

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 519**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2014 PCT/NL2014/050761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15065193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2014 E 14796306 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3091973**

54 Título: **Composición lipídica para mejorar la composición corporal durante el crecimiento de recuperación**

30 Prioridad:

01.11.2013 EP 13191300

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

12.12.2018

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 y
TELLER, INGA CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 693 519 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

Composición lipídica para mejorar la composición corporal durante el crecimiento de recuperación

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a composiciones nutricionales para bebés prematuros o de bajo peso al nacer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

[0002] La leche humana es generalmente reconocida como el alimento ideal para los bebés debido a su composición nutricional global. Para un bebé prematuro y/o un bebé pequeño para la edad gestacional (bebé PEG), sin embargo, la leche de su propia madre no siempre satisface todas sus necesidades nutricionales, aunque la leche de las madres de bebés prematuros parece estar adaptada a las necesidades específicas de los prematuros. Por lo tanto, para estos bebés se han diseñado y comercializado fórmulas nutricionales especiales, que difieren en la composición de la fórmula para bebés estándar. Típicamente tales fórmulas para prematuros tienen un mayor contenido energético y de proteínas, para permitir un ritmo de crecimiento aumentado. Una revisión de las pautas nutricionales de la ESPGHAN para este tipo de fórmulas se da en Agostoni *et al*, JPGN 2010, 50: 85-91.

15

20

[0003] Después de nacer, inicialmente estos bebés prematuros y/o PEG crecen más rápidamente que los bebés nacidos a término. Los modelos de crecimiento de los bebés PEG compensan el retraso del crecimiento que han desarrollado en el útero y esta compensación mediante un acelerón repentino del crecimiento se conoce como "crecimiento de recuperación". Es deseable asegurar que el crecimiento reducido sea compensado, pero también es importante que el crecimiento de recuperación no debería ser excesivo, ya que hay indicaciones de que periodos de crecimiento de recuperación muy rápidos y/o muy extensos, particularmente durante la infancia, pueden relacionarse con un riesgo de obesidad en el futuro y/o diabetes de tipo 2. Es importante también que durante el crecimiento de recuperación no se forme ningún tejido adiposo excesivo, en particular tejido adiposo visceral.

25

30

[0004] WO 2005/063050 se refiere a un método para aumentar la masa corporal magra y reducir la masa corporal grasa en los bebés, donde dicho método comprende la administración a un bebé de una fórmula nutricional que comprende una fuente de ácido docosahexaenoico (DHA) y de ácido araquidónico (ARA) sin repercutir en el crecimiento global total del bebé. Se describe que este método es especialmente útil en bebés prematuros. WO 98/44917 se refiere a un método para mejorar el crecimiento de bebés prematuros que implica la administración de ciertos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Se prefiere que se administre a los bebés una fórmula para bebés que contiene una combinación de DHA y ARA.

35

40

[0005] WO 2007/039596 se refiere a una formulación nutricional que comprende un LC-PUFA n3, una fibra prebiótica y una cepa bacteriana probiótica para promover el crecimiento de recuperación en mamíferos jóvenes cuyo crecimiento se ha retardado debido a que el mamífero joven ha estado sometido a estrés físico o mental. WO 2010/134810 divulga un fortificante de leche humana con DHA para el uso en la prevención de la adiposidad visceral. WO 2010/027259 divulga una composición nutricional para bebés y/o niños pequeños que comprende un componente lipídico que tiene un tamaño de glóbulo lipídico grande. La composición se puede utilizar para prevenir la obesidad y/o mejorar la composición corporal más tarde en la vida. Se observó un buen crecimiento y desarrollo temprano en la vida similar, sin efecto en la masa de tejido adiposo temprano en la vida, lo que resultó ser ventajoso para los bebés y los niños pequeños en general. WO 2012/173486 y WO 2012/173467 se refieren al uso de lípido específicamente diseñado para una dieta temprana en la vida para mejorar el desarrollo de una composición corporal sana, en particular la prevención de la obesidad, más tarde en la vida.

45

50

RESUMEN DE LA INVENCION

55

[0006] Utilizando un modelo con animales con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), que es representativo de los bebés que experimentan crecimiento de recuperación, en particular de los bebés PEG y/o de los bebés prematuros, los inventores descubrieron que una composición nutricional que comprende glóbulos lipídicos grandes y/o glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos (glóbulos recubiertos con PL) promovió el crecimiento de recuperación controlado después del nacimiento. Los animales que han experimentado crecimiento de recuperación con una dieta de control estándar con glóbulos lipídicos pequeños y sin recubrimiento con fosfolípidos desarrollaron una cantidad absoluta aumentada y una cantidad relativa aumentada de tejido adiposo, en particular de tejido adiposo visceral, durante el crecimiento de recuperación. Sorprendentemente, en los animales que habían experimentado crecimiento de recuperación con la presente dieta experimental con glóbulos lipídicos grandes y/o glóbulos lipídicos recubiertos con PL, se observó una composición corporal mejorada en comparación con los animales que recibieron una fórmula de control. La composición corporal mejorada observada se reveló como una cantidad absoluta disminuida y una cantidad relativa disminuida de tejido adiposo (basado en peso corporal), y lo más importante, especialmente una cantidad relativa disminuida de tejido adiposo visceral (basado en peso corporal o masa de tejido adiposo total), mientras

60

65

que, por otro lado, se aumentó la cantidad relativa de tejido adiposo subcutáneo. En el contexto de la presente invención esto se llama "promover el crecimiento de recuperación controlado". Aún más sorprendentemente, la cantidad relativa disminuida de masa de tejido adiposo visceral concomitante con la cantidad relativa aumentada de masa de tejido adiposo subcutáneo observada durante el crecimiento de recuperación con la dieta experimental fue máxima en las ratas con RCIU, y mayor que en comparación con las ratas de control o ratas de operación simulada que habían consumido la dieta experimental. Esto muestra que la dieta experimental es especialmente beneficiosa y más eficaz en este grupo específico.

[0007] Los bebés prematuros y/o PEG, al igual que otros bebés que experimentan crecimiento de recuperación (por ejemplo, bebés convalecientes), ya tienen un riesgo extra de desarrollar obesidad visceral, resistencia a la insulina y/o enfermedad metabólica. Sin embargo, la presencia de tejido adiposo subcutáneo es de vital importancia para un desarrollo sano del crecimiento en los bebés, especialmente en bebés prematuros y/o PEG. La grasa subcutánea no se asocia a problemas de salud y es además necesaria para un buen inicio en la vida al proporcionar reservas de energía y protección térmica y mecánica en este grupo vulnerable. Por lo tanto, una mera reducción en la masa de tejido adiposo global y/o un aumento en la masa corporal magra por sí solos no constituyen una manera de resolver los problemas de riesgo aumentado de desarrollo de obesidad y de trastornos asociados en bebés, y especialmente no en bebés prematuros y/o PEG. La cantidad reducida de tejido adiposo visceral, aunque haya un aumento en el tejido adiposo subcutáneo, como se observa específicamente durante el crecimiento de recuperación en el grupo RCIU, es, por lo tanto, muy ventajosa para los bebés que experimentan crecimiento de recuperación, tales como los bebés prematuros, los bebés PEG y/o los bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento (por ejemplo, bebés convalecientes).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0008] Por lo tanto, la presente invención concierne a una composición nutricional que comprende lípido, donde el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:

- (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 μm ; y
- (b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición nutricional comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total,

y donde la composición nutricional comprende además de 2,1 a 4,1 g de proteína por 100 kcal y de 1,7 a 3,3 g de proteína por 100 ml,

para el uso en la mejora de la distribución del tejido adiposo en un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento.

[0009] Preferiblemente, la composición nutricional es una fórmula para bebés, más preferiblemente una fórmula para prematuros, fórmula para bebés de bajo peso al nacer o fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, que se destina a suministrar nutrición a un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento.

Grupo objetivo

[0010] La presente invención se refiere a un método para alimentar bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional (PEG), y/o bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento, preferiblemente para alimentar bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional (PEG) y/o bebés convalecientes, más preferiblemente para alimentar bebés prematuros y/o bebés pequeños para la edad gestacional (PEG). Un bebé prematuro se refiere a un bebé nacido antes de que el periodo estándar de embarazo se complete, por lo tanto, antes de 37 semanas de embarazo de la madre, es decir, antes de 37 semanas desde el principio del último periodo menstrual de la madre. Los bebés prematuros también son denominados bebés pretérminos.

Los bebés PEG son aquellos cuyo peso al nacer está por debajo del 10^o percentil para esa edad gestacional. Las razones del PEG pueden ser diversas; por ejemplo, bebés a término o bebés prematuros pueden nacer PEG porque han estado sometidos a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Muchos bebés pretérminos son también pequeños para la edad gestacional. Los bebés pretérminos y/o PEG incluyen bebés de bajo peso al nacer (bebés BPN), bebés de muy bajo peso al nacer (bebés MBPN), y bebés de extremadamente bajo peso al nacer (bebés EBPN). Los bebés BPN son bebés con un peso al nacer por debajo de 2500 g; este grupo incluye bebés nacidos a término PEG. Los bebés MBPN y EBPN son casi siempre nacidos prematuros y se definen como bebés con un peso al nacer por debajo de 1500 g o 1000 g, respectivamente.

Los bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento son bebés que necesitan recuperarse de un estado de enfermedad después del nacimiento en el primer año de vida, por lo tanto, de 0-12 meses. Tales bebés en recuperación también se pueden denominar bebés convalecientes.

[0011] En la técnica se conoce que el crecimiento de recuperación, también denominado crecimiento compensatorio, es diferente del crecimiento regular y se define como el crecimiento acelerado de sujetos después de un periodo de crecimiento reducido o incompleto o de retraso del crecimiento. Una definición práctica de crecimiento de recuperación es un aumento en el peso por encima de 0,67 de puntuación de desviación típica (DT), como se puede visualizar, por ejemplo, en las gráficas de crecimiento estándar, que abarcan adecuadamente los primeros 24 meses de vida de un bebé, cruzando un rango percentil. El crecimiento reducido puede ocurrir debido a la privación de nutrientes, por ejemplo, pobre nutrición materna durante el embarazo o falta de suministro de oxígeno adecuado al feto, lo que lleva a restricción del crecimiento intrauterino, o pobre nutrición durante la enfermedad o afección crónica. También, los bebés prematuros, que no han experimentado restricción del crecimiento intrauterino, pero que nacen antes de que se complete el periodo estándar de embarazo, generalmente con un peso al nacer inferior al promedio, muestran normalmente crecimiento de recuperación. El retraso del crecimiento puede también ocurrir debido a estrés físico o mental, por ejemplo, debido a una enfermedad, en bebés en el primer año de vida. Tales bebés que experimentan retraso del crecimiento pueden haber sido apropiados para la edad gestacional (AEG) al nacer. Los pesos corporales de sujetos que experimentaron crecimiento reducido o incompleto o retraso del crecimiento se volverán con el tiempo similares a aquellos de los sujetos que no experimentaron tal estrés. Tal alto ritmo de crecimiento compensatorio puede resultar en sobrecompensación, donde se excede el peso normal y el animal en el proceso desarrolla frecuentemente excesiva deposición de tejido adiposo durante el crecimiento de recuperación. En este documento, "sujeto" preferiblemente se refiere a humano, y "bebé" preferiblemente se refiere a "bebé humano". Los bebés humanos se definen como sujetos humanos de entre 0 y 12 meses de edad. La composición nutricional según la presente invención es, por lo tanto, especialmente beneficiosa para bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento, dado que es probable que hayan experimentado crecimiento reducido o incompleto y es probable que estén experimentando o que experimentarán crecimiento de recuperación. Así pues, el grupo objetivo para la presente invención se selecciona de bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional (bebés PEG, que incluye bebés con RCIU) y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento, preferiblemente bebés humanos. Preferiblemente, el grupo objetivo se selecciona de bebés prematuros y bebés PEG, más preferiblemente bebés PEG. Un grupo preferido de bebés PEG son los bebés con RCIU (restricción del crecimiento intrauterino). Preferiblemente, la composición nutricional es una fórmula para bebés, más preferiblemente una fórmula para prematuros o fórmula para bebés de bajo peso al nacer o fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, que se destina a suministrar nutrición a un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento.

Distribución del tejido adiposo corporal, adiposidad visceral

[0012] El término "adiposidad visceral" se refiere a una condición donde el sujeto tiene masa de tejido visceral aumentada. Al término adiposidad visceral también se hace referencia como obesidad visceral, obesidad intraabdominal u obesidad central. La adiposidad visceral está típicamente provocada por (la acumulación de) masa de tejido visceral excesiva. El tejido visceral, conocido también como grasa visceral, grasa orgánica, grasa intraabdominal, grasa peritoneal o grasa central, se sitúa normalmente dentro de la cavidad peritoneal a diferencia de la grasa subcutánea que se encuentra bajo la piel y la grasa intramuscular que se encuentra dispersada en los músculos esqueléticos. La grasa visceral incluye la grasa mesentérica, grasa perirrenal y grasa retroperitoneal. Los depósitos de grasa visceral se pueden investigar idóneamente mediante técnicas de formación de imágenes tales como tomografía computarizada (CT), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) y ultrasonografía. La masa de tejido adiposo total se puede determinar con DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual). Tejido adiposo abdominal interno es un sinónimo de tejido adiposo intraabdominal o tejido adiposo visceral, y es el tejido adiposo que rodea los órganos internos.

[0013] En la presente invención, la mejora de la distribución del tejido adiposo puede abarcar una reducción en la masa de tejido adiposo visceral, basado en el peso corporal y/o basado en el tejido adiposo total, un aumento en la masa de tejido adiposo subcutáneo, basado en el tejido adiposo total, y/o una reducción en la proporción en peso de tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo. Por lo tanto, no se pretende una reducción de la masa de tejido adiposo total.

En este documento, el término "prevención" puede también referirse como "reducir el riesgo de ocurrencia de", por ejemplo, la adiposidad visceral. En este documento, "mejorar la distribución del tejido adiposo" es en comparación con la situación referida a los bebés prematuros, bebés PEG y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento a los que no se administra una composición nutricional según la presente invención, es decir, a los que se administra una composición nutricional convencional. Por lo tanto, la distribución del tejido adiposo es más similar a la situación de los bebés nacidos a término amamantados sanos con la misma edad gestacional que tienen un peso y tamaño apropiado para la edad gestacional.

Lípido

[0014] La presente composición nutricional comprende lípido en forma de glóbulos lipídicos. Preferiblemente más del 95 % en peso del lípido presente en la composición nutricional está en forma de glóbulos lipídicos, preferiblemente más del 98 % en peso del lípido presente en la composición nutricional está en forma de glóbulos lipídicos. El lípido que está presente en la composición nutricional proporciona preferiblemente del 30 al 60 % de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente la presente composición nutricional comprende lípido que proporciona del 35 al 55 % de las calorías totales, aún más preferiblemente la presente composición comprende lípido que proporciona del 40 al 50 % de las calorías totales. Por 100 kcal, la composición nutricional preferiblemente comprende de 4,4 a 6,0 g de lípido, más preferiblemente de 4,6 a 5,5 g de lípido. Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para administrarse, la composición nutricional preferiblemente comprende de 2,1 a 6,5 g de lípido por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 6,0 g por 100 ml. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición comprenda de 3,0 a 5,0 g de lípido por 100 ml, más preferiblemente de 3,5 a 4,5 g por 100 ml. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición comprenda de 4,0 a 6,0 g de lípido por 100 ml, más preferiblemente de 4,5 a 5,5 g por 100 ml. Basado en el peso en seco, la composición nutricional preferiblemente comprende del 10 al 50 % en peso, más preferiblemente del 12,5 al 40 % en peso de lípido, aún más preferiblemente del 19 al 32 % en peso de lípido.

[0015] Los lípidos incluyen lípidos polares (tales como fosfolípidos, glicolípidos, esfingomielina, y colesterol), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y ácidos grasos libres. Preferiblemente la composición nutricional comprende al menos el 75 % en peso, más preferiblemente al menos el 85 % en peso de triglicéridos basado en los lípidos totales.

[0016] El lípido que está presente en la composición nutricional según la invención preferiblemente comprende lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales permite ventajosamente un perfil de ácidos grasos óptimo, rico en ácidos grasos (poli)insaturados y/o más reminiscente de la grasa de la leche humana. Utilizar lípidos de la leche de vaca solos, o de otros mamíferos domésticos, no proporciona un perfil de ácidos grasos óptimo. Se sabe que este perfil de ácidos grasos menos óptimo, tal como una gran cantidad de ácidos grasos saturados, resulta en un riesgo aumentado de desarrollar obesidad. Preferiblemente la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de lino (aceite de linaza), aceite de semilla de colza (tal como aceite de colza, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espino cerval de mar, aceite de cáñamo, aceite de girasol, aceite de girasol rico en oleico, aceite de alazor, aceite de alazor rico en oleico, aceite de oliva, aceite de semilla de casis, aceite de *Echium*, aceite de coco, aceite de palma y aceite de nuez de palma. Preferiblemente la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de lino, aceite de canola, aceite de coco, aceite de girasol y aceite de girasol rico en 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 alimentarse, la composición preferiblemente comprende 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. Basado en el peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende del 10 al 50 % en peso, más preferiblemente del 12,5 al 40 % en peso de lípido vegetal, aún más preferiblemente del 19 al 30 % en peso. Preferiblemente la composición comprende del 50 al 100 % en peso de lípidos vegetales basado en lípidos totales, más preferiblemente del 70 al 100 % en peso, aún más preferiblemente del 75 al 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 con más detalle a continuación.

Tamaño de los glóbulos lipídicos

[0017] Según la presente invención, el lípido está presente en la composición en forma de glóbulos lipídicos, emulsionados en la fase acuosa. Los glóbulos lipídicos según la presente invención tienen un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 μm , preferiblemente al menos 3,0 μm , más preferiblemente al menos 4,0 μm , preferiblemente un diámetro modal ponderado por volumen de 1,0 a 10 μm , más preferiblemente de 2,0 a 8,0 μm , aún más preferiblemente de 3,0 a 8,0 μm , de la forma más preferible de 4,0 a 8,0 μm . Más preferiblemente, los glóbulos lipídicos también tienen una distribución de tamaño de tal manera que al menos el 45 % en vol., preferiblemente al menos el 55 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 65 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 75 % en vol. de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro de 2 a 12 μm . Más preferiblemente al menos el 45 % en vol., preferiblemente al menos el 55 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 65 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 75 % en vol. de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro modal ponderado por volumen de 2 a 10 μm . Aún más preferiblemente al menos el 45 % en vol., preferiblemente al menos el 55 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 65 % en vol., aún más preferiblemente al menos el 75 % en vol. de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro modal ponderado por volumen de 4 a 10 μm .

[0018] El porcentaje en volumen (% en volumen o % en vol.) de glóbulos lipídicos se basa en el volumen de lípidos total en la composición nutricional. El diámetro modal ponderado por volumen se refiere al diámetro de los glóbulos lipídicos que es el más presente, basado en la contribución al volumen de lípidos total, o, en otras palabras, el valor máximo en una representación gráfica, que tiene en el eje X el diámetro y en el eje Y el % en volumen. El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se pueden determinar adecuadamente usando un analizador de tamaño de partículas tal como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski *et al*, 2001, Lait 81: 787-796.

Lípidos polares

[0019] La presente composición nutricional comprende fosfolípidos (PL) y más preferiblemente PL y otros lípidos polares. Los lípidos polares son anfipáticos por naturaleza e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélna y/o colesterol. Los fosfolípidos son la suma de glicerofosfolípidos y esfingomiélna. Lípidos polares en la presente invención se refiere a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomiélna y colesterol. Los lípidos polares están presentes como un recubrimiento o capa externa de los glóbulos lipídicos. Se descubrió que la presencia de lípidos polares como un recubrimiento o capa externa de los glóbulos lipídicos reduce adicionalmente de manera ventajosa el tejido adiposo, en particular el tejido adiposo visceral. La presencia de lípidos polares ayuda a mantener los glóbulos lipídicos emulsionados en la composición acuosa. Esto es especialmente importante cuando el tamaño de glóbulo lipídico es grande.

[0020] Así, según la presente invención, los glóbulos lipídicos se recubren con una capa de al menos fosfolípidos, donde la composición nutricional comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total. Tales glóbulos se pueden designar como "glóbulos recubiertos con PL". Por lo tanto, preferiblemente los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y un recubrimiento. En esta forma de realización, se prefiere que el núcleo comprenda lípido vegetal y preferiblemente comprenda al menos el 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente consista esencialmente en triglicéridos. El recubrimiento comprende fosfolípidos y opcionalmente otros lípidos polares. No todos los lípidos polares que están preferiblemente presentes en la composición tienen que estar necesariamente comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente lo está una gran parte. Preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, de la forma más preferible más del 95 % en peso de los lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos. No todos los lípidos vegetales que están preferiblemente presentes en la composición tendrán 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 están comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos.

[0021] La presente composición nutricional preferiblemente comprende glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados a partir de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en el carbono-1 y el carbono-2 de la fracción de glicerol de esqueleto y un grupo fosfato cargado negativamente fijado al carbono-3 del glicerol vía un enlace estérico, y opcionalmente un grupo colina (en el caso de la fosfatidilcolina, PC), un grupo serina (en el caso de la fosfatidilserina, PS), un grupo etanolamina (en el caso de la fosfatidiletanolamina, PE), un grupo inositol (en el caso del fosfatidilinositol, PI) o un grupo glicerol (en el caso del fosfatidilglicerol, PG) fijado a al grupo fosfato. Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso. Preferiblemente la presente composición contiene PC, PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC. Preferiblemente los glicerofosfolípidos comprenden fosfolípidos cargados negativamente, en particular PS y/o PI. Los glicerofosfolípidos cargados negativamente mejoran ventajosamente la estabilidad de la emulsión de aceite en agua.

[0022] La presente composición nutricional preferiblemente comprende glicoesfingolípidos. El término glicoesfingolípidos en la presente invención se refiere particularmente a glicolípidos con un aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina se enlaza en O a un grupo de cabeza cargado tal como un esqueleto de etanolamina, serina o colina. El esqueleto tiene un enlace amida a un grupo acilo graso. Los glicoesfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar unidos en un enlace β -glicosídico en la posición de 1-hidroxilo. Preferiblemente la presente composición contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo que consiste en GM3 y GD3.

[0023] La presente composición nutricional preferiblemente comprende esfingomiélna. Las esfingomiélnas tienen una molécula de fosforilcolina o de fosforiletanolamina esterificada al grupo 1-hidroxilo de una ceramida. Se clasifican como fosfolípido y también como esfingolípidos, pero no se clasifican como glicerofosfolípido ni como glicoesfingolípidos. Los esfingolípidos se definen en el contexto de la presente invención como la suma de esfingomiélna y glicoesfingolípidos, y los fosfolípidos como la suma de esfingomiélna y glicerofosfolípidos. Preferiblemente, los fosfolípidos se derivan de los lípidos de la leche. Preferiblemente la proporción en peso de fosfolípidos : glicoesfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente de 2:1 a 5:1.

[0024] La presente composición nutricional comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos, basado en el lípido total. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total, más preferiblemente del 0,6 al 20 % en peso de fosfolípidos basados en el lípido total, más preferiblemente del 0,75 al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3 al 8 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0,1 al 10 % en peso de glicoesfingolípidos basado en el lípido total, más preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso, aún más preferiblemente del 2 al 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0,3 al 20 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basado en el lípido total, más preferiblemente del 0,5 al 20 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) basado en el lípido total, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso.

[0025] La presente composición nutricional preferiblemente comprende colesterol. La presente composición preferiblemente comprende al menos el 0,005 % en peso de colesterol basado en el lípido total, más preferiblemente al menos el 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,05 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 0,1 % en peso. Preferiblemente la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso basado en el lípido total, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1 % en peso del lípido total.

[0026] Preferiblemente, la presente composición comprende del 0,5 al 25 % en peso de lípidos polares basado en el lípido total, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente del 0,6 al 25 % en peso de lípidos polares basado en el lípido total, más preferiblemente del 0,6 al 12 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3 al 10 % en peso.

[0027] Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende una fuente lipídica seleccionada de lípidos de huevo, lecitina de soja, lecitina de girasol, grasa de leche, grasa de suero de leche y grasa de suero de mantequilla (tal como grasa de suero beta), más preferiblemente al menos lípido de huevo, dado que esas son las fuentes de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol. Una fuente preferida de fosfolípidos, particularmente PC, 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 también el colesterol se obtiene de la leche. Preferiblemente los lípidos polares se derivan de la leche. Los lípidos polares derivados de la leche incluyen los lípidos polares aislados de lípido de leche, lípido de nata, lípido de suero de mantequilla (lípido de suero beta), lípido de lactosuero, lípido de queso y/o lípido de suero de leche. El lípido de suero de leche se obtiene típicamente durante la producción de suero de leche. El lípido de suero de mantequilla o lípido de suero beta se obtiene típicamente durante la producción de grasa de leche anhidra de mantequilla. Preferiblemente los fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol se obtienen de la nata de la leche. La composición preferiblemente comprende fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de la leche de vacas, equinas, ovejas, cabras, búfalas, yeguas y camellas. Se prefiere más usar un extracto lipídico aislado de la leche de vaca. Los lípidos polares derivados de leche grasa reducen ventajosamente la masa de tejido adiposo en mayor medida que los lípidos polares de otras fuentes. Preferiblemente los lípidos polares se sitúan en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como un recubrimiento o capa externa. Una manera adecuada de determinar si los lípidos polares se sitúan en la superficie de los glóbulos lipídicos es la microscopía de escaneo láser. El uso concomitante de lípidos polares derivados de la leche de animales domésticos y de triglicéridos derivados de lípidos vegetales permite, por lo tanto, producir glóbulos lipídicos con una arquitectura más similar a la leche humana, mientras que proporciona al mismo tiempo un perfil de ácidos grasos óptimo. Las fuentes disponibles comercialmente adecuadas para lípidos polares de la leche son polvos BAEF, SM2, SM3 y SM4 en polvo de Corman, Salibra de Glanbia, y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Arla. Preferiblemente la fuente de lípidos polares de la leche comprende al menos el 4 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total, más preferiblemente del 7 al 75 % en peso, de la forma más preferible del 20 al 70 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total.

[0028] Preferiblemente la proporción en peso de fosfolípidos y proteína está por encima del 0,10, más preferiblemente por encima del 0,20, aún más preferiblemente por encima del 0,3. Preferiblemente al menos el 25 % en peso, más preferiblemente al menos el 40 % en peso, de la forma más preferible al menos el 75 % en peso de los lípidos polares se deriva de lípidos polares de la leche.

Composición de ácidos grasos

[0029] En este documento, LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere ácido α -linolénico y/o cadena de acilo (18:3 n3); PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados y/o cadenas de acilo; MUFA se refiere a ácidos grasos monoinsaturados y/o cadenas de acilo; LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico y/o cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico y/o cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico y/o cadena de acilo (20:4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico y/o cadena de acilo (22:5 n3). Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

- 5 [0030] El lípido que está presente en la composición nutricional según la invención preferiblemente comprende PUFA, más preferiblemente LC-PUFA, ya que los LC-PUFA mejoran adicionalmente los modelos de crecimiento y la composición corporal durante el crecimiento de recuperación, al igual que el desarrollo del cerebro y de la retina. La composición nutricional preferiblemente comprende del 5 al 35 % en peso de PUFA, más preferiblemente del 10 – 30 % en peso de PUFA, de la forma más preferible del 15 - 20 % en peso de PUFA, basado en el lípido total. También se prefiere que la presente composición nutricional comprenda MUFA, preferiblemente del 10 al 80 % en peso de MUFA, más preferiblemente del 20 - 70 % en peso de MUFA, de la forma más preferible del 35 - 55 % en peso de MUFA, basado en el lípido total.
- 10 [0031] El LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento (de recuperación) y desarrollo sano, pero en una cantidad tan baja como sea posible para prevenir la ocurrencia de obesidad más tarde en la vida. La composición nutricional, por lo tanto, preferiblemente comprende menos del 20 % en peso de LA basado en el lípido total, preferiblemente del 5 al 16 % en peso, más preferiblemente del 10 al 14,5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 5 % en peso de LA basado en el lípido total. Por 100 kcal, la composición nutricional preferiblemente comprende 350 - 1400 mg de LA. Preferiblemente, ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento (de recuperación) y desarrollo sano del bebé. La presente composición, por lo tanto, preferiblemente comprende al menos el 1,0 % en peso de ALA basado en el lípido total. Preferiblemente la composición comprende al menos el 1,5 % en peso de ALA basado en el lípido total, más preferiblemente al menos el 2,0 % en peso. Preferiblemente la composición comprende menos del 12,5 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 10,0 % en peso, de la forma más preferible menos del 5,0 % en peso. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición nutricional comprenda menos de 120 mg de ALA, más preferiblemente de 60 a 100 mg por 100 kcal. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición nutricional comprenda menos de 200 mg de ALA, más preferiblemente de 100 a 150 mg por 100 kcal. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición nutricional comprenda menos de 100 mg de ALA, más preferiblemente de 60 a 80 mg por 100 ml. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición nutricional comprenda menos de 200 mg de ALA, más preferiblemente de 130 a 150 mg por 100 ml. La proporción en peso LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir la obesidad, mientras que se asegura al mismo tiempo un crecimiento y desarrollo normal. Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende una proporción en peso de LA/ALA de entre 2 y 15, más preferiblemente de entre 4 y 13, aún más preferiblemente de entre 5 y 8. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la proporción en peso de LA/ALA sea de entre 4 y 10, más preferiblemente de entre 5,5 y 8,0. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la proporción en peso de LA/ALA sea de entre 4 y 10, más preferiblemente de entre 5 y 8, aún más preferiblemente de entre 6 y 7,5, aún más preferiblemente de entre 6,5 y 7,5.
- 40 [0032] Ya que los MCFA pueden contribuir a un riesgo reducido de desarrollar obesidad cuando se administran a un bebé, la presente composición preferiblemente comprende al menos el 3 % en peso de MCFA basado en el lípido total, más preferiblemente al menos el 9 % en peso, aún más preferiblemente el 15 % en peso. Ya que los MCFA reducen la deposición de tejido adiposo sin preferencia para masa de tejido adiposo visceral, y ya que los MCFA no reducen el número de adipocitos, la presente composición ventajosamente comprende menos del 50 % en peso de MCFA basado en el lípido total, más preferiblemente menos del 40 % en peso, aún más preferiblemente menos del 25 % en peso.
- 50 [0033] Preferiblemente la presente composición nutricional comprende LC-PUFA n-3, ya que los LC-PUFA n-3 reducen el riesgo de desarrollar obesidad más tarde en la vida, más preferiblemente obesidad central. Más preferiblemente, la presente composición nutricional comprende EPA, DPA y/o DHA, aún más preferiblemente al menos DHA. Ya que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normal son importantes, el contenido de LC-PUFA n-3 en la composición nutricional preferiblemente no excede el 15 % en peso del lípido total, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0,2 % en peso, preferiblemente al menos el 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,75 % en peso, de LC-PUFA n-3 del lípido total. La composición nutricional preferiblemente comprende el 0,05 - 0,7 % en peso, más preferiblemente el 0,15 - 0,6 % en peso, aún más preferiblemente el 0,25 - 0,5 % en peso, aún más preferiblemente el 0,3 - 0,5 % en peso, más preferiblemente el 0,3 - 0,4 % en peso de DHA basado en el lípido total. Por 100 kcal, la composición nutricional preferiblemente comprende de 5 - 27 mg DHA, más preferiblemente de 10 - 20 mg de DHA. Por 100 ml, la composición nutricional preferiblemente comprende de 8 - 30 mg de DHA, más preferiblemente de 10 - 22 mg de DHA, de la forma más preferible de 12 - 19 mg de DHA. La proporción en peso de EPA y DHA es preferiblemente como mucho del 0,3, más preferiblemente entre 0,01 y 0,25.
- 65 [0034] El contenido de LC-PUFA n-6 preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 2,0 % en peso, más preferiblemente no excede el 0,75 % en peso, basado en el lípido total. Ya que el ARA es

importante en los bebés para membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de tejidos neurológicos, la cantidad de LC-PUFA n-6 es preferiblemente al menos del 0,02 % en peso más preferiblemente al menos del 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos del 0,1 % en peso basado en el lípido total, más preferiblemente al menos del 0,2 % en peso. La presencia de ARA es beneficiosa en nutrición para administrarse a bebés por debajo de la edad de 6 meses, ya que para estos bebés las fórmulas para bebés son generalmente la única fuente de nutrición. La composición nutricional preferiblemente comprende del 0,05 - 1,0 % en peso, más preferiblemente del 0,2 - 0,7 % en peso, aún más preferiblemente del 0,3 - 0,7 % en peso, más preferiblemente del 0,3 - 0,5 % en peso de ARA basado en el lípido. Por 100 kcal, la composición nutricional preferiblemente comprende de 14 - 27 mg de ARA, más preferiblemente de 16 - 24 mg de ARA. La proporción en peso de DHA: ARA es preferiblemente de 1:0,9 a 1:2,5, más preferiblemente de 1:1 a 1:1,9, de la forma más preferible de 1:1 a 1:1,4. Por 100 ml, la composición nutricional preferiblemente comprende de 8 - 30 mg de ARA, más preferiblemente de 12 - 22 mg de ARA, de la forma más preferible de 16 - 19 mg de ARA. La proporción en peso de DHA : ARA es preferiblemente de 1:0,9 a 1:2,5, más preferiblemente de 1:1 a 1:1,9, de la forma más preferible de 1:1 a 1:1,4.

[0035] Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos una fuente de lípido vegetal seleccionada de aceite de girasol, aceite de semilla de colza, aceite de coco y aceite de palma. Además, se prefiere que además del lípido vegetal, al menos una fuente lipídica seleccionada de aceite de pescado (preferiblemente aceite de atún), aceite de organismo unicelular (tal como, aceite algal, microbiano y aceite fúngico), aceite de MCT y lípido de huevos está presente. Estas fuentes de aceite son adecuadas como fuentes de LC-PUFA. Preferiblemente como una fuente de LC-PUFA n-3 se usa aceite de organismo unicelular, que incluye aceite algal y aceite microbiano. En una forma de realización preferida la composición nutricional comprende al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en aceite de girasol, aceite de semilla de colza, aceite de coco, aceite de palma, aceite de MCT, lípido de huevos, lecitina de soja, lecitina de girasol, grasa de leche, grasa de suero de leche, grasa de suero de mantequilla, aceite de pescado, aceite marino, aceite algal, aceite fúngico y aceite microbiano.

[0036] En una forma de realización especialmente preferida, la composición nutricional comprende lípido en forma de glóbulos lipídicos, donde el lípido comprende, basado en el lípido total:

- del 0,5 al 25 % en peso de lípidos polares, preferiblemente del 0,6 al 25 % en peso, más preferiblemente del 0,6 al 12 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3 al 10 % en peso de lípidos polares, donde los lípidos polares comprenden, basado en el lípido total:
 - del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos, preferiblemente del 0,6 al 20 % en peso, más preferiblemente del 0,75 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, de la forma más preferible del 3 al 8 % en peso de fosfolípidos;
 - del 0,1 al 10 % en peso de glicoesfingolípidos, preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso, más preferiblemente del 2 al 4 % en peso de glicoesfingolípidos;
 - al menos el 0,005 % en peso de colesterol, preferiblemente del 0,02 al 10 % en peso, más preferiblemente del 0,05 al 5 % en peso, de la forma más preferible del 0,1 al 1 % en peso de colesterol;
- del 10 al 80 % en peso de MUFA, preferiblemente del 20 al 70 % en peso, más preferiblemente del 35 al 55 % en peso
- del 5 al 35 % en peso de PUFA, preferiblemente del 10 al 30 % en peso, más preferiblemente del 15 al 20 % en peso
- del 3 al 50 % en peso de MCFA, preferiblemente del 9 al 40 % en peso, más preferiblemente del 15 al 25 % en peso
- menos del 20 % en peso de LA, preferiblemente del 5 al 16 % en peso, más preferiblemente del 10 al 14,5 % en peso
- del 1,0 al 12,5 % en peso de ALA, preferiblemente del 1,5 al 10,0 % en peso, más preferiblemente del 2,0 al 5,0 % en peso;
- del 0,05 al 0,7 % en peso de DHA, preferiblemente del 0,15 al 0,6 % en peso, más preferiblemente del 0,3 al 0,5 % en peso, aún más preferiblemente del 0,25 al 0,5 % en peso, de la forma más preferible del 0,3 al 0,4 % en peso;
- del 0,05 al 1,0 % en peso de ARA, preferiblemente del 0,2 al 0,7 % en peso, más preferiblemente del 0,3 al 0,7 % en peso, de la forma más preferible del 0,3 al 0,5 % en peso.

[0037] Preferiblemente, los glóbulos lipídicos tienen un recubrimiento que comprende la mayor parte de los lípidos polares y un núcleo que comprende la mayor parte de los otros componentes lipídicos.

Proceso para obtener glóbulos lipídicos

[0038] La presente composición nutricional comprende glóbulos lipídicos. El tamaño de glóbulo lipídico se puede manipular ajustando los pasos del proceso mediante el que se fabrica la composición. Una manera adecuada y preferida para obtener mayores tamaños de glóbulo lipídico es adaptar el proceso de homogeneización tal como se describe en WO 2010/027258. En particular se mezclan fases acuosas y lipídicas en un mezclador de lotes después de lo cual se realiza la homogeneización a una presión inferior que la que se aplica normalmente en la preparación de fórmula para bebés.

[0039] Alternativamente, composiciones nutricionales con el tamaño de glóbulo lipídico deseado se pueden preparar mediante el método descrito en WO 2013/135738, es decir, mezclando lípido utilizando un mezclador en línea para obtener glóbulos lipídicos, preferiblemente seguido de secado por pulverización con un sistema de atomización que utiliza una boquilla de dos fluidos.

Composición nutricional

[0040] La presente composición nutricional comprende lípido y preferiblemente comprende además proteína y carbohidratos, donde los lípidos están presentes en glóbulos lipídicos. Preferiblemente, la composición nutricional es una fórmula para bebés, más preferiblemente una fórmula para bebés prematuros o de bajo peso al nacer o una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, que se destina a suministrar nutrición a un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento.

[0041] En vista de este grupo objetivo, la presente composición nutricional tiene preferiblemente una densidad calórica aumentada, en comparación con las fórmulas para bebés normales, que fomenta el crecimiento y desarrollo de los bebés prematuros, los bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento. Los bebés prematuros y los bebés pequeños para la edad gestacional normalmente tienen un estómago pequeño y no pueden consumir una gran cantidad de alimento. Preferiblemente, la composición nutricional contiene de 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente de 70 a 120 kcal por 100 ml, más preferiblemente de 70 a 100 kcal por 100 ml, aún más preferiblemente de 74 a 90 kcal por 100 ml, de la forma más preferible de 77 a 87 kcal por 100 ml. Estas densidades calóricas se prefieren especialmente para fórmulas para prematuros y fórmulas para bebés de bajo peso al nacer. Para una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, la densidad calórica puede ser incluso más alta, tal como de 75 a 150 kcal por 100 ml, preferiblemente de 85 a 150 kcal por 100 ml, más preferiblemente de 93 a 125 kcal por 100 ml, de la forma más preferible de 95 a 115 kcal por 100 ml. La osmolaridad de la composición nutricional es preferiblemente de entre 150 y 420 mOsm/l, más preferiblemente de 260 a 380 mOsm/l, aún más preferiblemente de 280 a 350 mOsm/l. Tal osmolaridad es beneficiosa en la prevención del estrés gastrointestinal y asegura la hidratación apropiada, que es de importancia especialmente para bebés prematuros y PEG.

[0042] Aparte del lípido, como se ha descrito anteriormente, la composición nutricional según la invención preferiblemente comprende proteína y carbohidrato.

[0043] Preferiblemente, la proteína proporciona del 5 al 20 % de las calorías totales de la composición nutricional, preferiblemente del 8 al 16 %, más preferiblemente del 9 al 14 %, más preferiblemente del 9,5 al 11,5 %. En el caso de la composición nutricional se diseñe especialmente para bebés con un peso corporal por debajo de 1000 g, el contenido de proteína es preferiblemente del 12,5 al 14 % basado en las calorías totales. La composición nutricional comprende de 2,1 a 4,1 g de proteína basado en 100 kcal, más preferiblemente de 2,4 a 3,4 g por 100 kcal. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición comprenda de 2,6 a 3,4 g de proteína basado en 100 kcal. En el caso de que la composición nutricional se diseñe especialmente para bebés con un peso corporal por debajo de 1000 g, el contenido de proteína es preferiblemente de 3,0 a 3,4 g por 100 kcal. En el caso de que la composición nutricional se diseñe especialmente para bebés con un peso corporal por encima de 1000 g, el contenido de proteína es preferiblemente de 2,6 a 3,0 g por 100 kcal. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición comprenda de 2,4 a 2,8 g de proteína basado en 100 kcal. Basado en el peso en seco de la composición nutricional, la cantidad de proteína es preferiblemente del 8 al 27 % en peso, más preferiblemente del 10 al 25 % en peso, aún más preferiblemente del 13 - 22 % en peso. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición comprenda del 12,5 al 20 % en peso de proteína, más preferiblemente del 13 al 17 % en peso. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición comprenda del 12,5 al 18 % en peso de proteína, más preferiblemente del 13 al 15 % en peso. Basado en 100 ml de composición, la cantidad de proteína es de 1,7 a 3,1 g, de la forma más preferible de 1,9 a 2,7 g.

[0044] La fuente de la proteína se selecciona preferiblemente de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se asegure el crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, la fuente de proteína es preferiblemente de proteína de la leche de bovino. Preferiblemente, el componente de

proteína comprende proteína de suero de leche y/o caseína, más preferiblemente consiste en proteína de suero de leche y/o caseína, de la forma más preferible es una mezcla de proteína de suero de leche y caseína. Preferiblemente, la proporción en peso de proteína de lactosuero : caseína es de 70:30 a 40:60, más preferiblemente de 65:35 a 50:50, de la forma más preferible aproximadamente de 60:40. Como tal, se obtiene un perfil de aminoácidos óptimo, que se parece mucho al de la leche humana, que es beneficioso para el crecimiento de recuperación óptimo. El componente de proteína puede contener proteína intacta, proteína parcialmente hidrolizada o aminoácidos libres (es decir, completamente hidrolizados), preferiblemente la proteína está parcialmente o completamente hidrolizada, ya que esto mejora la digestión de la proteína en bebés PEG y prematuros.

[0045] Preferiblemente, el carbohidrato comprende carbohidratos digeribles. Los carbohidratos digeribles preferiblemente proporcionan del 30 al 80 % de las calorías totales de la composición nutricional, preferiblemente del 35 al 50 %, más preferiblemente del 38 al 45 %. Se prefiere que la composición nutricional comprenda de 10 a 12 g de carbohidratos digeribles basado en 100 kcal, preferiblemente de 10,2 a 11 g. Basado en el peso en seco de la composición nutricional, la cantidad de carbohidratos digeribles es preferiblemente del 20 al 80 % en peso, más preferiblemente del 40 al 65 % en peso. Basado en 100 ml de composición, la cantidad de carbohidratos digeribles es preferiblemente de 3,0 a 30 g, más preferiblemente de 6,0 a 20 g, aún más preferiblemente de 7,0 a 11 g por 100 ml. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, se prefiere que la composición comprenda de 7,0 a 9,0 g de carbohidratos digeribles por 100 ml. En el caso de que la presente composición nutricional sea una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, se prefiere que la composición comprenda de 9,0 a 11 g de carbohidratos digeribles por 100 ml.

Las fuentes de carbohidrato digerible preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina, más preferiblemente al menos lactosa está presente, de la forma más preferible al menos lactosa y almidón están presentes. La lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en leche humana, por lo que la composición nutricional preferiblemente comprende lactosa. La composición nutricional preferiblemente comprende carbohidrato digerible, donde al menos el 35 % en peso, más preferiblemente al menos el 50 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Basado en el peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende al menos el 25 % en peso de lactosa.

[0046] Preferiblemente, el carbohidrato también comprende carbohidratos no digeribles, también denominados oligosacáridos no digeribles en el contexto de la presente invención. Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) de 2 a 250, más preferiblemente de 3 a 60. Los oligosacáridos no digeribles ventajosamente previenen la aparición de la resistencia a la insulina, lo que también puede resultar en una masa de tejido adiposo reducida.

[0047] Preferiblemente el oligosacárido no digerible comprende al menos un oligosacárido seleccionado del grupo de fructo-oligosacáridos (tales como inulina), galacto-oligosacáridos (tales como transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (tales como gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, oligosacáridos de ácido siálico y oligosacáridos de ácido urónico, más preferiblemente seleccionado del grupo de fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico, de la forma más preferible seleccionado del grupo de fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende galacto-oligosacáridos, más preferiblemente transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos.

[0048] Los galacto-oligosacáridos preferiblemente tienen un GP de 2 a 10. Preferiblemente los galacto-oligosacáridos tienen un GP medio por debajo de 6. 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. Los transgalacto-oligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente los sacáridos de los transgalacto-oligosacáridos son β-enlazados. Los fructo-oligosacáridos preferiblemente tienen un GP de 2 a 250, más preferiblemente de 2 a 100, de la forma más preferible de 5 a 60. Preferiblemente los fructo-oligosacáridos tienen un GP medio superior a 10. Los fructo-oligosacáridos incluyen inulina, levano y/o un tipo mixto de polifructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es la inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones está comercialmente disponible, por ejemplo, como Raftiline®HP (Orafti). Preferiblemente, la presente composición nutricional comprende galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos en una proporción de peso galacto-oligosacáridos : fructo-oligosacáridos de 99:1 a 1:99, más preferiblemente de 20:1 a 1:1, de la forma más preferible de 12:1 a 7:1.

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. Basado en el peso en seco, la composición preferiblemente comprende del 0,25 % en peso al 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles, más preferiblemente del 0,5 % en peso al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 1,5 % en peso al 7,5 % en peso de oligosacáridos no digeribles. La presencia de oligosacáridos no digeribles da lugar a

viscosidad de deposición reducida y previene así el estreñimiento, que es particularmente importante en el grupo de bebés vulnerables, tales como bebés prematuros, bebés PEG y bebés convalecientes.

5 [0049] La presente composición nutricional no es leche humana materna. La composición nutricional según la invención preferiblemente comprende otros ingredientes, tales como minerales, oligoelementos, vitaminas y otros micronutrientes tales como se recomienda y se conoce en la técnica.

10 [0050] La composición nutricional es preferiblemente en forma de un polvo o un líquido. En una forma de realización, la composición nutricional es en forma de un polvo adecuado para formar una composición líquida después de la reconstitución con una solución acuosa, preferiblemente con agua. Preferiblemente, la composición es un polvo para ser reconstituido con agua. Se descubrió sorprendentemente que el tamaño y el recubrimiento con lípidos polares de los glóbulos lipídicos se mantuvieron igual después del paso de secado y la reconstitución posterior. La presencia de mayores glóbulos lipídicos puede tener un efecto ligeramente negativo en la estabilidad a largo plazo de la composición líquida. Sin embargo, no se observó separación del lípido y las capas acuosas en 48 h, que es mucho más largo que el tiempo entre la reconstitución del polvo en un líquido listo para beber y su consumo, que será menor a 24 h y típicamente en 1 h. Que la composición sea en una forma en polvo tiene, por lo tanto, una ventaja adicional en la presente invención.

20 [0051] En el caso de que la composición nutricional se administre a un bebé, se prefiere altamente que la composición sea en la forma líquida. El modo preferido de administración es por vía oral, por ejemplo, alimentación con biberón, pero otros modos de administración tales como la alimentación por sonda también son posibles.

25 [0052] Preferiblemente, la composición nutricional es en una forma líquida, con una viscosidad por debajo de 35 mPa·s, más preferiblemente por debajo de 6 mPa·s, de la forma más preferible de 1 a 6 mPa·s, según se mide en un viscosímetro Brookfield a 20 °C a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹. Adecuadamente, la composición es en una forma en polvo, que se puede reconstituir con agua para formar un líquido, o en una forma de concentrado líquido, que se podría diluir con agua.

30 [0053] En un aspecto, la invención se refiere a una composición nutricional, que comprende proteína, carbohidratos y lípido, donde:

- 35 (i) la densidad calórica es de 50 a 200 kcal por 100 ml;
 (ii) lípido está presente de 4,4 a 6,0 g por 100 kcal;
 (iii) proteína está presente de 2,1 a 4,1 g por 100 kcal y de 1,7 a 3,3 g por 100 ml;
 (iv) carbohidratos están presentes de 10 a 12 g por 100 kcal,
 (v) el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:

- 40 (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm; y
 (b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total.

45 [0054] También se describe una fórmula para prematuros, una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, que comprende proteína, carbohidratos y lípido, donde:

- 50 (i) la densidad calórica es de 77 a 87 kcal por 100 ml;
 (ii) lípido está presente de 4,4 a 6,0 g por 100 kcal;
 (iii) proteína está presente de 2,6 a 3,4 g por 100 kcal y de 1,7 a 3,1 g por 100 ml;
 (iv) carbohidratos están presentes de 10 a 12 g por 100 kcal,
 (v) el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:

- 55 (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm; y
 (b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total.

[0055] También se describe una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, que comprende proteína, carbohidratos y lípido, donde:

- 60 (i) la densidad calórica es de 93 a 125 kcal por 100 ml;
 (ii) lípido está presente de 4,4 a 6,0 g por 100 kcal;
 (iii) proteína está presente de 2,4 a 2,8 g por 100 kcal y de 1,7 a 3,1 g por 100 ml;
 (iv) carbohidratos están presentes de 10 a 12 g por 100 kcal,
 (v) el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:

- 65 (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm; y

(b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total.

[0056] En una forma de realización, la fórmula para prematuros, fórmula para bebés de bajo peso al nacer o fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación comprende del 0,3 al 0,7 % en peso de ácido araquidónico, basado en el lípido total, preferiblemente del 0,4 al 0,6 % en peso de ácido araquidónico, basado en el lípido total.

En una otra forma de realización adicional, la fórmula para prematuros, fórmula para bebés de bajo peso al nacer o fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación comprende del 0,3 al 0,5 % en peso de ácido docosahexaenoico, basado en el lípido total.

Aplicación

[0057] La presente composición se administra preferiblemente por vía oral al bebé. La presente invención pretende mejorar la distribución del tejido adiposo en un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés convalecientes, preferiblemente durante o directamente después del crecimiento de recuperación.

[0058] La presente composición nutricional se destina a alimentar un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés convalecientes. Tal alimentación mejora la distribución del tejido adiposo. Preferiblemente, los efectos se observan durante o directamente después del crecimiento de recuperación, más preferiblemente antes de que el bebé alcance una edad de 36 meses, de la forma más preferible antes de que el bebé alcance una edad de 12 meses. Este no significa que los efectos dejen de ser observables después de que el bebé haya alcanzado la edad de 12 meses o 36 meses, ya que el efecto beneficioso de la presente composición nutricional se puede prolongar más tarde en la vida.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Proceso de preparación de una IMF con mayor tamaño de glóbulo lipídico

[0059] Se preparó una fórmula para bebés como se describe en el ejemplo 1 de WO 2013/135738. En particular, se preparó una fórmula para bebés en forma de un polvo que comprende por kg de producto final aproximadamente 4800 kcal, aproximadamente 247 g de lípido, aproximadamente 540 g de carbohidratos digeribles, aproximadamente 41 g de oligosacáridos no digeribles y aproximadamente 97 g de proteína. La composición se preparó utilizando polvo de suero de leche de mantequilla enriquecido con fosfolípidos de la leche, una mezcla de aceite vegetal (lípido), polvo de lactosuero desmineralizado (proteína), lactosa, y oligosacáridos no digeribles. También se usaron vitaminas, minerales, oligoelementos como se conoce en la técnica.

[0060] La cantidad de polvo de suero de leche de mantequilla fue tal que 1,62 % en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales estaban presentes en la composición final. Una fase acuosa, que comprendía el polvo de leche de mantequilla, proteína y carbohidratos digeribles y los otros ingredientes, excepto el lípido y las vitaminas solubles lipídicas, se preparó como se conoce en la técnica y se trató térmicamente para prevenir la contaminación bacteriana, es decir, mediante un tratamiento a temperatura ultraelevada (UHT), como se conoce en la técnica, después de lo cual se aplicó un paso de evaporación. El contenido de sustancia seca de la fase acuosa era de entre el 30 y el 48 % en peso después del paso de evaporación. La mezcla se calentó a 50 °C.

[0061] Una fase lipídica se preparó como se conoce en la técnica. La mezcla de aceite vegetal también se calentó a 50 °C y se añadió a la fase acuosa en una proporción p/p de entre 15 y 30 por inyección y una bomba de refuerzo centrífuga. El contenido de sólidos total de la mezcla de lípido y de fase acuosa fue de entre el 40 y el 60 % en peso. Por consiguiente, la fase acuosa y la fase lipídica se introdujeron en el mezclador en línea (Ystral Z80) que comprende una cabeza de mezcla. El diseño del estátor del rotor del mezclador en línea tiene 3 filas de dientes. La fase acuosa y la fase lipídica se mezcladas con una velocidad periférica de 20 a 50 m/s (dando como resultado una velocidad de cizallamiento de 50 000 a 100 000 /s) para emulsionar la fase lipídica en la fase acuosa y bombear luego con una bomba de desplazamiento positivo, una bomba mono, con una presión de aproximadamente 8 bar al calentador.

[0062] La mezcla de aceite en agua se alimentó posteriormente vía el calentador del concentrado al secador por pulverización, impulsada por la bomba usada aguas abajo del mezclador en línea.

[0063] La emulsión se atomizó con un sistema de atomización de bajo cizallamiento que utiliza una boquilla de dos fluidos de Schlick (serie 0/2-0/5), donde la presión usada para el secado por pulverización fue inferior a 8 bar, y se secó con la temperatura de entrada del gas de secado que era de 195 °C. El tamaño de los glóbulos lipídicos en el polvo final, después de la reconstitución con agua, se midió con un Mastersizer 2000 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). El diámetro modal ponderado por volumen fue de 4,3 µm. Aproximadamente el 60 % de los glóbulos lipídicos basado en el volumen lipídico tenían un diámetro de entre 2 y 12 µm.

Ejemplo 2: Una dieta temprana en la vida con glóbulos lipídicos grandes y fosfolípidos de la leche mejora el crecimiento de recuperación en ratas con RCIU.

5 [0064] **Métodos:** Descendencia masculina de progenitoras Wistar se sometieron o bien a una operación de
arteria y vena uterina bilateral prenatal (LIG) o a una operación simulada (SOP) en el día 19 del primer embarazo
de las progenitoras. La descendencia de las progenitoras sin tratamiento sirvió como controles (C). La dieta de
control 1 o la dieta experimental 2 se proporcionaron durante 4 semanas entre 15 (P15) y 42 (P42) días
posnatales.

10 [0065] Las dietas de control y experimentales fueron:

15 Dieta 1: La dieta de control fue una dieta de control basada en fórmula de leche para bebé (IMF)
estándar. Esta dieta comprendía 282 g de Nutrilon 1® estándar por kg, con glóbulos lipídicos con un
diámetro modal ponderado por volumen de 0,4 µm, y sin lípidos polares adicionados. El resto de la dieta
fue proteína AIN-93G, carbohidratos y fibra. El % en volumen de glóbulos lipídicos con un tamaño de
entre 2 y 12 µm fue inferior al 40 % basado en el volumen lipídico total. Todos los lípidos presentes en la
dieta se derivaron de la IMF.

20 Dieta 2: La dieta experimental se basó en la fórmula para bebés preparada según el ejemplo 1. Esta
dieta experimental se diferenció de la dieta 1 en que comprendía 282 g de la fórmula para bebés del
ejemplo 1, es decir, comprendía glóbulos lipídicos mayores que el control recubierto con lípidos polares
derivados de la leche. Todos los lípidos presentes en la dieta se derivaron de la IMF.

25 [0066] Así pues, se compararon seis grupos: (a) Dieta LIG 2 (n = 8); (b) Dieta SOP 2 (n = 10); (c) Dieta C 2 (n =
20); (d) Dieta LIG 1 (n = 9); (e) Dieta SOP 1 (n = 10); y (f) Dieta C 1 (n = 10). La acumulación de peso corporal se
registró semanalmente. La longitud cráneo-rabadilla y la composición corporal se detectaron vía escaneo de
micro-CT en P42.

30 [0067] Todos los bloques se evaluaron para valores atípicos usando la prueba de Grubbs. Como máximo se
eliminó 1 valor por bloque (en la mayoría de bloques ningún valor atípico). Todos los datos se distribuyeron
normalmente. Una prueba ANOVA unidireccional se realizó con una corrección de Bonferroni, y en el caso de
haber un valor de ANOVA significativo, se realizó una prueba T si los datos mostraron una varianza similar, de lo
contrario, se aplicó una prueba de PM. Se hicieron comparaciones de grupo entre:

- 35 – (a) Dieta LIG 2 vs. (b) Dieta SOP 2;
– (a) Dieta LIG 2 vs. (c) Dieta C 2;
– (b) Dieta SOP 2 vs. (c) Dieta C 2;
– (d) Dieta LIG 1 vs. (e) Dieta SOP 1;
– (d) Dieta LIG 1 vs. (f) Dieta C 1;
40 – (e) Dieta SOP 1 vs. (f) Dieta C 1;
– (a) Dieta LIG 2 vs. (d) Dieta LIG 1;
– (b) Dieta SOP 2 vs. (e) Dieta SOP 1; y
– (c) Dieta C 2 vs. (f) Dieta C 1.

45 [0068] **Resultados:** No se observó ninguna diferencia en la ingesta alimenticia entre los grupos diferentes. En la
tabla 2 se muestra el desarrollo del peso corporal a lo largo del tiempo. En general, los dos grupos LIG mostraron
el peso corporal mínimo directamente después del nacimiento y a lo largo del tiempo (excepto en Dieta LIG 1 en
P40), y el peso corporal de los dos grupos C fue máximo en P2, P12 y P40. Así pues, todos grupos
experimentaron un ritmo muy similar de crecimiento (de recuperación), independientemente de qué dieta se
50 administró.

Tabla 2: Desarrollo del peso corporal a lo largo del tiempo

Grupo	Día posnatal (P) tamaño de la muestra	2		12		40	
		PC (g)	DT	PC (g)	DT	PC (g)	DT
(a) Dieta LIG 2	9	5,667	0,324	28,98	2,334	159,6	10,3
(b) Dieta SOP 2	10	6,19	0,7156	28,39	1,371	165,4	10,19
(c) Dieta C 2	20	7,225 *	0,8263	32,1 *	2,081	175,3 ⁺	9,603
(d) Dieta LIG 1	9	5,767	0,5148	28,18	1,295	164,3	7,07
(e) Dieta SOP 1	10	6,66	0,2271	30,09	1,38	162,5	12,02
(f) Dieta C 1	10	7,28 #	0,5554	32,53 #	2,091	174,2	13,71

PC = peso corporal; DT = desviación típica.

*: p < 0,001 Dieta LIG 2 y vs. Dieta SOP 2; #: p < 0,001 vs. Dieta LIG 1; ⁺: p < 0,01 vs. Dieta LIG 2.

[0069] En la tabla 3, se muestra la composición corporal en P42. La cantidad de masa de tejido adiposo (ATM) total basado en el peso corporal fue máxima en el grupo Dieta LIG 1, en comparación con los otros grupos. Este fue en particular el caso para la masa de tejido adiposo visceral (VTM). Esto es indicativo para el crecimiento de recuperación aumentado en el grupo Dieta LIG 1, que da como resultado deposición de tejido adiposo aumentada, en particular tejido adiposo visceral. La cantidad de masa de tejido adiposo en el grupo Dieta LIG 2, al que se alimentó con una composición nutricional según la invención, fue muy similar a la de los grupos de control (C) y SOP. De manera interesante, la cantidad de masa de tejido visceral, basado tanto en el peso corporal como en la masa de tejido adiposo total, disminuyó en el grupo Dieta LIG 2, en comparación con todos los otros grupos, y fue inferior de manera estadísticamente significativa a la del grupo Dieta LIG 1. Por otro lado, la masa de tejido subcutáneo (STM), basado en el peso corporal y basado en la masa de tejido adiposo total, fue más alta en el grupo Dieta LIG 2 que en los otros dos grupos -dieta 2, así como en comparación con el grupo Dieta LIG 1, lo que indica que el grupo LIG se beneficia más de la composición nutricional según la invención.

Tabla 3: Composición corporal en P42

Grupo	PC	ATM *	VTM *	VTM **	STM *	STM **
	g (DT)	% en peso (DT)	% en peso (DT)	% en peso (DT)	% en peso (DT)	% en peso (DT)
(a) Dieta LIG 2	159,6 (10,3)	2,62 (0,62)	1,4 & (0,26)	51,94 & (4,997)	1,2 (0,4)	48,06 \$ (4,997)
(b) Dieta SOP 2	165,4 (10,19)	2,49 (0,58)	1,5 (0,30)	61,77 (8,711)	1,0 (0,4)	38,23 (8,711)
(c) Dieta C 2	175,3 ⁺ (9,603)	2,55 (0,54)	1,5 (0,31)	57,55 (6,495)	1,1 (0,3)	42,45 (6,495)
(d) Dieta LIG 1	164,3 [#] (7,07)	3,06 (0,53)	1,8 (0,30)	56,67 (1,584)	1,3 (0,3)	43,33 (1,584)
(e) Dieta SOP 1	162,5 (12,02)	2,63 (0,56)	1,6 (0,31)	58,76 (4,104)	1,0 (0,3)	41,24 (4,104)
(f) Dieta C 1	174,2 (13,71)	2,63 (0,38)	1,6 (0,32)	60,81 (7,525)	1,0 (0,2)	39,19 (7,525)

PC = peso corporal; DT = desviación típica; ATM = masa de tejido adiposo total; VTM = masa de tejido adiposo visceral; STM = masa de tejido adiposo subcutáneo; * = en % en peso, basado en PC; ** = en % en peso, basado en ATM.
P < 0,05: ⁺: vs. Dieta LIG 2 y vs. Dieta SOP 2; [#]: vs. Dieta C 1; & : vs. Dieta LIG 1; \$: Dieta SOP 2; Dieta C 2 y vs. Dieta LIG 1.

[0070] Estos resultados son indicativos del efecto beneficioso de la dieta experimental en la promoción del crecimiento de recuperación controlado, al igual que en la mejora de la composición corporal, la mejora de la distribución de tejido adiposo, la reducción del tejido adiposo visceral basado en el peso corporal y/o en el tejido adiposo total, y/o la reducción de la proporción de tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo, en particular en bebés PEG o prematuros.

Ejemplo 3: Fórmula para bebés para bebés prematuros o bebés de bajo peso al nacer.

[0071] Una fórmula para prematuros o bebés de bajo peso al nacer que comprende por 100 ml, de los cuales 87,4 g son de agua y 12,6 g sustancia seca:

- Energía: 81 kcal
- Proteína: 2,64 g (proporción peso/peso 6/4 proteína de lactosuero bovino/caseína)
- Carbohidratos digeribles: 8,40 (2,37 g de almidón, 5,73 de azúcares (principalmente lactosa))
- Lípido: 3,9 g, una mezcla de aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de nuez de palma, aceite de maíz, aceite de organismo unicelular, grasa de leche (que incluye lípidos polares) y aceite de pescado, con la misma arquitectura de glóbulo lipídico que en el ejemplo 1 (que comprende 503 mg de LA, 72 mg de ALA, 17,7 mg de ARA, 13,6 mg de DHA)
- Oligosacáridos no digeribles: 0,8 g (galacto-oligosacáridos (cadena corta - GP medio inferior a 7) y fructo-oligosacáridos (cadena larga - GP medio por encima de 7) en una proporción peso/peso de 9/1), que representa 0,6 g de fibra según la normativa de la UE.

Vitaminas, minerales y otros micronutrientes según las pautas.

Ejemplo 4: Fórmula para bebés para bebés convalecientes

[0072] Una fórmula pediátrica que comprende por 100 ml (15 % en peso de peso en seco y 85 ml de agua):

ES 2 693 519 T3

Energía:	101 kcal
Proteína:	2,6 g (proporción peso/peso de 6/4 de proteína de lactosuero bovino/caseína)
Carbohidratos digeribles:	10,3 (4,4 g de polisacáridos (principalmente almidón), el resto principalmente azúcares, de los cuales la mayoría (5,2 g) es lactosa)
Lípido:	5,4 g, una mezcla de aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de nuez de palma, aceite de maíz, aceite de organismo unicelular, grasa de leche (que incluye lípidos polares) y aceite de pescado, con la misma arquitectura de glóbulo lipídico que en el ejemplo 1 (que comprende 799 mg de LA, 139 mg de ALA, 17,7 mg de ARA, 17,6 mg de DHA)
Oligosacáridos no digeribles:	0,8 g (galacto-oligosacáridos (cadena corta - GP medio inferior a 7) y fructo-oligosacáridos (cadena larga - GP medio por encima de 7) en una proporción de 9/1), que representa 0,6 g de fibra según las normativas de la UE.

Vitaminas, minerales y otros micronutrientes según las pautas.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional que comprende lípido, donde el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:
- 5 (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm; y
(b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición nutricional comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total,
- y donde la composición nutricional comprende además de 2,1 a 4,1 g de proteína por 100 kcal y de 1,7 a 3,3 g de proteína por 100 ml,
10 para el uso en la mejora de la distribución del tejido adiposo en un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento.
- 15 2. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 1, donde la mejora de la distribución del tejido adiposo ocurre durante o directamente después del crecimiento de recuperación.
3. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 1 o 2, donde los glóbulos lipídicos tienen un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm, preferiblemente un diámetro modal ponderado por volumen de 3,0 a 8,0 µm.
- 20 4. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los fosfolípidos se derivan de la leche.
- 25 5. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el bebé es un bebé pequeño para la edad gestacional.
6. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 5, donde el bebé pequeño para la edad gestacional es un bebé con restricción del crecimiento intrauterino.
- 30 7. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición nutricional comprende del 0,3 al 0,7 % en peso de ácido araquidónico, basado en el lípido total.
- 35 8. Fórmula para bebés seleccionada de una fórmula para prematuros, una fórmula para bebés de bajo peso al nacer o una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación que comprende proteína, carbohidratos y lípido, donde:
- (i) la densidad calórica es de 50 a 200 kcal por 100 ml;
40 (ii) lípido está presente de 4,4 a 6,0 g por 100 kcal;
(iii) proteína está presente de 2,1 a 4,1 g por 100 kcal y de 1,7 a 3,3 g por 100 ml;
(iv) carbohidratos están presentes de 10 a 12 g por 100 kcal,
(v) el lípido está presente en glóbulos lipídicos, con:
- 45 (a) un diámetro modal ponderado por volumen de al menos 1,0 µm; y
(b) un recubrimiento con fosfolípidos, donde la composición comprende al menos el 0,5 % en peso de fosfolípidos basado en el lípido total.
9. Fórmula para bebés según la reivindicación 8, que es una fórmula para prematuros o una fórmula para bebés de bajo peso al nacer, que comprende de 2,6 a 3,4 g de proteína por 100 kcal y de 1,7 a 3,1 g de proteína por 100 ml.
- 50 10. Fórmula para bebés según la reivindicación 8, que es una fórmula pediátrica para el crecimiento de recuperación, que comprende de 2,4 a 2,8 g de proteína por 100 kcal y de 1,7 a 3,1 g de proteína por 100 ml.
- 55 11. Fórmula para bebés según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende del 0,3 al 0,7 % en peso de ácido araquidónico, basado en el lípido total.
12. Fórmula para bebés según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende del 0,3 al 0,5 % en peso de ácido docosahexaenoico, basado en el lípido total.
- 60 13. Método no terapéutico para suministrar nutrición a un bebé seleccionado del grupo que consiste en bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido a estrés físico o mental después del nacimiento, que comprende administrar la composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 a dicho bebé.