

20 La osmolaridad baja pretende reducir la tensión gastrointestinal.

La tensión puede inducir a la formación de adipocito.

25 [0060] Preferiblemente, la composición está en una forma líquida, con una viscosidad por debajo de 35 mPa.s, más preferiblemente por debajo de 6 mPa.s como se mide en un viscosímetro Brookfield a 20°C a una velocidad de cizalladura de 100 s<sup>-1</sup>.

En una forma de realización, la presente composición es un polvo.

Adecuadamente, la composición es en forma de polvo, que se puede reconstituir con agua u otro líquido acuoso de calidad alimenticia, para formar un líquido o en una forma de concentrado líquido que debe ser diluido con agua.

Se ha observado que los glóbulos lipídicos mantuvieron su tamaño y revestimiento cuando se reconstituyeron.

30 Cuando la composición es en una forma líquida, el volumen preferido administrado a diario está en el rango de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente de aproximadamente 450 a 1000 ml al día.

#### Bebé

35 [0061] Los adipocitos proliferan durante los primeros 36 meses de vida al igual que más limitados en la pubertad.

La cantidad de adipocitos es un determinante importante en el grado de masa grasa, tejido adiposo y/o obesidad en el futuro.

Por lo tanto, la presente composición es preferiblemente administrada al sujeto humano durante los primeros 3 años de vida.

40 En una forma de realización del uso, según la presente invención, la composición nutricional es para alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.

Se ha observado que hay un predominio de proliferación de adipocitos en los primeros 12 meses de vida con una proliferación de adipocito perinatal óptima.

Por lo tanto, se prefiere, particularmente, que la presente composición se administre a un sujeto humano en este periodo de vida.

45 Por lo tanto, la presente composición se administra ventajosamente a un humano de 0 a 24 meses, más preferiblemente a un humano de 0 a 18 meses, aún más preferiblemente a un humano de 0 a 12 meses y de la forma más preferible a un humano de 0 a 6 meses de edad.

La presente invención, particularmente, tiene como objetivo prevenir la obesidad en el futuro y, preferiblemente, no es un tratamiento de obesidad.

50 Por lo tanto, la presente composición se administra preferiblemente a un infante y/o niño que no sufre de obesidad o sobrepeso.

En una forma de realización del uso, según la presente invención, la composición nutricional es para alimentar a un sujeto humano no obeso.

Preferiblemente, la composición va a ser usada en bebés que tengan un peso apropiado para la edad de gestación.

55 [0062] Aunque la proliferación de adipocito es más pronunciada durante los primeros 36 meses de vida y pubertad, los adipocitos están formados también a un grado inferior en el intervalo entre 36 meses y la pubertad.

Así, en una forma de realización, la presente composición se administra preferiblemente a una edad hasta 5 años, más preferiblemente hasta 10 años, más preferiblemente hasta 13 años.

60

#### Obesidad

[0063] La obesidad en la presente invención se refiere a un exceso de masa grasa del cuerpo.

La masa grasa se conoce también como tejido adiposo o tejido de grasa.

65 Una persona humana adulta padece de obesidad si sobre el 25 % en peso (para hombre) o sobre el 30 % en peso (para mujeres) del peso corporal es masa grasa.

La obesidad a veces es referida como adiposidad.

[0064] Las vías adecuadas para determinar % de masa grasa del cuerpo son pesaje subacuático, medición de pliegue cutáneo, análisis de impedancia bioeléctrica, tomografía computarizada (CT/CAT exploración), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI/RMN), ultrasonografía y absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA).

Un método preferido es la medición DEXA.

En el contexto de esta invención, se determina la masa grasa del cuerpo por DEXA

[0065] El riesgo aumentado de problemas de salud en el futuro, tales como diabetes, en particular, diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico, se refiere a la incidencia de adiposidad visceral y no a obesidad general.

El término 'obesidad visceral' se refiere a una condición con un tejido de grasa visceral aumentado.

La adiposidad visceral es típicamente provocada por (acumulación de) tejido de grasa visceral excesiva.

La grasa visceral, también conocida como grasa de órgano, grasa intraabdominal, grasa peritoneal o grasa central está situada normalmente dentro de la cavidad peritoneal a diferencia de la grasa subcutánea que se encuentra bajo la piel y grasa intramuscular que se encuentra dispersada en músculos esqueléticos.

La grasa visceral incluye la grasa abdominal que rodea los órganos vitales e incluye grasa mesentérica, grasa perirenal, grasa retroperitoneal y grasa preperitoneal (grasa que rodea el hígado).

Una circunferencia de cintura por encima de 102 cm en un hombre adulto o por encima de 88 cm en mujeres adultas indica la presencia de adiposidad visceral.

La proporción de cadera-cintura superior a 0,9 en el hombre y 0,85 en mujeres indica adiposidad visceral.

Se pueden encontrar cortes apropiados de circunferencias de cintura dependientes de edad y sexo para niños de 3-19 años de edad en Taylor et al, 2000 Am J Clin Nutr 72:490-495.

Un sujeto padece de adiposidad visceral cuando reúne uno o varios de los criterios anteriores (con relación a la ubicación, circunferencia de cintura o umbrales de proporción de cintura-cadera).

#### Aplicación

[0066] La presente composición se administra preferiblemente por vía oral al bebé.

La presente invención también tiene como objetivo prevenir la incidencia de obesidad y/o reducir la masa grasa en la edad superior a 36 meses.

En una forma de realización, el presente método es para evitar la obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o para mejorar la composición corporal de un sujeto humano cuando dicho sujeto humano tiene una edad de más de 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad de más de 5 años, particularmente más de 13 años, más particularmente más de 18 años.

En una forma de realización, el presente método o la presente composición nutricional es para alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses y para evitar la obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o para mejorar la composición corporal cuando dicho sujeto humano tiene una edad de más de 36 meses, preferiblemente prevenir la obesidad, reducir el riesgo de obesidad y/o mejorar la composición corporal en la edad de más de 5 años, particularmente más de 13 años, más particularmente más de 18 años.

En una forma de realización, la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad y/o mejora de la composición corporal se produce en el futuro.

Con en el futuro se entiende una edad superior a la edad en el que se toma la dieta, preferiblemente más de dicha edad con al menos un año.

En una forma de realización, el presente método o la presente composición nutricional es para evitar la obesidad visceral y/o para reducir la proporción de grasa visceral y grasa subcutánea.

Por lo tanto, la composición de la presente invención ventajosamente se puede usar para evitar la obesidad, reduciendo el riesgo de obesidad en el futuro.

Asimismo, la composición puede utilizarse para prevenir la diabetes mellitus de tipo 2 en el futuro, reducir o prevenir la resistencia a la insulina y/o mejorar la sensibilidad de insulina, prevenir o reducir el riesgo de síndrome metabólico y prevenir o reducir el riesgo de osteopenia y/o osteoporosis o reducir el riesgo de incidencia de osteopenia y/o osteoporosis.

Sin pretender estar ligado a la teoría, una obesidad visceral reducida causa estos efectos en el futuro.

También, la mejora del desarrollo del páncreas y la función del hígado causa estos efectos.

[0067] Los inventores sorprendentemente descubrieron que cuando los ratones fueron alimentados durante la infancia y siendo jóvenes, se observó una composición alimenticia, según la presente invención, un efecto diferente y significativo en la composición corporal en el futuro, en comparación con ratones que durante la infancia y siendo jóvenes fueron alimentados con una composición de alimento de control.

Incluso después del consumo de una dieta ligeramente obesogénica de estilo occidental.

Por lo tanto, la composición de la presente invención ventajosamente puede utilizarse para mejorar la composición corporal en el futuro, en particular, la masa corporal magra aumentada, masa grasa disminuida, masa grasa disminuida con respecto al peso corporal total, masa grasa visceral disminuida con respecto al peso corporal total, masa grasa visceral disminuida con respecto a la masa grasa total, acumulación de grasa disminuida, tejido muscular aumentado.

La composición de la presente invención también puede utilizarse ventajosamente para aumentar la masa ósea y la

densidad de mineral óseo.

[0068] Los bebés prematuros y/o pequeños para la edad de gestación frecuentemente encuentran un crecimiento convergente a una edad temprana.

5 Esto se ha visto generalmente como un factor de riesgo para la adiposidad en el futuro.

Así, la composición de la presente invención se usa ventajosamente en bebés prematuros o pequeños para la edad de gestación (SGA), en particular, para alimentar un bebé prematuro o un bebé pequeño para la edad de gestación.

Un bebé anticipado o prematuro se refiere a un bebé nacido antes de finalizar el periodo estándar de embarazo antes o en 37 semanas de embarazo de la madre, es decir, antes o en 37 semanas del principio del último periodo menstrual de la madre

10 Los bebés SGA son aquellos cuyo peso de nacimiento está por debajo del percentilo 10 para esta edad de gestación.

Los bebés prematuros y/o SGA incluyen bebés de peso de nacimiento bajo (bebés LBW), bebés de peso de nacimiento muy bajo (bebés VLBW) y bebés de peso de nacimiento extremadamente bajo (bebés ELBW).

15 Los bebés LBW se definen como bebés con un peso menor de 2500 g. Los bebés VLBW como bebés con un peso que es inferior a 1500 g y los bebés ELBW como bebés con un peso menor de 1000 g.

[0069] En el momento correspondiente con la adolescencia tardía o edad adulta temprana en seres humanos, los ratones, que habían consumido previamente la composición alimenticia de la presente invención antes de volver a la dieta de estilo occidental, habían acumulado una masa grasa significativamente menor y un porcentaje menor de masa grasa inferior basada en peso corporal y un tejido muscular mayor que los ratones que habían recibido una composición de control durante la infancia.

20 El peso corporal total y masa corporal magra había aumentado en los ratones alimentados con la dieta experimental a una edad temprana.

En particular, la obesidad visceral se redujo.

25 Esto es ventajoso, ya que en particular el tejido adiposo visceral está más asociado a problemas de salud.

[0070] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los aspectos que van después de la palabra, pero no son excluidos los aspectos no específicamente mencionados.

30 Además, la referencia para un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que allí haya uno y solo uno de los elementos.

35 Así, el artículo indefinido "un" o "una" normalmente significa "al menos uno".

## Ejemplos

**Ejemplo 1** (no parte de la invención): los efectos de lípidos estructurados en el crecimiento y la composición corporal en el futuro

40 [0071] Un experimento fue realizado donde se compararon los efectos de un IMF con un lípido vegetal estándar con IMF donde el componente lipídico comprende triglicéridos estructurados con una cantidad aumentada de ácido palmítico en la posición sn-2.

45 [0072] Las presas C57/BL6 y su descendencia fueron expuestas a la dieta desde el día 2.

Los descendientes comenzaron tomando la dieta ellos mismos del día 15 en adelante.

Ellos fueron completamente alimentados con la dieta desde el día 21.

Las dietas de destete experimentales fueron continuas hasta el día 42.

50 Del día 42 al día 98, todas las crías fueron alimentadas con la misma dieta basada en una dieta AIN-93G con una fracción lipídica ajustada (que contiene un 10 % en peso de lípido del cual el 50 % en peso es manteca de cerdo y el 1 % colesterol, basados en lípido total), que es representativa para una dieta de estilo occidental.

[0073] Las dietas experimentales que fueron usadas para el destete fueron:

1) Una dieta de roedor basada en proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra.

55 Adicionalmente, la dieta comprendía un 7 % en peso de grasa siendo una mezcla de aceite de palma, aceite de coco, aceite de semilla de colza, aceite de girasol y aceite de girasol de ácido alto oleico.

Típicamente, tales aceites vegetales comprenden solo un 7,5 % en peso de residuos de ácido graso palmítico total en la posición sn-2.

2) Una dieta de roedor basada en proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra.

60 Adicionalmente, la dieta comprimía el 7 % en peso de grasa con un 30 % en peso basada en grasa total de una mezcla de aceite vegetal y un 70 % en peso basada en grasa total de Betapol™ 45 (nutrición lipídica, Países Bajos) donde aproximadamente el 45 % del ácido palmítico total se esterifica en la posición sn-2 del triglicérido.

La cantidad de ácido palmítico en el Betapol™ 45 fue aproximadamente del 23 % en peso basada en residuos de ácido graso totales.

65 [0074] El contenido de triglicérido en ambas dietas fue sobre 98 % en peso basado en lípidos totales.

La composición de ácido graso de las dietas se da en la tabla 1 y fue muy similar.

[0075] En el día 42, todos los ratones cambiaron a una "dieta de estilo occidental" que comprende un 10 % en peso de lípido hasta el día 98.

5 La composición de ácido graso de la dieta de estilo occidental también está mostrada en la tabla 1.

Tabla 1: composición de ácido graso de las dietas

	Dieta 1, control	Dieta 2	Dieta de estilo occidental
C12:0	11,5	11,5	5,3
C14:0	4,6	4,3	2,7
C,16:0	17,1	17,1*	23,1
C18:0	3,0	2,8	9,0
C18:1 n-9	36,0	38,7	40,5
C18:2 n-6 (LA)	14,0	14,0	11,9
C18:3 n-3 (ALA)	2,6	2,6	1,3
Otros	11,2	9,3	6,7
*: aproximadamente de un 35 -45 % en peso de residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 de los triglicéridos.			

[0076] Los ratones se pesaron dos veces a la semana.

10 La toma de alimentos se determinó una vez a la semana durante todo el experimento.

Para determinar la composición corporal (es decir, BMC, BMD, masa grasa (FM) y masa sin grasa (FFM)) escáner DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía) se realizaron bajo anestesia general el día 42, 70 y 98 días después del nacimiento respectivamente por densitometría, utilizando generador de imágenes PIXImu (GE Lunar, Madison, WI, USA).

15 A la edad de 98 días, los ratones machos fueron sacrificados y los tejidos de grasa y órganos se pesaron.

[0077] De manera interesante, los ratones de ambas dietas mostraron un modelo de crecimiento diferente durante la intervención dietética.

20 Basado en el peso medio de las crías y después del día 21, el peso corporal medio, el grupo experimental mostró menos peso (pero no significativo), en comparación con el grupo de control entre el día 2 y día 31. Del día 37 al día 42 el peso corporal medio de crías alimentadas con la dieta experimental comenzó a ser mayor que el grupo de control.

[0078] Los resultados se muestran en la tabla 2.

25 En el día 42, se observó un efecto de dieta directa del lípido estructurado en ese peso corporal, la masa corporal magra y masa grasa fueron aumentadas en los ratones que consumen el lípido de la presente invención.

[0079] De manera interesante, el peso corporal aumentado y la masa corporal magra en comparación con los ratones de control se mantuvo en el futuro, incluso cuando la dieta fue similar.

30 También se observó un contenido de mineral óseo aumentado en el futuro.

[0080] De forma imprevista, el aumento en la masa grasa y grasa % fue muy inferior y en el día 98 se observó una masa grasa disminuida % en comparación con los ratones de control.

35 Se ha acumulado menos masa grasa durante el periodo en que los ratones hacían la dieta de estilo occidental, a pesar de un peso corporal más alto.

Por lo tanto, bajo las mismas condiciones dietéticas, se consigue una composición corporal más saludable en el futuro cuando se precede por un crecimiento mejorado (que afecta a la masa corporal magra y la masa grasa) al final de la infancia, es decir, el cuerpo queda marcado beneficiosamente durante la infancia para un crecimiento más saludable en el futuro.

40 El crecimiento reducido a una edad muy temprana está visto generalmente como un factor de riesgo para la adiposidad posterior, pero con la dieta experimental este sorprendentemente no pareció ser el caso.

Tabla 2: contenido mineral óseo en peso corporal, densidad de masa ósea, masa grasa y masa grasa relativa.

	Día	Dieta 1	Dieta 2
Peso corporal	42	23,8 (0,55)	24,7 (0,63)
	70	26,8 (0,72)	30,3 (0,86)*
	98	28,1 (0,67)	31,8 (1,49)*
Masa magra corporal	98-42	4,3 (0,27)	7,1 (1,5)
	42	18,0 (0,81)	20,7 (0,41)
	70	20,0 (0,33)	22,7-(0,54)*
	98	21,3 90,48)	22,9 (0,77)*
Contenido de mineral	98-42	3,4 90,53)	2,3 (0,33)
	42	0,410 (0,013)	0,411 (0,010)

óseo			
	70	0,54 (0,008)	0,535 (0,014)
	98	0,557 (0,016)	0,583 (0,18)
	98-42	0,147 90,011)	0,178 (0,012)
Densidad de mineral óseo	42	0,045 (0,001)	0,046 (0,001)
	70	0,053 (0,001)	0,054 (0,001)
	98	0,053 (0,001)	0,055 (0,001)
	98-42	0,008 (0,000)	0,010 (0,001)
Masa grasa	42	3,7(0,22)	4,3 (0,14)
	70	5,1 (0,22)	5,9 (0,44)
	98	5,1 (0,23)	5,4 (0,62)
	98-42	1,4 (0,25)	1,1 (0,51)
% Masa grasa	42	17,0(0,39)	17,6(0,57)
	70	20,3 (0,57)	20,4 (0,91)
	98	19,2 (0,78)	18,8 (1,33)
	98-42	2,3 (0,57)	0,9 (0,75)

Tabla 3: pesos de tejido adiposo y órgano.

	Dieta 1	Dieta 2
Grasa epididimal g (EE de la media)	0,561 (0,036)	0,660 (0,065)
Grasa subcutánea g (EE de la media)	0,278 (0,015)	0,356 (0,039)
Grasa perirrenal g (EE de la media)	0,031 (0,004)	0,039 (0,007)
Grasa retroperitoneal g (EE de la media)	0,125 (0,016)	0,182 (0,025)
Proporción epi+ peri+ retro/sub	2,21	2,14
Hígado g (EE de la media)	1,316 (0,055)	1,348 (0,178)
Páncreas g (EE de la media)	0,174 (0,010)	0,203 (0,019)
Cerebral g (EE de la media)	0,428 (0,003)	0,434 (0,005)
Músculo tibial g (EE de la media)	0,042 (0,002)	0,050 (0,002)*
*P < 0,05		

- [0081] Inmediatamente después de la medición DEXA final en el día PN 98, se realizó la disección.
- 5 Los órganos y tejido adiposo blanco (grasa epididimal, perirrenal, inguinal (subcutánea) y retroperitoneal) se retiraron y pesaron.  
Los resultados se muestran en la tabla 3.  
El tejido muscular fue significativamente mayor en ratones alimentados durante infancia con la dieta de la presente invención que en los ratones de control.
- 10 **Ejemplo 2:** efecto mejorado de ácido palmítico sn2 y diseño de glóbulo lipídico en el crecimiento y composición corporal en el futuro
- [0082] Se realizó un experimento similar al del ejemplo 1, donde los efectos de dietas con una cantidad similar de grasa, pero con componentes de grasa diferentes, con respecto a la cantidad de ácido palmítico en la posición sn-2 de la molécula de triglicérido y diseño de glóbulo lipídico.
- 15 [0083] Las presas C57/BL6 y su descendencia fueron expuestas a las dietas experimentales desde el día 2. Los descendientes comenzaron a tomar la dieta ellos mismos del día 15 en adelante.  
Estas fueron alimentadas completamente con las dietas desde el día 21.  
Las dietas experimentales continuaron hasta el día 42.  
Del día 42 al día 98 todas las crías fueron alimentadas con la misma dieta basada en una dieta AIN-93G con una fracción lipídica ajustada (que contiene 20 % en peso de lípido (17 % en peso de manteca de cerdo, 3 % en peso de aceite de soja, 0,1 % en peso de colesterol).
- 20 Esta dieta representa una dieta de estilo occidental.
- [0084] Las dietas experimentales comprendían 282 g de fórmula de leche infantil experimental (IMF). El resto de la dieta fue proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra.  
Todos los lípidos presentes en la dieta fueron derivados del IMF.  
La cantidad total del lípido fue un 7 % en peso basado en peso en seco de la dieta animal  
Las IMF experimentales, que estuvieron presentes en las diferentes dietas, fueron preparadas de una manera similar como se describe en el ejemplo 1B de la WO 2010/0027259.  
La dieta 2 se preparó con una homogeneización de alta presión.
- 30 [0085] Las características detalladas del componente de grasa de las diferentes IMFs experimentales usadas para las diferentes dietas para animales se muestran en la tabla 4.
- 35

PA representa ácido palmítico.

La cantidad de DHA fue 0,2 % en peso y la cantidad de ARA fue 0,36 % en peso en todas las 6 dietas experimentales, en la dieta de estilo occidental la cantidad de LA fue 11,9 % en peso, la cantidad de ALA fue 1,3 % en peso, basada en ácidos grasos totales y la proporción LA/ALA fue 9,15.

5 [0086] Para la dieta 1 se usó una mezcla de aceite de palma, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúcico, aceite de coco, aceite de girasol alto oleico, aceite de girasol, con una pequeña cantidad de lecitina de soja y premezcla LC-PUFA, y comprendió adicionalmente polvo de suero de leche como una fuente de fosfolípidos derivados de leche.

10 La cantidad de grasa vegetal en la IMF experimental final fue de aproximadamente el 95 % en peso basada en grasa total.

Para la dieta 2 se usó una mezcla de grasa láctea anhidra, aceite de coco, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúcico, aceite de girasol, aceite de girasol de ácido alto oleico, con una pequeña cantidad de lecitina de soja y premezcla LC-PUFA.

15 La cantidad de grasa vegetal fue de aproximadamente el 52 % en peso basada en grasa total.

La dieta 3 fue similar a la dieta 2, pero adicionalmente comprendió polvo de suero de leche como una fuente de fosfolípidos derivados de leche.

Se añadió una grasa láctea un poco menos anhidra para compensar la grasa láctea presente en leche de mantequilla en polvo.

20 La cantidad de grasa vegetal fue de aproximadamente de un 51 % en peso basada en grasa total.

Tabla 4: características del componente de grasa de las dietas experimentales

	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3
PA*	18,4	18,3	17,7
PA en sn-2/total FA % en peso	2,4	6,5	6,5
PA en sn-2/total PA	13	35	36
LA*	13,6	14,0	14,0
ALA*	2,53	2,59	2,59
LA/ALA	5,4	5,4	5,4
PL**	1,62	0,13	1,62
Leche PL derivada	1,49	0	1,49
Tamaño***	3,6	0,46	56
2-12 µm % #	60	<10 %	>45 %
*: % en peso basado en ácidos grasos totales			
**: % en peso basado en grasa total			
***: diámetro medio en volumen en µm.			
# porcentaje basado en volumen de glóbulos lipídicos, que tiene un diámetro entre 2 y 12 µm			

[0087] Los ratones se pesaron dos veces a la semana.

25 La toma de alimento se determinó una vez a la semana durante todo el experimento.

Para determinar la composición corporal (es decir, el contenido de masa ósea (BMC), la densidad mineral ósea (BMD), masa grasa (FM) y masa libre de masa/masa de cuerpo delgado (LBW)) se realizaron escáner DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía) bajo anestesia general el día 42 y 70 días después del nacimiento respectivamente, por densitometría, utilizando un generador de imágenes PIXImu (GE Lunar, Madison, WI, USA).

30 [0088] Los resultados se muestran en la tabla 5

Tabla 5: efectos de dietas a una edad temprana en el desarrollo del peso y composición corporal.

	Día	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3
BW g (EE)	42	24,11 (0,36)	24,55 (0,52)	24,56 (0,21)
	70	29,81 (0,94)	30,68 (0,90)	30,24 (0,66)
LBM (g (EE)	42	19,47 (0,42)	20,07 (0,56)	20,02 (0,34)
	70	21,61 (0,51)	22,73 (0,57)	22,73 (0,39)
Grasa g.(EE)	42	3,72 (0,12)	3,72 (0,14)	3,44 (0,12)
	70	7,25 (0,53)	7,38 (0,66)	7,04 (0,50)
% Grasa de masa corporal	42	15,99 (0,32)	15,62 (0,40)	14,70 (0,57)
	70	24,83 (1,13)	24,11 (1,25)	23,59 (1,21)
BMC g (EE)	42	0,38 (0,01)	0,39 (0,01)	0,38 (0,01)
	70	0,44 (0,01)	0,46 (0,01)	0,47 (0,01)
BMD g/cm <sup>2</sup> (EE)	42	0,0465 (0,0004)	0,0469 (0,0007)	0,0473 (0,0006)
	70	0,052 (0,0008)	0,053 (0,0008)	0,055 (0,0008)

35 [0089] Como se muestra en la tabla 5, una combinación de un lípido con una cantidad aumentada de ácido palmítico

en la posición sn-2 y un glóbulo lipídico aumentado en tamaño y recubierto con fosfolípidos mientras que al mismo tiempo tiene una proporción LA/ALA baja (dieta 3) mostró un efecto mejorado en la composición corporal en el futuro, con relación a la masa corporal magra aumentada, masa grasa disminuida, % grasa disminuida de masa corporal, contenido en mineral óseo aumentado y densidad de mineral ósea aumentada, cuando se comparó con la

5 dieta sin una cantidad aumentada de ácido palmítico en la posición sn-2 (dieta 1) o con una dieta con glóbulos lipídicos pequeños no recubiertos con fosfolípidos (dieta 2).  
Este efecto ya estaba presente en cierta medida el día 42, es decir, directamente después de haber consumido las dietas a una temprana edad.

10 Pero sorprendentemente los efectos fueron aún más pronunciados el día 70, cuando los animales habían sido alimentados por un tiempo con la misma dieta de estilo occidental.

[0090] Este es un indicativo para un efecto mejorado en la composición corporal y la prevención de trastornos, en particular, en el futuro, tales como obesidad, síndrome metabólico, diabetes de tipo 2 y osteopenia, cuando se consume una dieta que comprende lípido con un LA/ALA entre 2 a 10, al menos 10 % en peso de ácido palmítico basado en ácidos grasos totales con al menos un 30 % de los residuos de ácido palmítico en la posición sn-2, y en presencia del 0,5 % en peso a 20 % en peso basado en grasa total de fosfolípidos en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos además mejorados por los glóbulos lipídicos que aumentan en tamaño.

20 **Ejemplo 3:** IMF con lípidos estructurados.

[0091] Una fórmula infantil para bebés de 0 a 6 meses que comprende por 100 ml 66 kcal, 1,3 g de proteína (proteína de leche de vaca, proteína de suero de leche y caseína en una proporción en peso de 6:4), 7,3 g de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 3,5 g de lípido (principalmente, lípidos vegetales), 0,54 g de oligosacáridos no digeribles (trans galacto-oligosacáridos y fructooligosacárido de cadena larga), minerales,

25 oligoelementos, vitaminas, carnitina, colina, mioinositol y taurina como se conoce en la técnica  
[0092] La composición de ácido graso es similar a la dieta 2 del ejemplo 1 excepto en que, debido a presencia de aceites microbianos está presente un 0,2 % en peso LC-PUFA n3 (DHA principalmente) y 0,35 % en peso AA.

30 [0093] Adicionalmente había un 0,6 % en peso de fosfolípidos de suero de leche de mantequilla en polvo (fuente SM2 de Corman, Bélgica) basada en lípido total.  
El proceso fue realizado como la dieta 4 en el ejemplo 1 de la WO 2010/0027258 y los glóbulos lipídicos tuvieron un diámetro medio en volumen por encima de 1,0 µm y tuvieron una capa superficial que comprende fosfolípidos.

35 **Ejemplo 4:** Fórmula infantil.

[0094] Una fórmula infantil que comprende por 100 ml 66 kcal, 1,3 g de proteína (proteína derivada de leche de vaca, con proteína de suero de leche y caseína en una proporción en peso de 6:4), 7,3 g de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 3,4 g de lípido del cual el 51 % en peso es grasa vegetal (aceite de semilla de colza bajo en ácido erúico, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de girasol de ácido alto oleico, lecitina de soja), el 48 % en peso de grasa láctea (principalmente grasa láctea anhidra y leche de mantequilla en polvo), el resto son aceite de pescado, aceite microbiano como una fuente de LC-PUFA, 0,8 g de oligosacáridos no digeribles (trans galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacárido de cadena larga).

40 Minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina, colina, mioinositol y taurina como se conoce en la técnica.  
La leche de mantequilla en polvo está presente en tal cantidad, de manera que estaba presente el 1,5 % en peso de fosfolípidos (derivada de leche de mantequilla en polvo) basada en lípido total.

45 Adicionalmente, hay un 0,1 % en peso de soja derivada de fosfolípido, basada en grasa total.  
Los glóbulos lipídicos tuvieron una capa superficial que comprende al menos parte de los fosfolípidos.  
Los glóbulos lipídicos tenían un diámetro medio en volumen de aproximadamente 5 µm.

50 [0095] El perfil de ácido graso basado en ácido graso total comprende un 17,70 % en peso de PA (del cual el 36 % basado en PA total está en la posición sn-2), el 13,96 % en peso de LA, 2,59 % en peso de ALA, 0,36 % en peso de ARA, 0,2 % en peso de DHA, 0,06 % en peso de EPA y 0,03 % en peso de DPA.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición nutricional que comprende carbohidratos, proteína y lípido, donde el lípido está presente en forma de glóbulos lipídicos, donde
- 5 i) la composición de ácido graso del lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 10,
- ii) la composición de ácido graso del lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico basado en ácidos grasos totales y, al menos, un 30 % en peso del ácido palmítico se esterifica en la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total,
- 10 iii) los glóbulos lipídicos son recubiertos al menos parcialmente en la superficie con fosfolípidos, la cantidad de fosfolípidos presente en la composición nutricional es de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total,
- donde la composición nutricional no es leche humana.
- 15 2. Composición nutricional, según la reivindicación 1, que comprende menos del 15 % en peso de ácido linoleico y más del 1 % en peso de ácido alfa-linolénico basado en ácidos grasos totales.
3. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un 0,15 % en peso de LC-PUFA n-3 basada en ácidos grasos totales seleccionados del grupo que consiste en DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA.
- 20 4. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos un 35 % en peso del ácido palmítico se esterifica en la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total.
- 25 5. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los glóbulos lipídicos tienen un diámetro medio en volumen de 1,0 µm o mayor.
6. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de un 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos derivados de leche de mamífero basados en lípido total.
- 30 7. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos un 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal.
8. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende de un 10 a 50 % en peso de lípidos basado en peso en seco de la composición total.
- 35 9. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los lípidos proporcionan de un 30 a 60 % de las calorías totales, la proteína proporciona de un 5 a 20 % de las calorías totales y los carbohidratos digeribles proporcionan de un 25 a 75 % de las calorías totales.
- 40 10. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un 0,1 % en peso de ácido araquidónico basado en ácidos grasos totales y la cantidad de ácido araquidónico no excede el 2,0 % en peso basada en ácidos grasos totales.
- 45 11. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la proteína proporciona de un 5 a 9 % de las calorías totales.
12. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende oligosacáridos no digeribles.
- 50 13. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es un polvo.
14. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en uno o varios seleccionados de la prevención de obesidad, reducción del riesgo de obesidad, tratamiento de obesidad, prevención de diabetes de tipo 2, reducción del riesgo de incidencia de resistencia a la insulina y mejora de la sensibilidad a la insulina, prevención del síndrome metabólico, prevención de osteopenia y/o osteoporosis.
- 55 15. Composición nutricional, según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en la mejora de la composición corporal, la mejora de la composición corporal que es seleccionada del grupo que consiste en masa corporal magra aumentada, masa grasa disminuida con respecto al peso corporal total, masa grasa visceral disminuida con respecto al peso corporal total, una masa grasa visceral disminuida con respecto a la masa grasa total, acumulación de grasa disminuida y masa muscular aumentada, masa ósea aumentada y densidad de mineral óseo aumentada.
- 60 16. Composición nutricional para su uso, según la reivindicación 14 o 15, donde la composición nutricional es para
- 65

alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.

5 17. Composición nutricional para su uso, según la reivindicación 16, para evitar la obesidad, reducir el riesgo de obesidad, mejorar la composición corporal, prevenir la diabetes de tipo 2, reducir el riesgo de incidencia de resistencia a la insulina, prevenir el síndrome metabólico, prevenir la osteopenia y/u osteoporosis en 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.

10 18. Composición nutricional para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde la composición nutricional es para alimentar a un sujeto humano no obeso.

19. Composición nutricional para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 14-18, donde la composición nutricional es una fórmula para bebés prematuros, fórmula infantil, fórmula de continuación o leche de crecimiento.

15 20. Proceso para la producción de una composición nutricional, según la reivindicación 1 a 13, que comprende preparar una fase acuosa, que comprende proteína y carbohidratos digeribles y preparar una fase grasa que comprende lípidos, donde los fosfolípidos están presentes en la fase acuosa y/o grasa, donde la composición de ácido graso del lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 10, donde la composición de ácido graso del lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico basado en ácidos grasos totales y al menos un 30 % en peso del ácido palmítico se esterifica en la posición sn-2 de un triglicérido basado en ácido palmítico total, mezclar la fase grasa y acuosa, y homogenizar la mezcla de fase grasa y acuosa en una emulsión de aceite en agua con glóbulos lipídicos recubiertos, al menos, parcialmente en la superficie con fosfolípidos, la cantidad de fosfolípidos presente en la composición nutricional es de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total.

20 21. Producto obtenido por el proceso, según la reivindicación 20, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19.