

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 635**

51 Int. Cl.:

A23D 7/01	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A23D 9/05	(2006.01) A61K 31/202	(2006.01)
A23J 7/00	(2006.01) A61K 31/685	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	
A61K 31/683	(2006.01)	
A23L 33/00	(2006.01)	
A23L 33/12	(2006.01)	
A23L 33/115	(2006.01)	
A23P 10/35	(2006.01)	
A23D 9/013	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2011 PCT/NL2011/050188**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115491**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011 E 11712043 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2547217**

54 Título: **Alimento para lactantes para mejorar la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales**

30 Prioridad:
17.03.2010 WO PCT/NL2010/050142

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2017

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;
SCHIPPER, ANNEMIEK LIDEWIJ y
SPEELMANS, GELSKE**

74 Agente/Representante:
TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 642 635 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

Alimento para lactantes para mejorar la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales

5 Campo de la invención:

[0001] La presente invención se refiere a un alimento, en particular a un alimento para lactantes, que comprende glóbulos lipídicos especiales para mejorar la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La lactancia es el método preferido de alimentación para los bebés. Sin embargo, hay circunstancias que hacen que la lactancia sea imposible o menos deseable. En esos casos, las fórmulas para lactantes son una buena alternativa. La composición de las fórmulas infantiles modernas está adaptada de tal manera que reúne muchos de los requisitos nutricionales especiales de los bebés en rápido crecimiento y desarrollo. Aun así, parece que se pueden conseguir mejoras en cuanto a la constitución de las fórmulas de leche para bebés. La nutrición temprana administrada durante el periodo específico de la lactancia, cuando tiene lugar un rápido crecimiento y desarrollo del cuerpo, tiene un efecto de huella o de programación y, por lo tanto, tiene consecuencias metabólicas a largo plazo.

20 Los bebés que son amamantados tienen una menor probabilidad de padecer obesidad más adelante en la vida. Los bebés amamantados obtienen mejores puntuaciones en pruebas visuales y de desarrollo que los bebés alimentados con fórmulas y tienen un mejor neurodesarrollo en comparación con los bebés alimentados con fórmulas. También se han encontrado conexiones a largo plazo entre la alimentación con leche materna y la capacidad cognitiva o el estado neurológico más adelante en la vida.

25 [0003] Esta diferencia en el neurodesarrollo entre bebés alimentados con leche materna y con biberón se ha atribuido principalmente a la presencia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) tales como ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) en la leche materna. La mayoría de las fórmulas de leche infantil actuales, por lo tanto, también comprenden dichos LC-PUFA. También se ha descubierto que tales LC-PUFA se incorporan mejor a las membranas cuando están presentes en la dieta en forma de fosfolípidos en vez de triglicéridos.

[0004] WO 2008/005033 divulga una fórmula infantil que comprende grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, incluyendo gangliósidos, fosfolípidos, ácido siálico (ligado a lípidos), ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico para el desarrollo temprano del cerebro, tal como la aceleración de la migración neuronal.

35 WO 2005/051091 divulga una mezcla específica de glicerofosfolípidos en combinación con esfingomielina y/o colesterol, mezcla que se asemeja a la leche materna y está presente como un glóbulo de grasa para usar en la producción de fórmulas infantiles. Se afirma que la mezcla es beneficiosa para el desarrollo de las funciones cognitivas y de la visión del feto, de bebés y de niños.

40 WO 2009/057121 divulga un método para mejorar, favorecer o mantener el desarrollo del cerebro y de la retina de un bebé que comprende administrar una composición que comprende al menos un triglicérido, al menos un fosfolípido y al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA); donde al menos aproximadamente 1% de los LC-PUFA de la composición está conjugado a dicho al menos un fosfolípido.

45 WO 2009/051502 divulga el uso de uno o más lípidos complejos incluyendo gangliósidos para conseguir beneficios de salud particulares que incluyen mantener o aumentar el desarrollo cognitivo o mantener o aumentar el crecimiento en un sujeto feto, bebé o niño.

50 US 2008-292724 divulga que con la administración de una composición que comprende: a) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA); b) una fracción de proteína que comprende material proteínico de origen no humano que proporciona al menos cisteína y/o taurina; y c) una fracción mineral que comprende al menos uno de manganeso y molibdeno, la salud de estas personas mejora. La función de la membrana de las células mejora, lo que permite el tratamiento eficaz de trastornos, entre ellos la disfunción cognitiva y otras enfermedades del sistema nervioso, neuropatías

55 WO 2009/138680 divulga que la presencia de al menos 30 % de grasa de leche conjuntamente con un aceite vegetal en un alimento infantil se puede usar entre otros para aumentar la acumulación de DHA en las membranas cerebrales y mejorar el desarrollo cerebral y función cognitiva. Opcionalmente están presentes fosfolípidos de leche.

WO 2008/081934 divulga un agente para facilitar el desarrollo cerebral de un bebé, que comprende una cantidad eficaz de un fosfolípido derivado de la leche o una esfingomielina.

60 WO 2007/073193 divulga que en las fórmulas de leche para lactantes (IMF) con niveles bajos de PUFA n6, necesarios para prevenir la obesidad más adelante en la vida, la incorporación de la pequeña cantidad de (LC-)PUFA n6 en las membranas celulares neurológicas es más eficaz al proporcionar componentes de membrana lipídicos tales como colesterol, fosfolípidos y/o esfingolípidos.

65 Benoit et al, 2010, Food Chem, 120:684-691, divulga que la fostatidilcolina (FC) es un portador eficaz para la acumulación de DHA en las membranas y que, a este respecto, también la estructuración específica de la mayoría de fosfolípidos (FL) en la leche humana, en la membrana del glóbulo de grasa láctea nativa, que no se

puede copiar en las fórmulas infantiles, puede ser de una importancia funcional para el bebé.

[0005] WO2010/027258 divulga una fórmula infantil con glóbulos lipídicos que comprende un núcleo de lípidos vegetales y que imita los glóbulos de la leche humana para usar en la reducción de la obesidad y de la masa grasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Al usar modelos animales roedores, los inventores descubrieron que incluso después de un periodo largo durante el que todos los animales siguieron la misma dieta de estilo occidental, los efectos de una dieta temprana precedente administrada durante la infancia todavía estaban presentes en cuanto al perfil de ácidos grasos de las membranas cerebrales. Ya que la acumulación de ácidos grasos del cerebro y el metabolismo en el cerebro es un proceso continuo durante toda la vida, fue inesperado que se observaran tales efectos de las dietas tempranas.

El hallazgo más sorprendente, sin embargo, fue que este efecto se observó con dietas de la edad de lactancia con una composición de grasas similar, que diferían solo en la arquitectura de los glóbulos lipídicos alimenticios. Los efectos a largo plazo en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral se observaron con respecto al tamaño de los glóbulos lipídicos. Los mejores resultados se obtuvieron con una dieta temprana que comprendía glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos, lo que dio como resultado un porcentaje aumentado a largo plazo de PUFA y LC-PUFA en las membranas cerebrales, en particular de DHA, indicativo de un aumento de la fluidez de la membrana. Preferiblemente, los glóbulos lipídicos tienen que tener un tamaño aumentado y también estar rodeados por un recubrimiento que comprende fosfolípidos para que se observe un efecto mejorado a largo plazo en la composición de ácidos grasos del cerebro en comparación con los glóbulos lipídicos tal y como están presentes en las IMF estándar.

[0007] Este efecto se observó de forma regular en varios experimentos independientes. En otros experimentos con animales se observó un efecto directo del tamaño y el revestimiento de los glóbulos lipídicos en los ácidos grasos de la membrana cerebral, incluso 5 días después de su administración a un animal joven. Se sabe que un aumento de la fluidez de la membrana, del contenido de LC-PUFA y la proporción de PUFA n3/n6 en las membranas cerebrales están correlacionados con la mejora del rendimiento cognitivo y conductual. Por lo tanto, la presente invención puede utilizarse para mejorar estos rendimientos o para tratar y/o prevenir trastornos cognitivos o de la conducta.

[0008] La mejora cognitiva se demostró de hecho en animales a los que se había administrado la composición de la presente invención, como se demostró mediante una versión corta de la prueba del laberinto acuático de Morris.

[0009] La presente invención, por lo tanto, se refiere a un alimento, en particular a un alimento para lactantes, que comprende lípidos en forma de glóbulos lipídicos grandes, tal y como se define en las reivindicaciones, usado tal y como se define en las reivindicaciones, preferiblemente recubierto con lípidos polares incluyendo fosfolípidos, para usar tal y como se define en las reivindicaciones.

Descripción detallada

[0010] En un aspecto, la presente invención concierne una composición nutricional que comprende de 10 a 50 % en peso basado en peso en seco de lípidos vegetales de la composición, y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

- 1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 μm , preferiblemente entre 1,0 y 10 μm , y/o
- 2) un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales,

para usar con el fin de obtener una alteración de la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral seleccionada del grupo consistente en i) aumentar la fluidez de la membrana cerebral, ii) aumentar los PUFA de la membrana cerebral, iii) aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, iv) disminuir la proporción de LC-PUFA n6/n3 de la membrana cerebral, v) disminuir la proporción de PUFA n6 /n3 de la membrana cerebral, vi) aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, vii) aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral y viii) aumentar el DHA de la membrana cerebral.

[0011] En una forma de realización, la presente invención es para la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la fluidez disminuida de la membrana cerebral y/o asociado al contenido de PUFA y/o contenido de LC-PUFA disminuido de la membrana cerebral. En una forma de realización, el trastorno es un trastorno psiquiátrico, psicológico y/o neurobiológico. En una forma de realización, la presente invención es para mejorar el rendimiento cognitivo en un sujeto humano, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad superior a los 36 meses, mediante la administración de la composición nutricional tal y como se define en las reivindicaciones a

dicho sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses. En otro aspecto, la presente invención concierne una composición nutricional para usar en la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la fluidez disminuida de la membrana cerebral y/o asociado a un contenido disminuido de PUFA y/o de LC-PUFA en la membrana cerebral y/o a una proporción de LC-PUFA n6/n3 aumentada, y/o a una proporción de PUFA n6/n3 aumentada, dicha composición nutricional que comprende de 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 µm, preferiblemente entre 1,0 y 10 µm, y/o
2) un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales.

En otro aspecto, el trastorno asociado a la fluidez disminuida de la membrana cerebral y/o asociado al contenido disminuido de PUFA y/o de LC-PUFA de la membrana cerebral y/o la proporción de LC-PUFA n6/n3 aumentada, y/o la proporción de PUFA n6/n3 aumentada se selecciona del grupo consistente en déficit de atención, TDAH, autismo, dislexia, depresión, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, TOC, bulimia, abuso de alcohol o fármacos, trastorno límite de la personalidad, trastorno de pánico, fobia social, dificultades de aprendizaje, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria de aprendizaje, deterioro en el desarrollo del lenguaje, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson en un sujeto humano.

En otro aspecto, la invención concierne una composición nutricional que comprende de 10 a 50 % en peso basado en peso en seco de lípidos vegetales de la composición, y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 µm, preferiblemente entre 1,0 y 10 µm, y/o
2) un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales,

para usar en la mejora del rendimiento cognitivo, en un sujeto humano, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de los 36 meses, mediante la administración de la composición nutricional a dicho sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.

En aras de la claridad, hay que mencionar que la presente invención se define en términos de ingredientes específicos, es decir, lípidos vegetales y fosfolípidos y lípidos polares opcionales, y también por el modo en que estos ingredientes están juntos, es decir, glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos o lípidos polares de un tamaño determinado. Por lo tanto, los ingredientes y la forma en la que están ensamblados coinciden.

[0012] A lo largo de toda la descripción, cuando se usa la expresión "la presente composición", debe entenderse que se refiere a la composición que se usa en el método según la presente invención o, en otras palabras, para conseguir el/los efecto(s) específico(s).

Componente lipídico

[0013] La presente composición comprende lípidos. Los lípidos proporcionan preferiblemente del 30 al 60% de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente, la presente composición comprende lípidos que proporcionan del 35 al 55% de las calorías totales, aún más preferiblemente la presente composición comprende lípidos que proporcionan del 40 al 50% de las calorías totales. Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para beber, la composición comprende preferiblemente de 2,1 a 6,5 g de lípidos por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Basándose en su peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende de 10 a 50 % en peso, más preferiblemente de 12,5 a 40 % en peso de lípidos, aún más preferiblemente de 19 a 30 % en peso de lípidos.

[0014] Los lípidos incluyen lípidos polares (tales como fosfolípidos, glicolípidos, esfingomielina y colesterol), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y ácidos grasos libres. Preferiblemente, la composición comprende al menos 75 % en peso, más preferiblemente al menos 85 % en peso de triglicéridos respecto a los lípidos totales.

[0015] Los lípidos de la presente invención comprenden lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales permite ventajosamente un perfil de ácidos grasos óptimo, alto en ácidos grasos (poli)insaturados y/o más similares a la grasa de la leche humana. El uso de lípidos procedentes solo de la leche de la vaca, o de otros mamíferos domésticos, no proporciona un perfil de ácidos grasos óptimo. Preferiblemente la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes de lípidos seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza (aceite de lino), aceite de semillas de colza (tales como el 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 espinillo amarillo, aceite de cáñamo, 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 palmiste. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes de lípidos seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza, aceite de canola, aceite de coco, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico. Los lípidos vegetales disponibles comercialmente se ofrecen típicamente en forma de una fase oleosa continua. Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para beber, la composición comprende preferiblemente de 2,1 a 6,5 g de lípido vegetal por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Respecto a su peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente de 10 a 50 % en peso, más preferiblemente de 12,5 a 40 % en peso de lípidos vegetales, aún más preferiblemente de 19 a 30 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende de 50 a 100 % en peso de lípidos vegetales respecto a los lípidos totales, más preferiblemente de 70 a 100 % en peso, aún más preferiblemente de 75 a 97 % en peso. Se observa, por lo tanto, que la presente composición también puede comprender lípidos no vegetales. Los lípidos no vegetales adecuados y preferidos se especifican más a continuación.

Tamaño de los glóbulos lipídicos

[0016] Según la presente invención, los lípidos están presentes en la composición en forma de glóbulos lipídicos, emulsionados en la fase acuosa. Preferiblemente, los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y un recubrimiento. El núcleo comprende grasa vegetal y comprende preferiblemente al menos 90 % en peso de triglicéridos y, más preferiblemente, consiste esencialmente en triglicéridos. Preferiblemente, el recubrimiento comprende fosfolípidos y/o lípidos polares. No todos los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición preferiblemente tienen que estar necesariamente comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una gran parte lo está.

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

[0017] Los glóbulos lipídicos de la presente invención tienen

1. un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 μm , preferiblemente por encima de 3,0 μm , más preferiblemente 4,0 μm o por encima, preferiblemente entre 1,0 y 10 μm , más preferiblemente entre 2,0 y 8,0 μm , aún más preferiblemente entre 3,0 y 8,0 μm , de la forma más preferible entre 4,0 μm y 8,0 μm y/o

2. una distribución de tamaño de manera que al menos 45 % en volumen, preferiblemente al menos 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 75 % en volumen tiene un diámetro de entre 2 y 12 μm . Más preferiblemente, al menos 45 % en volumen, preferiblemente al menos 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 10 μm . Aún más preferiblemente, al menos 45 % en volumen, preferiblemente al menos 55 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 65 % en volumen, aún más preferiblemente al menos 75 % en volumen tiene un diámetro entre 4 y 10 μm .

[0018] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen total de lípidos. El diámetro modal se refiere al diámetro que está más presente basándose en el volumen total de lípidos, o el valor máximo en una representación gráfica, con el diámetro en el eje de las x y el volumen (%) en el eje de las y.

[0019] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se puede determinar idóneamente usando un analizador de tamaño de partícula tal como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo por el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

Lípidos polares

[0020] La presente invención comprende preferiblemente lípidos polares. Los lípidos polares son de naturaleza anfipática e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélna y/o colesterol. Más preferiblemente, la composición comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomiélna). Los lípidos polares de la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélna y colesterol. Según la presente invención, los lípidos polares preferiblemente están presentes como un recubrimiento del glóbulo lipídico.

Por "recubrimiento" se hace referencia a que la capa de la superficie externa del glóbulo lipídico comprende lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se descubrió que la presencia de lípidos polares como recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada en la vida temprana tiene como resultado ventajoso un mayor aumento de los (LC-)PUFA en las membranas neuronales más adelante en la vida.

- 5 [0021] La presente composición preferiblemente comprende glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados a partir de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en carbono-1 y carbono-2 de la fracción de glicerol del esqueleto y un grupo fosfato cargado negativamente fijado al carbono-3 del glicerol mediante un enlace éster, y opcionalmente un grupo colina (en el caso de fosfatidilcolina, FC), un grupo serina (en el caso de fosfatidilserina, FS), un grupo etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina, FE), un grupo inositol (en el caso de fosfatidilinositol, FI) o un grupo glicerol (en el caso de fosfatidilglicerol, PG) fijado al grupo fosfato. Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso. Preferiblemente, la presente composición contiene FC, FS, FI y/o FE, más preferiblemente al menos FC.
- 10 [0022] La presente composición preferiblemente comprende fosfoesfingolípidos, preferiblemente esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada al grupo 1-hidroxilo de una ceramida. Están clasificadas como fosfolípidos y también como esfingolípidos, pero no están clasificadas como glicerofosfolípidos ni como glicoesfingolípidos.
- 15 [0023] La presente composición preferiblemente comprende glicoesfingolípidos. El término glicoesfingolípidos como se usa en la presente invención se refiere particularmente a glicolípidos con una aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina está enlazado por puente de oxígeno a un grupo de cabeza cargado, tal como un esqueleto de etanolamina, serina o colina. El esqueleto también tiene un enlace amida a un grupo acilo graso. Los elicoesfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar unidos en un enlace β-glucosídico en la posición del 1-hidroxilo. Preferiblemente, la presente composición contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo consistente en GM3 y GD3.
- 20 [0024] Los esfingolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicoesfingolípidos.
- 25 Los fosfolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicerofosfolípidos. Preferiblemente, los fosfolípidos son derivados de lípidos de la leche. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos: glicoesfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente 2:1 a 5:1.
- 30 [0025] Preferiblemente, la presente composición comprende además fosfolípidos y, preferiblemente, la composición comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende los lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos. Preferiblemente, la presente composición comprende de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos respecto a los lípidos totales, más preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso, más preferiblemente de 1 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 1 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 0,5 a 5 % en peso e incluso más preferiblemente de 1 a 3 % en peso de fosfolípidos basados en los lípidos totales. Preferiblemente, la presente composición comprende de 0,1 a 10 % en peso de glicoesfingolípidos respecto a los lípidos totales, más preferiblemente de 0,5 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 4 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende de 0,5 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) respecto a los lípidos totales, más preferiblemente de 1,0 a 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente de 0,5 a 6 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente de 0,5 a 3,5 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente de 1,0 a 6 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos), más preferiblemente de 1,0 a 3,5 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) respecto a los lípidos totales.
- 40 [0026] La presente composición preferiblemente también comprende colesterol. La presente composición preferiblemente comprende al menos 0,005 % en peso de colesterol respecto a los lípidos totales, más preferiblemente al menos 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos 0,05 % en peso, aún más preferiblemente al menos 0,1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso respecto a los lípidos totales, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1 % en peso de los lípidos totales.
- 45 [0027] Preferiblemente, la presente composición comprende además de 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares respecto a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente de 0,6 a 12 % en peso, más preferiblemente de 1 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 3,0 a 10 % en peso de lípidos polares respecto a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol. Preferiblemente, la composición comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende los lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos lípidos polares.
- 55 [0028] Así, en una forma de realización, la presente composición preferiblemente comprende -de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos respecto a los lípidos totales y/o- de 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares respecto a los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, y la composición comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende los lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares
- 60 [0029] Las fuentes preferidas para suministrar los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol son lípidos de
- 65

huevos, grasa de leche, grasa de suero de leche y grasa de suero de mantequilla (tal como grasa de suero beta). Una fuente preferida de fosfolípidos, particularmente de FC, es la lecitina de soja y/o la lecitina de girasol. La presente composición preferiblemente comprende fosfolípidos derivados de la leche. Preferiblemente, la presente composición comprende fosfolípidos y glicoesfingolípidos derivados de la leche. Preferiblemente, el

5 colesterol también se obtiene de la leche. Preferiblemente los lípidos polares se derivan de la leche. Los lípidos polares derivados de la leche incluyen los lípidos polares aislados de lípidos de la leche, lípidos de la nata, lípidos de suero de mantequilla (lípidos de suero beta), lípidos de suero de leche, lípidos de queso y/o lípidos de suero de leche. Los lípidos de suero de leche se obtienen típicamente durante la producción de suero de leche. Los lípidos de suero de mantequilla o lípidos de suero beta se obtienen típicamente durante la producción de

10 grasa láctea anhidra de mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o el colesterol se obtienen de crema de leche.

La composición preferiblemente comprende fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de leche de vaca, yegua, oveja, cabra, búfala, équidos y camellos. También se prefiere usar un extracto lipídico aislado de leche de vaca.

15 El uso de lípidos polares procedentes de grasa láctea ventajosamente comprende los lípidos polares de membranas de glóbulos de grasa láctea, que son más similares a la situación en la leche humana. Los lípidos polares derivados de la grasa de leche mejoran ventajosamente la composición de ácidos grasos del cerebro en un mayor grado que los lípidos polares procedentes de otras fuentes. Los lípidos polares se sitúan en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como un recubrimiento o capa externa. Una manera adecuada de

20 determinar si los lípidos polares se sitúan en la superficie de los glóbulos lipídicos es microscopía de barrido láser como se da 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, permite producir glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento más similar a la leche humana, a la vez que proporciona un perfil de ácidos grasos óptimo. Fuentes disponibles comercialmente adecuadas de lípidos polares de leche son polvo BAEF, SM2, SM3 y SM4 de Corman, Salibra de Glanbia, y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Arla. Preferiblemente, la

25 fuente de lípidos polares de leche comprende al menos 4 % en peso de fosfolípidos respecto a los lípidos totales, más preferiblemente de 7 a 75 % en peso, de la forma más preferible de 20 a 70 % en peso de fosfolípidos respecto a los lípidos totales. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos a proteínas está por encima de 0,10, más preferiblemente por encima de 0,20, aún más preferiblemente por encima de 0,3. Preferiblemente,

30 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 es derivado de lípidos polares de leche.

Composición de ácidos grasos

35 [0030] En este contexto, LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere a ácido α -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 al ácido docosahexaenoico y/o cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere al ácido eicosapentaenoico y/o cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere al ácido araquidónico y/o cadena de acilo

40 (20:4 n6); DPA se refiere al ácido docosapentaenoico y/o cadena de acilo (22:5 n3). Ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refiere a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6,8 o 10 átomos de carbono.

45 [0031] El LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo sanos, incluso en una cantidad tan baja como sea posible en vista de una alta proporción de n6/n3 no deseada. La composición, por lo tanto, comprende preferiblemente menos del 15 % en peso de LA respecto a los ácidos grasos totales, preferiblemente entre 5 y 14,5 % en peso, más preferiblemente entre 6 y 10 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende más del 5 % en peso de LA respecto a los ácidos grasos. Preferiblemente, el ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo

50 sanos del bebé. La presente composición, por lo tanto, comprende preferiblemente al menos 1,0 % en peso de ALA respecto a los ácidos grasos totales. Preferiblemente, la composición comprende al menos 1,5 % en peso de ALA respecto a los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 2,0 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende menos del 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 5,0 % en peso respecto a los ácidos grasos totales. La proporción en peso de LA/ALA debería estar bien equilibrada, asegurando un crecimiento y desarrollo normales. Por lo tanto, la presente composición comprende

55 preferiblemente una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 15, más preferiblemente entre 2 y 7, más preferiblemente entre 4 y 7, más preferiblemente entre 3 y 6, aún más preferiblemente entre 4 y 5,5, aún más preferiblemente entre 4 y 5.

60 [0032] La presente composición comprende preferiblemente al menos 3 % en peso de MCFA respecto a los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 10 % en peso, aún más preferiblemente 15 % en peso. La presente composición comprende ventajosamente menos del 50 % en peso de MCFA respecto a los ácidos grasos totales, más preferiblemente menos del 40 % en peso, aún más preferiblemente menos del 25 % en peso.

65 [0033] Preferiblemente, la presente composición comprende LC-PUFA n3, ya que la incorporación eficaz de LC-PUFA n3 a las membranas cerebrales mejora la fluidez de las mismas. Más preferiblemente, la presente

composición comprende EPA, DPA y/o DHA, aún más preferiblemente DHA. Ya que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y el desarrollo normales son importantes, el contenido de LC-PUFA n3 en la presente composición preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la 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 LC-PUFA n3 del contenido de ácidos grasos total. En una forma de realización, la presente composición comprende preferiblemente DHA en una cantidad de 0,1 a 0,6 % en peso respecto al contenido total de ácidos grasos.

[0034] Como el grupo de ácidos grasos n6, especialmente el ácido araquidónico (ARA) y LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de LC-PUFA n6 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 los ácidos grasos totales. Sin embargo, ya que según la presente invención la incorporación a las membranas cerebrales se mejora, también se puede obtener un efecto ventajoso en la fluidez de la membrana cerebral. Ya que el ARA es importante en los bebés para tener unas membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de los tejidos cerebrales, la cantidad de LC-PUFA n6 es preferiblemente al menos 0,02 % en peso más preferiblemente al menos 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos 0,1 % en peso respecto a los 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 remedia la deficiencia de LA. La presencia de cantidades preferiblemente bajas de ARA es beneficiosa en alimentos para administrar a bebés por debajo de la edad de 6 meses, ya que para estos bebés las fórmulas infantiles generalmente son la única fuente de alimento. En una forma de realización, la presente composición preferiblemente comprende ARA en una cantidad de 0,1 a 0,6 % en peso respecto al contenido total de ácidos grasos.

[0035] Preferiblemente, además del lípido vegetal, un lípido seleccionado de aceite de pescado (preferiblemente aceite de atún) y aceite de organismos unicelulares (tales como aceite algal, microbiano y aceite fúngico) está presente. Estas fuentes de aceite son adecuadas como fuentes de LC-PUFA. Preferiblemente, como fuente de LC-PUFA n3 se usa aceite de organismos unicelulares, incluyendo el aceite algal y aceite microbiano, ya que estas fuentes de aceite tienen una proporción de EPA/DHA ventajosa. Más preferiblemente, se usa aceite de pescado (aún más preferiblemente aceite de atún) como fuente de LC-PUFA n3, ya que el aceite de pescado tiene una concentración de EPA más alta. Así, en una forma de realización, la presente composición comprende además al menos un lípido seleccionado del grupo consistente en aceite de pescado, aceite marino, aceite algal, aceite fúngico y aceite microbiano.

Proceso para obtener glóbulos lipídicos

[0036] La presente composición comprende glóbulos lipídicos. El tamaño del glóbulo lipídico se puede manipular ajustando pasos de proceso mediante los cuales se fabrica la presente composición. Una manera adecuada y preferida de obtener glóbulos lipídicos recubiertos con lípidos polares es aumentar la cantidad de lípidos polares en comparación con las cantidades típicamente presentes en fórmulas infantiles y hacer que estos lípidos polares estén presentes durante el proceso de homogeneización, donde la mezcla de fase acuosa y fase oleosa se homogeneiza.

Las cantidades típicas de fosfolípidos / lípidos polares en la fórmula infantil son aproximadamente 0,15 % en peso / 0,2 % en peso respecto a la grasa total. La cantidad de fosfolípidos se aumenta hasta al menos 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso respecto a la grasa total o la cantidad de lípidos polares se aumenta hasta al menos 0,6 % en peso, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso respecto a la grasa total. En la fórmula de leche infantil estándar, la fracción lipídica (que normalmente comprende grasa vegetal, una pequeña cantidad de lípidos polares y vitaminas liposolubles) se mezcla en la fracción acuosa (que normalmente comprende agua, leche desnatada, suero de leche, carbohidratos digeribles tales como lactosa, vitaminas solubles en agua y minerales y opcionalmente carbohidratos no digeribles) por homogeneización. Si no se produjera ninguna homogeneización, la parte lipídica flotaría, es decir, se separaría de la parte acuosa y se acumularía en la parte superior. La homogeneización es el proceso de dispersión de la fase de grasa en tamaños menores de modo que esta ya no se separa rápidamente de la fase acuosa sino que se mantiene en una emulsión estable. Esto se realiza haciendo pasar la leche a alta presión por orificios pequeños.

[0037] El proceso comprende los pasos siguientes:

1 Mezcla de Ingredientes

[0038] Los ingredientes de la composición se juntan, por ejemplo preferiblemente se mezclan. Básicamente se junta una fase lipídica, que comprende los lípidos vegetales, y una fase acuosa. Los ingredientes también comprenden preferiblemente lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos. Los ingredientes de la fase acuosa pueden comprender agua, leche desnatada (en polvo), suero de leche (en polvo), leche baja en grasa, lactosa, vitaminas solubles en agua y minerales. Preferiblemente, la fase acuosa comprende oligosacáridos no

digeribles. Preferiblemente, la fase acuosa está a un pH entre 6.0 y 8.0, más preferiblemente de pH 6.5 a 7.5. Preferiblemente, los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, son derivados de la leche. Ventajosamente, la presencia de lípidos polares 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.

5 [0039] Preferiblemente la fase lipídica comprende de 50 a 100 % en peso de lípidos vegetales respecto al peso total de la fase lipídica. En vez de en la fase acuosa, los lípidos polares, más preferiblemente los fosfolípidos, también pueden estar presentes en la fase lipídica o en ambas fases. Alternativamente, los lípidos polares se pueden añadir por separado a una fase acuosa y lipídica. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos
10 respecto a los lípidos totales es de 0,5 a 20 % en peso, más preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 3 a 8 % en peso. Preferiblemente, la proporción en peso de lípidos polares respecto a los lípidos totales es de 0,6 a 25 % en peso, más preferiblemente de 0,6 a 12 % en peso.

15 [0040] La fase acuosa y lipídica preferiblemente se calientan antes de mezclarse, preferiblemente a una temperatura de 40 °C a 80 °C, más preferiblemente de 55 °C a 70 °C, aún más preferiblemente de 55 °C a 60 °C. La mezcla también se mantiene a esta temperatura y se mezcla. Una manera adecuada para realizar la mezcla es utilizando un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000 - 10000 r.p.m. Posteriormente, se puede añadir agua desmineralizada a esta mezcla, para obtener el % de sustancia seca deseado. Un % de sustancia seca deseado es por ejemplo 15%. Alternativamente, la fase lipídica se inyecta a la fase acuosa
20 inmediatamente antes de la homogeneización.

[0041] Minerales, vitaminas, y gomas estabilizantes se pueden añadir en varios momentos del proceso dependiendo de su sensibilidad al calor. La mezcla se puede realizar, por ejemplo, con un agitador de alta cizalladura. En el proceso de la presente invención, la leche desnatada (caseína) preferiblemente no está
25 presente en este paso y se añade a la composición después de la homogeneización de la fracción grasa en la fracción acuosa (que comprende compuestos tales como suero de leche, proteína de suero de leche, lactosa).

2 Pasteurización

30 [0042] Preferiblemente, la mezcla luego se pasteuriza. La pasteurización implica un paso de calentamiento rápido bajo condiciones controladas al que los microorganismos no pueden sobrevivir. Una temperatura de 60 a 80° C, más preferiblemente 65 a 75 °C, mantenida durante al menos 15 s, normalmente reduce adecuadamente las células vegetativas de los microorganismos. Varios métodos de pasteurización se conocen y se pueden realizar comercialmente. Alternativamente, este paso también se puede realizar antes de la mezcla como en el
35 paso 1 y/o ser sustituido por el paso de calentamiento a 60 °C en el paso 1.

3 Homogeneización

40 [0043] Posteriormente, la mezcla opcionalmente pasteurizada que comprende lípidos vegetales, lípidos polares y una fase acuosa se homogeneiza. La homogeneización es un proceso que aumenta la uniformidad de emulsión y estabilidad reduciendo el tamaño de los glóbulos lipídicos de la fórmula. Este paso del proceso se puede realizar con una variedad de equipos de mezcla, que aplican una alta cizalladura al producto. Este tipo de mezcla divide los glóbulos lipídicos en glóbulos más pequeños. La mezcla obtenida preferiblemente se homogeneiza en dos pasos.

45 Ya que el tamaño de los glóbulos lipídicos es mayor que en la fórmula estándar, los pasos de homogeneización se realizan preferiblemente bajo presiones relativamente bajas. Por ejemplo 60° C de 5 a 100 bares, preferiblemente 30-100, y de 5 a 50 bares respectivamente, con una presión total de 35 a 150 bares. Alternativamente, la mezcla obtenida preferiblemente se homogeneiza en dos pasos a temperatura relativamente
50 baja, entre 15 y 40 °C, preferiblemente aproximadamente 20° C de 5 a 50 y de 5 a 50 bares respectivamente, con una presión total de 5 a 100 bares. Estas son bastante inferiores a las presiones estándar, que típicamente son de 250 a 50 bares, respectivamente, por lo tanto una presión total de 300 bares. La presión que se debe aplicar dependerá del homogenizador específico usado. Una manera adecuada es usar una presión de 100 bares en el primer paso y 50 bares en el segundo paso en un homogenizador Niro Suavi NS 2006 H a una temperatura de 60 °C. Una manera adecuada es usar una presión de 5 bares en el primera paso y 20 bares en el
55 segundo paso en un un homogenizador Niro Suavi NS 2006 H a una temperatura de 20 °C.

[0044] Posteriormente, se pueden añadir opcionalmente otros ingredientes que no son lípidos.

4 Esterilización

60 [0045] Posteriormente, la emulsión obtenida en el paso 3 preferiblemente se esteriliza. Preferiblemente, la esterilización tiene lugar en línea a una temperatura ultra alta (UHT) y/o en contenedores apropiados para obtener una fórmula en forma de un líquido estéril. Una manera adecuada para el tratamiento UHT es un tratamiento a 120- 130 °C durante al menos 20 s. Alternativamente, este paso de esterilización 4 se realiza antes
65 del paso de homogeneización 3. Preferiblemente, la composición obtenida por el proceso anterior se seca por atomización después. Alternativamente, la emulsión obtenida en el paso 3 se concentra por evaporación, y

posteriormente se esteriliza a temperatura ultra alta y posteriormente se seca por atomización para obtener un polvo secado por atomización que se introduce en recipientes apropiados.

[0046] La diferencia en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos también puede derivar del potencial zeta. El potencial zeta (potencial ζ) mide la diferencia en milivoltios (mV) en el potencial electrocinético entre la capa enlazada fuertemente alrededor de la superficie y la zona distante de electroneutralidad y es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción entre las partículas de una dispersión. Su valor también se relaciona con la estabilidad de las dispersiones coloidales. Un potencial zeta elevado conferirá estabilidad, es decir, la solución o dispersión será resistente a la agregación.

Componente de carbohidrato digerible

[0047] La composición comprende preferiblemente carbohidrato digerible. El carbohidrato digerible proporciona preferiblemente del 30 al 80% de las calorías totales de la composición. Preferiblemente, el carbohidrato digerible proporciona del 40 al 60% de las calorías totales. Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para beber, 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. Respecto a su peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente de 20 a 80 % en peso, más preferiblemente de 40 a 65 % en peso de carbohidratos digeribles.

[0048] Las fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente en la leche humana. La 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, aún más preferiblemente al menos 90 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Con respecto a su peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende al menos 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos 40 % en peso.

Oligosacáridos no digeribles

[0049] Preferiblemente, la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60. Los oligosacáridos no digeribles mejoran ventajosamente la microbiota intestinal.

[0050] El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo constituido por fructo-oligosacáridos (tales como inulina), galacto-oligosacáridos (tales como transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (tales como gentio-, nigero- y oligosacáridos de ciclodextrina), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xiloligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanano-oligosacáridos, galactoman-oligosacáridos, oligosacáridos de ácido siálico y oligosacáridos de ácido urónico. Preferiblemente, la composición comprende goma arábiga en combinación con un oligosacárido no digerible.

[0051] Preferentemente, la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y / o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galacto-oligosacáridos, más preferiblemente transgalacto-oligosacáridos. En una realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Preferentemente, la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un GP de 2-10 y / o fructo-oligosacáridos con un GP de 2-60. El galacto-oligosacárido se selecciona preferiblemente 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 realización particularmente preferida, el presente método comprende la administración de transgalacto-oligosacáridos ($[\text{galactosa}]_n\text{-glucosa}$; donde n es un número entero entre 1 y 60, es decir, 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n se selecciona de entre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10). Los transgalacto-oligosacáridos (TOS) se venden por ejemplo bajo la marca comercial Vivinal™ Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente, los sacáridos de los transgalacto-oligosacáridos están β -enlazados. El fructooligosacárido es un oligosacárido no digerible que comprende una cadena de unidades de fructosa β -enlazadas con un GP o GP medio de 2 a 250, más preferiblemente 10 a 100. El fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y / o un tipo mixto de polifructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es la inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para su uso en las composiciones también está ya comercialmente disponible, por ejemplo Raftiline® HP (Orafti).

[0052] Los oligosacáridos de ácido úrico se obtienen preferiblemente a partir de la degradación de pectina. Los oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente oligosacáridos de ácido galacturónico. Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende un producto de degradación de pectina con un GP entre 2 y 100. Preferiblemente, el producto de degradación de pectina se prepara a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y / o pectina de cítricos. Preferiblemente, la composición comprende transgalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y un producto de degradación de pectina. La proporción en peso de producto de

degradación de la transgacto-oligosacárido: fructo-oligosacárido: pectina es preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 3), más preferiblemente (12 a 7): 1: (1 a 2).

5 [0053] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1,50 g, aún más preferiblemente de 300 mg a 1 g por 100 ml. En base al 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, incluso más preferiblemente de 1,5% en peso a 7,5% en peso.%. Una cantidad menor de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz para proporcionar un efecto prebiótico beneficioso, mientras que una cantidad demasiado elevada dará lugar a efectos secundarios de hinchazón y malestar abdominal.

Componente proteico

15 [0054] La presente composición preferiblemente comprende proteínas. El componente proteico proporciona preferiblemente de 5 a 15% del total de calorías. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente proteico que proporciona de 6 a 12% del total de calorías. Más preferiblemente, la proteína está presente en la composición por debajo del 9% en base a calorías, más preferiblemente la composición comprende entre 7,2 y 8,0% de proteínas en base a las calorías totales, aún más preferiblemente entre 7,3 y 20 7,7% en base al total de calorías. La concentración de proteína en una composición nutricional se determina por la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres. Con respecto al peso en seco, la composición preferiblemente comprende menos del 12% en peso de proteína, más preferiblemente entre 9,6 y 12% en peso, aún más preferiblemente de 10 a 11% en peso.%. Con respecto a un producto líquido listo para beber, la composición preferiblemente comprende menos de 1,5 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente entre 1,2 y 25 1,5 g, incluso más preferiblemente entre 1,25 y 1,35 g.

[0055] La fuente de la proteína debe seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteínas basadas en proteínas de leche de vaca tales como suero de leche, caseína y mezclas de las mismas y proteínas basadas en soja, patata o guisante. En el caso de que se utilicen proteínas de suero, la 30 fuente de proteína se basa preferentemente en suero ácido o suero de leche dulce, suero de proteína de suero de leche o mezclas de los mismos y puede incluir α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en suero ácido o suero de leche dulce del cual se ha eliminado el caseino - glico - macropéptido (CGMP). La eliminación del CGMP de la proteína de suero de leche dulce reduce ventajosamente el contenido de treonina de la proteína de suero de leche dulce. También se consigue ventajosamente un 35 contenido reducido de treonina utilizando suero de leche ácido. Opcionalmente, la fuente de proteína puede complementarse con aminoácidos libres, tales como metionina, histidina, tirosina, arginina y / o triptófano con el fin de mejorar el perfil de aminoácidos. Preferentemente, se utiliza proteína de suero enriquecida con α -lactoalbúmina para optimizar el perfil de aminoácidos. El uso de fuentes de proteínas con un perfil de aminoácidos optimizado más próximo al de la leche materna humana permite que todos los aminoácidos 40 esenciales se proporcionen en una concentración reducida de proteínas, por debajo del 9% basado en calorías, preferiblemente entre el 7,2 y 8,0% basado en calorías y a la vez asegurar un crecimiento satisfactorio. Si se utiliza como fuente de proteína el suero de leche dulce del cual se ha eliminado el CGMP, éste se suplementa preferiblemente con arginina libre en una cantidad de 0,1 a 3% en peso y / o histidina libre en una cantidad de 45 0,1 a 1,5% en peso basado en la proteína total.

[0056] Preferiblemente, la composición comprende al menos 3% en peso de caseína respecto al peso en seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y / o no hidrolizada.

Composición nutricional

50 [0057] La presente composición preferiblemente es adecuada en particular para proporcionar las necesidades nutricionales diarias a un ser humano con una edad inferior a 36 meses, en particular un lactante con edad inferior a 24 meses, incluso más preferiblemente un lactante con edad inferior a 18 meses, más preferiblemente inferior a 12 meses de edad. Por lo tanto, la composición nutricional es para la alimentación o se utiliza para alimentar a un ser humano. La presente composición comprende un lípido y preferiblemente una proteína y preferiblemente un componente de carbohidrato digerible en el que el componente lipídico proporciona 55 preferiblemente 30 a 60% de calorías totales, el componente proteico proporciona preferiblemente de 5 a 20%, más preferiblemente de 5 a 15% en peso, de las calorías totales y el componente de carbohidrato digestible proporciona preferiblemente de 25 a 75% del total de calorías. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona de 35 a 50% del total de calorías, un componente proteico proporciona de 6 a 12% del total de calorías y un componente de carbohidrato digestible proporciona de 40 a 60% del total de calorías. La cantidad de calorías totales se determina por la suma de las calorías derivadas de las proteínas, lípidos y carbohidratos digeribles.

[0058] La presente composición no es leche materna humana. La presente composición comprende lípidos

vegetales. Las composiciones de la invención preferiblemente comprenden otras fracciones, tales como vitaminas, minerales según directivas internacionales para fórmulas para lactantes.

5 [0059] En una forma de realización, la composición es un polvo adecuado para preparar una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua. Preferiblemente, la composición es un polvo que se ha de reconstituir con agua. Sorprendentemente, se descubrió que el tamaño y el recubrimiento con lípidos polares de los glóbulos lipídicos permanecieron iguales después del paso de secado y posterior reconstitución.

10 [0060] Para satisfacer las necesidades calóricas del lactante, la composición preferiblemente comprende 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 relación óptima entre el consumo de agua y de calorías. 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 la formación de adipocitos.

15 [0061] Preferiblemente, la composición está en forma líquida, con una viscosidad por debajo de 35 mPa.s, más preferiblemente por debajo de 6 mPa.s, medida en un viscosímetro Brookfield a 20°C a una velocidad de cizalladura de 100 s⁻¹. Adecuadamente, la composición está en forma de polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido, o en forma de concentrado líquido, que se debe diluir con agua. Cuando la composición está en forma líquida, el volumen preferido administrado diariamente está en el rango de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente de aproximadamente de 450 a 1000 ml por día.

20 Lactante

25 [0062] La composición de la presente invención es preferiblemente para uso en lactantes. Debido a los beneficios para el niño en desarrollo, es ventajoso establecer el presente efecto de programación de la incorporación de ácidos grasos (LC-) PUFA n3 y n6 en las membranas cerebrales en una edad temprana. Por lo tanto, la presente composición se administra preferiblemente al sujeto humano durante los primeros 3 años de vida. En una forma de realización del uso de acuerdo con la presente invención, la composición nutricional es para alimentación o se usa para alimentar a un sujeto humano con una edad de entre 0 y 36 meses. La presente composición se administra ventajosamente a un ser humano de 0 a 24 meses, más preferiblemente a un ser humano de 0 a 18 meses, más preferiblemente a un ser humano de 0 a 12 meses.

30 [0063] Preferiblemente, la composición es para usar en bebés nacidos prematuramente o que son demasiado pequeños para su edad gestacional. Estos bebés experimentan después del nacimiento un crecimiento rápido, que requiere una atención adicional en el manejo apropiado de la grasa. Preferiblemente, la composición es para usar en lactantes que son grandes para su edad gestacional, ya que en estos lactantes se requiere la distribución apropiada de la grasa ingerida.

35 Aplicación

40 [0064] Preferentemente, la presente composición se administra por vía oral al lactante. La presente invención se considera preferentemente beneficiosa para los rendimientos cognitivo y / o de comportamiento en la edad superior a 36 meses y para la condición general del cerebro más adelante en la vida. En una forma de realización, el presente método es para conseguir los efectos descritos en el presente documento cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 5 años, particularmente por encima de 13 años, más particularmente por encima de 18 años. En una 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 lograr los efectos descritos en la presente, cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 5 años, especialmente por encima de 13 años, más particularmente por encima de 18 años. En una forma de realización, el presente método es para alterar la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral de una manera seleccionada del grupo consistente en aumentar la fluidez de la membrana cerebral, aumentar los PUFA de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral, disminuir la proporción de (LC-) PUFA n6 / n3 de la membrana cerebral, aumentar el DHA de la membrana cerebral de un sujeto humano, 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, sobre todo por encima de 13 años, más particularmente por encima 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 alterar la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral de una manera seleccionada del grupo que consiste en aumentar la fluidez de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar el de DHA de la membrana cerebral de un sujeto humano, disminuir la proporción de (LC-) PUFA n6 / n3 de la membrana cerebral, mejorar el rendimiento cognitivo, preferiblemente el rendimiento de la memoria y / o el rendimiento del desarrollo del

lenguaje, más preferiblemente el rendimiento de la memoria de aprendizaje, en un sujeto humano, cuando dicho sujeto humano tiene una edad superior a 36 meses, preferiblemente a una edad superior a 5 años, particularmente por encima de 13 años, más particularmente por encima de 18 años. En una forma de realización, aumentar la fluidez de la membrana cerebral, aumentar los PUFA de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar el DHA de la membrana cerebral, disminuir la proporción de (LC-) PUFA n6 / n3 de la membrana cerebral y mejorar el rendimiento cognitivo, preferiblemente el rendimiento de la memoria y / o el rendimiento del desarrollo del lenguaje, más preferiblemente la memoria de aprendizaje, se produce más adelante en la vida. Con más adelante en la vida se entiende una edad superior a la edad a la que se toma la dieta, preferiblemente con al menos un año.

[0065] El rendimiento cognitivo en la presente invención se refiere preferiblemente a cualquiera seleccionado del grupo consistente en memoria (tal como memoria a corto plazo, memoria a largo plazo), capacidad de aprendizaje, capacidad de alerta, atención y capacidad de concentración, más preferiblemente rendimiento de memoria y / o rendimiento de desarrollo del lenguaje, más preferiblemente rendimiento de la memoria de aprendizaje.

[0066] Los inventores descubrieron sorprendentemente que, cuando se alimentó a ratones durante el periodo de lactancia y durante la infancia con una composición alimenticia que comprendía glóbulos lipídicos grandes preferiblemente recubiertos con lípidos polares, se observó un efecto diferente y significativo sobre la composición de la membrana cerebral más adelante en la vida en comparación con ratones a los que durante la lactancia y la infancia se había alimentado con una composición alimenticia que tenía una composición similar de ácidos grasos, pero sin lípidos polares, en particular presentes en forma de revestimiento. En el día 42, que es un punto temporal correspondiente a la infancia en un caso humano, no se observaron diferencias significativas en el crecimiento (peso) entre los grupos, pero a partir del día 42 ambos grupos fueron alimentados con una dieta de estilo occidental que era alta en grasa. Sorprendentemente en el día 98, que es un punto temporal correspondiente a la edad adulta temprana en seres humanos, los ratones, que habían consumido previamente la composición alimenticia de la presente invención antes de cambiar a la dieta de estilo occidental, tuvieron una cantidad significativamente mayor de PUFA, LC -PUFA y DHA en la membrana cerebral que los ratones que habían recibido una composición de control. En consecuencia, el presente hallazgo puede utilizarse para la prevención y / o el tratamiento de un trastorno asociado con una disminución de la fluidez de la membrana cerebral y / o asociado a una disminución del contenido de PUFA y / o un contenido de LC-PUFA o una proporción aumentada de PUFA n6 / n3 de la membrana cerebral. Más en particular, el presente hallazgo puede utilizarse para la prevención y / o el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, psicológico y / o neurobiológico. Para especificar aún más los beneficios del presente hallazgo para la manipulación de grasa alterada, que en última instancia da como resultado una disponibilidad de ácidos grasos mejorada en las membranas celulares del cerebro, la presente invención es para el tratamiento y/o prevención del déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), dislexia, autismo, depresión, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), bulimia, abuso del alcohol o de fármacos, trastorno de personalidad límite, trastorno de pánico, fobia social, dificultades de aprendizaje, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria de aprendizaje, deterioro del desarrollo del lenguaje, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Como una composición de ácidos grasos del cerebro no óptima se considera muy importante para el desarrollo de TDAH, dislexia y autismo, la presente invención es preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria de aprendizaje, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, la presente invención es preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria de aprendizaje, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, más preferiblemente deterioro de la memoria de aprendizaje. Los inventores probaron este concepto demostrando un rendimiento mejorado en las tareas del laberinto acuático de Morris por ratas que habían consumido la composición nutricional de la presente invención.

[0067] Aunque la composición nutricional es particularmente adecuada para lactantes, debido a los efectos a largo plazo y a la plasticidad aumentada del cerebro durante la infancia la composición nutricional también es adecuada para otros sujetos humanos. También se cree que más adelante en la vida el cerebro [su composición] se puede adaptar. Los efectos directos de la dieta sobre la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral ya se observaron después de 5 días de administración de la dieta de la presente invención. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la presente composición nutricional puede usarse también en otros sujetos humanos, preferiblemente pacientes que padecen uno de los trastornos mencionados anteriormente y/o ancianos. Los ancianos en la presente invención se definen como seres humanos con una edad de 50 o superior, más preferiblemente 60 o superior, incluso más preferiblemente 65 o superior.

[0068] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se utiliza en su sentido no limitativo para significar que los elementos que siguen a la palabra están incluidos, pero los elementos no mencionados específicamente no están excluidos. Además, la referencia a un elemento con el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que

el contexto exija claramente que exista uno y sólo uno de los elementos. Por lo tanto, el artículo indefinido "un" o "una" generalmente significa "al menos uno/a".

Ejemplo 1: proceso para la preparación de una IMF con glóbulos lipídicos que difieren en su arquitectura

[0069] Se preparó una fórmula infantil que comprendía, por kg de polvo, aproximadamente 4800 kcal, 248 g de lípidos, 540 g de carbohidratos digeribles, 55 g de oligosacáridos no digeribles y 103 g de proteínas.

[0070] La composición se preparó usando una mezcla de aceite vegetal, polvo de suero de leche desmineralizado, lactosa, oligosacáridos no digeribles (galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos de cadena larga en una proporción en peso de 9/1). Se usaron vitaminas, minerales, y oligoelementos conocidos en la técnica. Para las dietas 3 a 6 también se usó un polvo de suero de mantequilla que comprendía lípidos polares de origen lácteo. Se preparó una fase acuosa mezclando todos los componentes, además de la mezcla de inulina y aceite y, para las dietas 3 y 5 también el suero de mantequilla, en agua, a temperatura ambiente, por agitación. Se usó hidróxido potásico para ajustar el pH a 6.8-7.0. La materia en peso en seco de la mezcla fue aproximadamente 27%. La mezcla se calentó a 60 °C. La mezcla de aceite vegetal también se calentó a 60°C y se añadió a la fase acuosa y se mezcló con un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s a 5000-10000 rpm.

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

La cantidad de glicerofosfolípidos vegetales fue de 0,2% en peso basado en la grasa total para las dietas 1 y 2. Las dietas 1 y 2 no contenían esfingolípidos ni colesterol. Las dietas 3 y 4 comprendían aproximadamente 1,83% en peso de glicerofosfolípidos basado en la grasa total, de los cuales aproximadamente 90% derivaban de la mantequilla en polvo y aproximadamente 10% ya estaban presentes en la IMF estándar derivados de aceites vegetales y comprendían además esfingolípidos derivados de leche de los cuales la mayoría (aproximadamente 0,47% en peso basado en la grasa total) eran esfingomielina; el resto eran glicoesfingolípidos. Las dietas 3 y 4 comprendían aproximadamente 0,05% en peso de colesterol derivado de la leche basado en la grasa total. Las dietas 5 y 6 comprendían la mitad de la cantidad de lípidos polares derivados de la leche basado en la grasa total de las dietas 3 y 4.

[0071] El tamaño de los glóbulos lipídicos se midió con un Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido) y se muestra en la Tabla 1. El recubrimiento de los glóbulos lipídicos con lípidos polares en las dietas 5 y 6 y la ausencia de revestimiento en las dietas 1, 2, 3 y 4 se confirmaron por el método de microscopía confocal de barrido láser. Se comprobó con microscopía confocal de barrido láser que los glóbulos lipídicos más grandes de la presente invención estaban revestidos con fosfolípidos, antes del secado por pulverización y después de la reconstitución del polvo secado por pulverización con agua. En ambos casos, los glóbulos lipídicos de las dietas 4 y 6 estaban cubiertos con una capa de fosfolípidos. Como sondas fluorescentes se utilizaron Annexin V Alexa Fluor 488 (In Vitrogen molecular probes) para etiquetar los fosfolípidos, y Nile Red (Sigma-Aldrich) para etiquetar triglicéridos. Después de etiquetar las muestras de leche, se añadió el medio de montaje Vectrashield (Vector laboratories Inc., Burlingame, EE. UU.) para reducir el movimiento de partículas y el fotoblanqueo. Las observaciones se realizaron usando un microscopio de barrido láser Zeiss con longitudes de onda de excitación de 488/543/633 nm y los filtros de emisión se establecieron en el paso de banda 505-530 y el paso de banda 560-615. Además, el tamaño de los glóbulos lipídicos fue el mismo antes del secado y después de la reconstitución del polvo secado por pulverización con agua.

Tabla 1: Características de los glóbulos lipídicos de diferentes leches

IMF	Diámetro modal volumétrico μm	% Volumétrico con un diámetro comprendido entre 2 y 12 μm
1, IMF estándar (glóbulos lipídicos pequeños)	0,5	5,1
2, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes)	4,0	72,2
3, IMF (glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres)	0,4	3,9
4, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres)	5,0	74,8
5, IMF experimental (glóbulos lipídicos pequeños,	0,5	4,3

IMF	Diámetro volumétrico μm modal	% Volumétrico con un diámetro comprendido entre 2 y 12 μm
recubiertos con lípidos polares)		
6, IMF experimental (glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares)	4,3	70,3

[0072] Después de 5 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, el tamaño de los glóbulos lipídicos en la dieta 1, 3 y 5 no había cambiado, con un diámetro modal de volumen de 0,5, 0,4 y 0,5, respectivamente. El diámetro modal volumétrico de la dieta 2, 4 y 6 también fue bastante estable, siendo de 4,8 μm , 7,9 μm y 6,6 μm , respectivamente.

Ejemplo 2

[0073] Los descendientes de las madres C57 / BL6 fueron destetados a partir del día 15 en adelante. Las dietas experimentales de destete se continuaron hasta el día 42. Desde el día 42 hasta el día 98 todas las crías fueron alimentadas *ad libitum* con la misma dieta basada en la dieta AIN-93G con una fracción lipídica ajustada (con un contenido del 10% en peso de lípidos de los cuales 50% en peso era manteca y 1% era colesterol, que es representativa de una dieta de estilo occidental. Las dietas experimentales que se utilizaron para el destete fueron:

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

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

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

4) una dieta experimental basada en IMF. Esta dieta comprendía 282 g de IMF experimental (IMF 4 del ejemplo 1) por kg, con el tamaño de glóbulos lipídicos como se ha mencionado en el ejemplo 1 y que comprendía fosfolípidos en forma libre. El resto de la dieta consistió en proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra. Todos los lípidos presentes en la dieta derivaban de la IMF.

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

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

[0074] En el día 42, todos los ratones cambiaron a una dieta de estilo occidental que comprendía 4016 kJ por 100 g, 10% en peso de lípidos, 1% en peso de colesterol basado en la grasa total, 60% en peso de carbohidratos digeribles, 4,75% en peso de fibras y 17,9 % en peso, hasta el día 98.

[0075] La composición de ácidos grasos de las dietas experimentales fue muy similar con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y de cadena larga, con ácido linoleico (LA) calculado del 14% en peso en la dieta 1 y 2 y 13,2% en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6, basado en los ácidos grasos totales, con ácido alfa-linoleico (ALA) del 2,6% en peso en las dietas 1 y 2 y 2,5% en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6, basado en los ácidos grasos totales y con una proporción LA / ALA de 5,4 en las dietas 1 y 2 y 5,3 en las dietas 3, 4, 5 y 6, respectivamente. La cantidad de DHA fue 0,2% en peso en todas las 6 dietas, y la cantidad de ARA fue de 0,35% en peso en las dietas 1 y 2 y 0,36% en peso en las dietas 3, 4, 5 y 6. En la dieta de estilo occidental la cantidad de LA era de 11,9% en peso, la cantidad de ALA era de 1,3% en peso, basado en los ácidos grasos totales y la proporción LA / ALA era de 9,15.

[0076] Los ratones se pesaron dos veces por semana. La ingesta de alimentos se determinó una vez por semana durante todo el experimento. Para determinar la composición corporal (es decir, la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG)) se realizaron exploraciones por densitometría ósea bajo anestesia general a las 6, 10 y 14 semanas de edad, 42, y 98 días después del nacimiento, respectivamente, por densitometría usando un

generador de imágenes PIXImus (GE Lunar, Madison, WI, EE. UU.). A la edad de 98 días, los ratones machos fueron sacrificados y los órganos incluyendo los cerebros se diseccionaron y pesaron. De cada cerebro, se homogenizó un hemisferio (Ultra-Turrax T25 basic, IKA, VWR international) en 50 volúmenes de agua desionizada fría (MiliQ). Posteriormente, se cuantificó el perfil de ácidos grasos (AG) cerebrales mediante análisis cromatográfico de gases. Se extrajo 1 ml de homogeneizado cerebral según el procedimiento de Bligh y Dyer (extracción con diclorometano / metanol). Los lípidos se convirtieron en ésteres metílicos con ácido sulfúrico concentrado en metanol. Los ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME) se extrajeron de la solución de metanol con hexano y se analizaron en un cromatógrafo de gases (CG) equipado con un detector de ionización de llama (FID).

Resultados:

[0077] En el día 98, se determinó el perfil de ácidos grasos (AG) de los cerebros. La Tabla 2 muestra el perfil general de AG de los cerebros (SFA, MUFA, PUFA, LCPUFA, n3, n6, proporción n6 / n3, LC-PUFA n3, LC-PUFA n6, LC-PUFA N3 n6 /) muestra el perfil de LC-PUFA específicos (DHA, EPA, ARA, ALA, C22: 4 n6, C22: 5 n-3 y C22: 5 n-6).

[0078] Cuando se compararon las diferencias entre las dietas individuales de programación, no se encontraron efectos de la dieta de programación en el % de SFA y el % de MUFA, pero los % de todos los otros parámetros en el perfil de AG se vieron afectados; PUFA, LC-PUFA, AGP n6, AGP n3, proporción de PUFA n6 / n3, LC-PUFA n6, LC-PUFA n3 y proporción de LC-PUFA n6 / n3. Muchos de estos efectos estaban relacionados con el perfil cerebral de AG algo diferente de los animales que se criaron con la dieta de glóbulos lipídicos grandes sin fosfolípidos (dieta 2) en comparación con las otras dietas. La dieta 2 dio como resultado menos PUFA, LC-PUFA, PUFA n6, PUFA n3, LC-PUFA n6 y n3 que las otras dietas (p <0,05).

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

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
PUFA	25,79±0,17	24,59±0,38	26,02±0,33	25,59±0,23	25,75±0,56	26,34±0,35
LC-PUFA	24,53±0,19	23,40±0,39	24,92±0,34	24,42±0,24	24,61±0,58	25,16±0,38
n6	11,29±0,13	10,89±0,12	11,53±0,16	11,19±0,12	11,34±0,19	11,48±0,20
n3	14,40±0,10	13,59±0,28	14,24±0,22	14,18±0,14	14,19±0,28	14,64±0,17
n6/n3	0,78±0,010	0,80±0,011	0,81±0,013	0,79±0,008	0,80±0,009	0,78±0,010
LC n6	10,60±0,11	10,30±0,12	10,99±0,15	10,61±0,12	10,77±0,27	10,84±0,21
LC n3	13,83±0,12	12,99±0,29	13,70±0,24	13,59±0,15	13,63±0,30	14,10±0,20
LC n6/n3	0,77±0,007	0,80±0,012	0,80±0,014	0,78±0,007	0,79±0,007	0,77±0,010

[0079] Además, la proporción n6 / n3 en los cerebros de los animales alimentados con la dieta 3 fue mayor que la dieta 1 (p = 0,043) (efecto FL) y la dieta 4 (p = 0,083) (efecto de tamaño). La proporción de LC-PUFA n6 / n3 fue mayor en los cerebros de los animales que recibieron la dieta 5 en comparación con la dieta 1 (p = 0,082) y la dieta 6 (p = 0,093) (efecto de tamaño).

[0080] El % de DHA, EPA, ARA, ALA, C22: 4 n-6, C22: 5 n-3 y C22: 5 n-6 de los LCPUFA específicos está representado en la Tabla 3. No se detectó LA en el cerebro.

[0081] No hubo ningún efecto de programar la dieta en % de ALA, ARA y C22: 5 n3. El % de C22: 5 n6 fue afectado por la dieta de programación (p <0,001), el % de C22: 5 n6 fue menor en los grupos con dieta 1 y dieta 2 que en los grupos con dieta 3-6 (p <0,001) lo que hace hincapié en que la adición de FL a la dieta resulta en un mayor % de C22: 5 n6. También hubo un efecto de programación de la dieta en % de C22: 4 n6 (p = 0,003), el % de C22: 4 n6 fue mayor en animales del grupo de la dieta 3 que en el grupo de la dieta 1 (p = 0,059, tendencia) y

el grupo de la dieta 4 ($p = 0,061$, tendencia). El porcentaje de DHA en los cerebros de los animales de la dieta 2 fue inferior al de la dieta 1 ($p = 0,008$), la dieta 4 ($p = 0,086$, tendencia) y la dieta 6 ($p = 0,001$), el grupo de la dieta 6 también fue superior a la dieta 4 ($p = 0,091$, tendencia). Para el% de EPA, también se observó un efecto significativo de la dieta ($p = 0,050$), el porcentaje de EPA fue menor en el grupo de la dieta 1 que en el grupo de la dieta 3 ($z = -1,815$, $p = 0,06$, tendencia), el grupo de la dieta 4 ($p = 0,033$), el grupo de la dieta 5 ($p = 0,029$) y el grupo de la dieta 6 ($p = 0,074$, tendencia). También hubo una diferencia en el % de EPA entre el grupo de la dieta 2 y el grupo de la dieta 4 ($p = 0,050$), estos efectos enfatizan el efecto previamente descrito de los FL en la dieta sobre el EPA.

5

Tabla 3:

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos pequeños, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos pequeños, recubiertos con lípidos polares	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
C18:3 n3 (ALA)	0,47±0,02	0,49±0,02	0,45±0,02	0,48±0,02	0,46±0,03	0,44±0,03
C18: 2 n6 LA						
C20:4 n6 (ARA)	7,62±0,12	7,40±0,12	7,86±0,13	7,58±0,11	7,66±0,22	7,71±0,18
C20:5 n3 (EPA)	0,006±0,003	0,006±0,003	0,021±0,008	0,032±0,011	0,023±0,007	0,016±0,005
C22: 6 n3 (DHA)	13,40±0,13	12,52±0,30	13,25±0,24	13,08±0,15	13,17±0,32	13,64±0,12
C22:4 n6 (DTA)	2,22±0,03	2,20±0,02	2,30±0,03	2,23±0,02	2,29±0,04	2,23±0,04
C22: 5 n6 ("DPA")	0,04±0,01	0,05±0,01	0,19±0,01	0,17±0,02	0,17±0,01	0,17±0,01
C22: 5 n3 (DPA)	0,14±0,019	0,16±0,006	0,15±0,008	0,16±0,004	0,15±0,005	0,17±0,005

15

[0082] En una estrategia de usar glóbulos lipídicos grandes para lograr un efecto sobre la obesidad más adelante en la vida, se descubrió que la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral no mejoró en comparación con la fórmula de leche infantil estándar. Además, la IMF estándar en términos de tamaño de los glóbulos lipídicos en la que los glóbulos lipídicos tenían un recubrimiento de fosfolípidos no mostró ninguna mejora en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral. Sin embargo, sólo en el caso del uso de glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con fosfolípidos o lípidos polares, se observó una mejora en la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral en términos de contenido de (LC-)PUFA, mientras que el efecto ventajoso sobre la obesidad más adelante en la vida también se consiguió, así como el efecto ventajoso sobre la acumulación mineral ósea. De manera ventajosa, la dieta con glóbulos lipídicos grandes revestidos con fosfolípidos y / o lípidos polares mostró además fuertes efectos mejorados sobre los efectos a largo plazo de la obesidad, adiposidad visceral, masa corporal magra, contenido mineral óseo y densidad mineral ósea en comparación con una dieta que comprende glóbulos lipídicos pequeños cubiertos principalmente con proteínas.

25

30

[0083] En general, el perfil de AG en los cerebros de ratones expuestos tempranamente a la dieta 6 con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con lípidos polares fue el mejor con el mayor % de PUFA (tanto n3 como n6) y LC-PUFA (tanto n3 como n6) y, por tanto, una fluidez mejorada, y una proporción de PUFA n6 / n3 relativamente baja y una proporción de LC-PUFA n6 / n3 baja. Estos efectos fueron especialmente prominentes en comparación con lípidos grandes sin FL (dieta 2). Una dieta con glóbulos lipídicos grandes con FL libres (dieta 4) mostró efectos intermedios, lo que indica que la ubicación de los FL como un recubrimiento alrededor del glóbulo

lipídico tiene una implicación. Cuando se usaron glóbulos lipídicos pequeños, estos efectos fueron mucho menos evidentes. No se observó ningún efecto de los FL libres y el revestimiento con recubrimiento de FL o FL libres en los glóbulos lipídicos pequeños, y debido al aumento ligeramente mayor de (LC) -PUFA n6 en presencia de FL las relaciones (LC) -PUFA n6 / n3 se incrementaron ligeramente en presencia FL, lo cual no es deseado. Además, de los n3-PUFA en el grupo de dieta se obtuvo beneficiosamente la cantidad más alta de DHA y DPA, con cantidades relativamente más bajas de EPA y ALA. Se puede concluir que el tamaño de ambos glóbulos lipídicos se tienen que aumentar y que estos glóbulos tienen que estar rodeados por un revestimiento que comprende fosfolípidos con el fin de obtener un efecto mejorado a largo plazo sobre la composición de AG del cerebro en comparación con glóbulos lipídicos como se presentan en la IMF estándar.

Ejemplo 3 Efecto de diferentes glóbulos lipídicos nutricionales en la composición de ácidos grasos a largo plazo de las membranas cerebrales

[0084] El experimento del ejemplo 2 se repitió de manera similar. La diferencia en el tamaño de los glóbulos lipídicos se obtuvo por una diferencia en la presión de homogeneización como se describe en el ejemplo 1. La presión de homogeneización fue de 10/5 para las dietas 2, 4 y 6 y de 550/50 para las dietas 1, 3 y 5. El diámetro modal volumétrico de los glóbulos lipídicos de las dietas 1, 3 y 5 osciló entre 0,23 y 0,28 μm . Menos del 10% en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm . El diámetro modal volumétrico de los glóbulos lipídicos en las dietas 2, 4 y 5 osciló entre 3,0 y 4,4 μm . Más del 50% en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 μm . La fuente de fosfolípidos para las dietas 3 a 6 fue polvo SM2 de Corman que se usó a una concentración final de aproximadamente 1,3% de fosfolípidos basados en los lípidos totales. Las dietas fueron similares a las del ejemplo 2, excepto para la dieta de estilo occidental, que era menos saludable, comprendiendo 4520 kJ por 100 g, 20% en peso de lípidos, 1% en peso de colesterol basado en las grasas totales, 52% en peso de carbohidratos digeribles, 4,75 .% de fibras, y 17,9% en peso de proteínas, hasta el día 98.

La composición de ácidos grasos de las dietas experimentales fue muy similar con respecto a los ácidos grasos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y poliinsaturados de cadena larga y similares al experimento 2. A la edad de 98 días se determinó la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral como en el ejemplo 2. También en el día 98 se tomaron muestras de sangre y se determinó la composición de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos.

Resultados:

[0085] En el día 98 se determinó el perfil de ácidos grasos de los cerebros. La Tabla 4 muestra el perfil general de ácidos grasos de los cerebros y la Tabla 5 muestra el perfil específico de ácidos grasos.

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

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 4	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
PUFA	26,66 (0,15)	26,67 (0,13)	26,91 (0,14)	26,98 (0,22)
LC-PUFA	25,51 (0,16)	25,52 (0,15)	25,81 (0,15)	25,88 (0,23)
n6	12,15 (0,07)	12,11 (0,11)	12,21 (0,07)	12,25 (0,13)
n3	14,42 (0,12)	14,46 (0,09)	14,61 (0,12)	14,64 (0,13)
n6/n3	0,843 (0,01)	0,838 (0,01)	0,837 (0,01)	0,837 (0,01)
LC n6	11,60 (0,06)	11,56 (0,11)	11,70 (0,07)	11,72 (0,13)
LC n3	13,82 (0,13)	13,86 (0,10)	14,02 (0,13)	14,08 (0,14)
LC n6 / n3	0,840 (0,01)	0,835 (0,01)	0,835 (0,01)	0,833 (0,01)
C20:4 n6 (ARA)	8,21 (0,07)	8,16 (0,09)	8,28 (0,06)	8,33(0,11)
C22: 6 n3 (DHA)	13,36 (0,14)	13,38 (0,11)	13,53 (0,12)	13,64 (0,15)
C22:4 n6	2,42 (0,02)	2,40 (0,02)	2,43 (0,03)	2,41 (0,04)

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 4	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares libres
(DTA)				

[0086] Cuando se compararon las dietas individuales, la dieta 2 mostró una mejora de la proporción de (LC) -PUFA n6 / n3, que se observa mediante ligeras disminuciones en los niveles de (LC) -PUFA n6 y aumentos en los niveles de (LC) -PUFA n3. Esto es indicativo de un efecto mejorado de los glóbulos lipídicos grandes.

5 La cantidad de PUFA y LC-PUFA aumentó en las dietas 4 y 6 (glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos), la dieta 6 tuvo los efectos más mejorados sobre el aumento de PUFA, LC-PUFA, PUFA n3 y LC-PUFA n3. Esto es indicativo de un efecto mejorado adicional sobre la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral más adelante en la vida mediante la presencia de un revestimiento con lípidos polares alrededor de glóbulos lipídicos más grandes.

10 Estos cambios se reflejan en que las cantidades de los principales ácidos grasos PUFA de la membrana cerebral son ARA y DHA y DTA. Se observa un aumento de DHA en las dietas 2, 4 y 6. La cantidad de DHA en la dieta 6 es beneficiosa, incluso mayor en comparación con las dietas 2 y 4.

15 No se observó ningún efecto en la composición de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos (datos no mostrados). Dado que la composición de ácidos grasos es un reflejo de la composición de ácidos grasos en la dieta, esto es indicativo de los efectos específicos a largo plazo de la dieta temprana en la composición de la membrana cerebral. Este efecto sigue presente incluso después de un largo periodo con una dieta menos saludable con bajo contenido de LC-PUFA y una alta proporción de PUFA n6 / n3.

20 Ejemplo 4 Efectos nutricionales directos con diferentes glóbulos lipídicos sobre la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales

[0087] Se usaron ratones y dietas similares al ejemplo 2. Las dietas se administraron desde el día 15 hasta el día 28. El día 28 se determinó la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales, similar a la del ejemplo 2.

25 En este experimento se determinaron los efectos directos de la dieta sobre la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral. La dieta fue similar a la del ejemplo 2. Como fuente de fosfolípidos se usó 80% de suero de manteca (Cormann SN2) y 20% de lecitina de soja. La cantidad de fosfolípidos añadida basada en la grasa total fue de 2,9% en peso.

30 [0088] El diámetro en volumen de los glóbulos lipídicos de las dietas 1, 3 y 5 osciló entre 0,49 y 0,60 µm. Menos del 5% en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 µm. El diámetro en volumen de los glóbulos lipídicos en las dietas 2, 4 y 5 osciló entre 4,4 y 7,9 µm. Más del 55% en volumen tenía un diámetro entre 2 y 12 µm.

35 [0089] Los resultados de la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales se muestran en la tabla 5.

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

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 4	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
PUFA	27,73 (0,20)	27,75 (0,26)	27,77 (0,15)	27,68 (0,16)
LC-PUFA	26,71 (0,22)	26,75 (0,30)	26,79 (0,18)	26,69 (0,19)
n6	13,80 (0,11)	13,61 (0,14)	13,58 (0,14)	13,41 (0,11)
n3	13,85 (0,15)	14,05 (0,20)	14,10 (0,12)	14,19 (0,10)
n6/n3	1,00 (0,01)	0,97 (0,02)	0,96 (0,01)	0,945 (0,01)
n6 LC	13,25 (0,12)	13,08 (0,14)	13,07 (0,14)	12,90 (0,12)
n3 LC	13,38 (0,16)	13,58 (0,22)	13,64 (0,13)	13,71 (0,11)
n6 / n3 LC	0,99 (0,01)	0,97 (0,02)	0,96 (0,01)	0,94 (0,01)

Dieta	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 4	Dieta 6
	Glóbulos lipídicos pequeños	Glóbulos lipídicos grandes	Glóbulos lipídicos grandes, lípidos polares libres	Glóbulos lipídicos grandes, recubiertos con lípidos polares
DHA	12,94 (0,18)	13,17 (0,23)	13,22 (0,13)	13,22 (0,12)
ARA	9,45 (0,11)	9,35 (0,14)	9,34 (0,12)	9,25 (0,13)
DTA	2,40 (0,03)	2,35 (0,04)	2,39 (0,04)	2,29 (0,02)

[0090] Como puede deducirse de los resultados, la composición de ácidos grasos en las membranas cerebrales mejoró después del consumo de una dieta en la que los glóbulos lipídicos eran más grandes, véase efecto de la dieta 2 frente a la dieta 1 en la disminución de los (LC-) PUFA n6, el aumento de los (LC-) PUFA n3, en particular DHA, y la disminución de la proporción (LC-) PUFA n6 / n3.

Se observó una mejora adicional cuando había fosfolípidos (dieta 4), y los fosfolípidos eran más eficaces cuando estaban presentes en forma de revestimiento (dieta 6). Además, los niveles de (LC-)PUFA se incrementaron con la dieta 4 y mejoraron con la dieta 6. Esto es una indicación de que los fosfolípidos son más eficaces cuando están presentes en forma de revestimiento de glóbulo lipídico grande.

Ejemplo 5 Efectos nutricionales directos de diferentes glóbulos lipídicos en la composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales

[0091] Las dietas 1 y 6 similares a los ejemplos 2, 3 y 4 fueron consumidas durante 5 días por crías de rata Wistar (día 16-21 después del nacimiento). La cantidad de fosfolípidos fue de 1,6% en peso basado en las grasas totales. Como fuente de fosfolípidos se utilizó suero de mantequilla en polvo. El diámetro modal de los glóbulos lipídicos en la dieta 1 fue de 0,5 µm, y en la dieta 6 de 3,0 µm.

La composición de ácidos grasos de las membranas cerebrales se determinó como en el ejemplo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

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

	Dieta 1 Glóbulos lipídicos pequeños no recubiertos	Dieta 6 Glóbulos lipídicos grandes recubiertos
PUFA	30,48 (0,26)	30,53 (0,18)
LC-PUFA	29,13 (0,26)	29,15 (0,18)
PUFA n6	17,45 (0,22)	17,22 (0,10)
PUFA n3	12,98 (0,17)	13,26 (0,09)
PUFA n6 / n3	1,35 (0,03)	1,30 (0,01)*
LC-PUFA n6	16,45 (0,21)	16,17 (0,10)
LC-PUFA n3	12,64 (0,17)	12,92 (0,09)
LC-PUFA n6 / n3	1,30 (0,03)	1,25 (0,01)**
DHA	12,27 (0,17)	12,56 (0,10)
ARA	11,08 (0,13)	10,83 (0,09)
DTA	3,41 (0,06)	3,33 (0,04)
* p > 0,1, ** p > 0,05		

[0092] Como puede deducirse de los resultados, incluso después de 5 días de consumo de la composición nutricional de la presente invención, se observó un efecto mejorado sobre la proporción de (LC-) PUFA, DHA y (LC-) -PUFA n6 / n3 en las membranas cerebrales. La cantidad de (LC-) PUFA n6 disminuyó ventajosamente.

Ejemplo 6: Efecto sobre el rendimiento cognitivo de una dieta con diferentes glóbulos lipídicos.

5 [0093] Se usó la misma dieta del ejemplo 4. Esta dieta se dio a ratas Wistar. Las ratas macho consumieron la alimentación desde el día 16 hasta el día 42. El día 42 las ratas macho se sometieron a una versión corta de la prueba del laberinto acuático de Morris. Las pruebas del laberinto acuático de Morris, también conocido como tareas de navegación espacial de Morris, se utilizan extensamente en la técnica de la neurología conductual, y es un procedimiento conductual para estudiar la función cognoscitiva, particularmente el aprendizaje espacial y la memoria. En este experimento los animales fueron entrenados para localizar una plataforma oculta basándose en señales ambientales. En resumen, se sumergió una plataforma justo debajo de la superficie del agua en una posición fija en un tanque de agua redondo. El tanque estaba en una habitación con señales fijas en las paredes que eran visibles desde la superficie del agua en el tanque. Se permitió a los animales sentarse en la plataforma sumergida durante 60 segundos para familiarizarse con el entorno. Directamente después de eso, los animales fueron colocados en el tanque de agua y tuvieron que localizar la plataforma sumergida en 60 segundos. Los animales fueron entrenados en 4 ensayos sucesivos con un lugar de inicio diferente en cada ensayo. El lugar de inicio para cada ensayo fue similar para todos los animales. Se midió el tiempo para localizar la plataforma por ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

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

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

20 [0094] Como puede deducirse de la Tabla 7, el rendimiento mejora en ratas que han consumido la composición de la presente invención. La curva de aprendizaje fue especialmente prominente, la cual fue mucho más pronunciada cuando se consumió una dieta de la presente invención. Esto es indicativo de un rendimiento cognitivo mejorado, en particular el rendimiento de la memoria, más particularmente el rendimiento de la memoria de aprendizaje, la memoria y el aprendizaje espacial.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional que comprende

5 de 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

- 10 1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 µm, preferiblemente entre 1,0 y 10 µm, y/o
 2) un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales, para usar con el fin de lograr una alteración de la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral seleccionada del grupo consistente en i) aumentar la fluidez de la membrana cerebral, ii) aumentar los PUFA de la membrana cerebral, iii) aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, iv) disminuir la proporción de LC-PUFA n6/n3 de la membrana cerebral, v) disminuir la proporción de PUFA n6 /n3 de la membrana cerebral , vi) aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, vii aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral y viii) aumentar el DHA de la membrana cerebral.

20 2. Composición nutricional que comprende de 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición, y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

- 25 1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 µm, preferiblemente entre 1,0 y 10 µm, y/o
 2) un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales,

30 para usar con el fin de mejorar el rendimiento cognitivo en un sujeto humano, cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de 36 meses, mediante la administración de la composición nutricional a dicho sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.

35 3. Composición nutricional para usar en la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a una disminución de la fluidez de la membrana cerebral y/o asociado a una disminución del contenido de PUFA de la membrana cerebral y/o del contenido de LC-PUFA y/o a un aumento de la proporción de LC-PUFA n6/n3, y/o a un aumento de la proporción de PUFA n6/n3, donde dicha composición nutricional comprende de 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en el peso en seco de la composición y glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales, donde dichos glóbulos lipídicos tienen

- 40 1) un diámetro modal ponderado por volumen por encima de 1,0 µm, preferiblemente entre 1,0 y 10 µm, y/o
 2) un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos 45, más preferiblemente al menos 55 % en volumen basado en los lípidos totales.

45 4. Composición nutricional para uso según la reivindicación 3, donde el trastorno es un trastorno psiquiátrico, psicológico y/o neurobiológico.

50 5. Composición nutricional para uso según la reivindicación 3 o 4, para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno seleccionado del grupo consistente en déficit de atención, TDAH, autismo, dislexia, depresión, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, bulimia, abuso de alcohol o fármacos, trastorno de personalidad límite, trastorno de pánico, fobia social, dificultades de aprendizaje, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria de aprendizaje, deterioro del desarrollo del lenguaje, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson en un sujeto humano.

55 6. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde la composición nutricional comprende

- 60 - de 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales y/o
 - de 0,6 a 25 % en peso de lípidos polares basado en los lípidos totales, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, y comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos o lípidos polares.

7. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición comprende LC-PUFA n3 en una cantidad de al menos 0,2 % en peso del contenido total de ácidos grasos y que no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos.

65 8. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la composición comprende DHA en una cantidad de 0,1 a 0,6 % en peso basado en el contenido total de ácidos grasos.

- 5 9. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la composición comprende LC-PUFA n6 en una cantidad de al menos 0,02 % en peso del contenido total de ácidos grasos y que no excede el 5 % en peso del contenido total de ácidos grasos.
- 10 10. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición comprende ARA en una cantidad de 0,1 a 0,6 % en peso basada en el contenido total de ácidos grasos.
- 10 11. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la composición nutricional comprende ácido linoleico (LA) y ácido alfa-linolénico (ALA) en una proporción en peso LA: ALA entre 4 y 7.
- 15 12. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde los fosfolípidos derivan de la leche.
- 15 13. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la composición es para alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.
- 20 14. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que es para lograr una alteración de la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral seleccionada del grupo consistente en aumentar la fluidez de la membrana cerebral, aumentar los PUFA de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, disminuir la proporción de LC-PUFA n6/n3 de la membrana cerebral, disminuir la proporción de PUFA n6 /n3 de la membrana cerebral, aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar el DHA de la membrana cerebral, mejorar el rendimiento cognitivo, el rendimiento de la conducta, la agudeza visual y las habilidades motoras finas cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad por encima de 5 años.
- 25 15. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la composición es para alimentar a un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses y que es para lograr una alteración de la composición de ácidos grasos de la membrana cerebral seleccionada del grupo consistente en aumentar la fluidez de la membrana cerebral, aumentar los PUFA de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA de la membrana cerebral, disminuir la proporción de LC-PUFA n6/n3 de la membrana cerebral, disminuir la proporción de PUFA n6 /n3 de la membrana cerebral, aumentar los PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar los LC-PUFA n3 de la membrana cerebral, aumentar el DHA de la membrana cerebral, mejorar el rendimiento cognitivo, el rendimiento de la conducta, la agudeza visual y las habilidades motoras finas cuando dicho sujeto humano ha alcanzado una edad por encima de 36 meses, preferiblemente cuando dicho sujeto humano tiene una edad por encima de 5 años.
- 30 16. Composición nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la composición es un polvo adecuado para formar una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua.
- 35 40