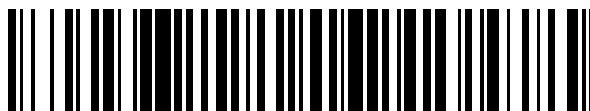


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 173**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 29/00 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011** **E 16192241 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 3167726**

54 Título: **Modulación de absorción de grasa postprandial**

30 Prioridad:

04.03.2010 WO PCT/NL2010/050108

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

21.11.2019

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
3584 CT Utrecht, NL**

72 Inventor/es:

**VAN DE HEIJNING, HUBERTUS JOSEPHUS
MARIA;
VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;
ABRAHAMSE-BERKEVELD, MARIEKE y
BOEHM, GÜNTHER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 732 173 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

Modulación de absorción de grasa postprandial

5 Campo de la invención

[0001] La invención forma parte del campo de fórmula de leche para neonatos y leches de crecimiento. En particular se trata de composiciones nutricionales que son formuladas de manera que estas tienen una influencia duradera en la respuesta metabólica a la grasa.

10

Antecedentes

[0002] La lactancia es el método preferido de alimentación de neonatos. Sin embargo, hay circunstancias que hacen la lactancia imposible o menos deseable. En esos casos las fórmulas infantiles son una buena alternativa. La composición de fórmulas infantiles modernas se adapta de tal manera que reúne muchos de los requisitos nutricionales especiales del rápido crecimiento y desarrollo del neonato.

15

[0003] Todavía parece que se pueden hacer mejoras en cuanto a la constitución de fórmulas de leche para neonatos. Por ejemplo, se sabe que, en comparación con neonatos alimentados con fórmulas, los neonatos amamantados tienen menos oportunidad de ser obesos posteriormente en su vida. También posteriormente en su vida los perfiles lipídicos de la sangre son más saludables en sujetos que se les ha alimentado con pecho durante su infancia. También, la lactancia a una edad temprana se asocia a una densidad de masa ósea y contenido de mineral de hueso más altos más tarde en su vida durante la infancia y la adolescencia temprana en comparación con aquellos que fueron alimentados con biberón.

20

25

[0004] Los esfuerzos se dirigen a intentar establecer qué causa tales diferencias y lo que es más importante se pretende tomar medidas para disminuir estas diferencias.

[0005] Por ejemplo, la WO 2009/154448 se dirige a una fórmula infantil que imita el hecho de que cuando se les amamanta, los neonatos reciben leche humana donde la concentración de grasa aumenta gradualmente durante el suceso de alimentación. La leche posterior normalmente tiene una concentración de grasa más alta en comparación con la primera leche. Las fórmulas de leche para neonatos convencionales no proporcionan un gradiente de grasa cuando se administra, es decir, la concentración de grasa en la fórmula de leche para neonatos convencional es constante en grand medida. En la WO 2009/154448 un gradiente de grasa se establece en una fórmula de leche para neonatos al proporcionar una fórmula que comprende una gota de grasa más grande que aquellas que se encuentran en fórmulas infantiles convencionales.

30

35

[0006] Michalski et al. En Eur J Nutr (2005), 44:436-444 y Eur J Nutr (2006) 45:215-224 estudian las influencias directas del estado de dispersión y estructura supramolecular de grasa láctea en varias preparaciones de productos lácteos en el metabolismo de triglicéridos en la rata. En estos estudios, se midió un efecto directo de diferentes composiciones de grasa y se observó el máximo valor en los triglicéridos plasmáticos (triacylglycerol) para una preparación de grasa no emulsionada mientras que se descubrió un perfil más gradual con pequeñas gotitas cubiertas de caseína. También se observaron niveles de triacylglycerol basales inferiores para las pequeñas gotitas cubiertas de caseína en comparación con la preparación no emulsionada.

40

45

[0007] La WO 2005/051091 describe una fórmula infantil donde la estructura y contenido de grasa se imita después de la leche materna.

[0008] Park et al., Food Chemistry 2007, 104:761-767 describen la influencia de encapsulación de lípidos emulsionados con quitosano en su digestibilidad in vivo.

50

Resumen de la invención

[0009] Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la forma en la que se maneja la grasa se puede modular o programar por una dieta que contiene glóbulos lipídicos de una arquitectura específica. Se ha descubierto que la exposición a una fórmula que contiene glóbulos lipídicos que son recubiertos con una capa que comprende lípidos polares durante un periodo de tiempo prolongado atenúa beneficiosamente la disponibilidad de grasa en el plasma en respuesta a una ingesta de grasa estándar (sin gotitas recubiertas). Normalmente, la absorción de grasa postprandial como medida por el nivel de triglicéridos en plasma muestra un valor máximo relativamente corto después de la toma de una comida. Ahora se ha descubierto que la absorción de grasa postprandial se puede extender durante un periodo prolongado. No hay aumento de valor máximo de triglicéridos en el plasma poco después de la toma de la comida, pero el aumento en triglicéridos plasmáticos cambia a un momento posterior y se mantiene durante un periodo de tiempo más largo. Así, se consigue una introducción más gradual o absorción de la grasa en el cuerpo. Este efecto se logra después de exponer el sistema digestivo a una dieta que contiene glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos. Tal efecto no se observó cuando los fosfolípidos fueron añadidos por separado de los glóbulos lipídicos.

55

60

65

[0010] Así en general la presente invención proporciona un manejo de la grasa postprandial mejorado y duradero. En particular, se mejora la biodisponibilidad de grasa en composiciones nutricionales, más en particular fórmulas infantiles. La liberación gradual de grasa en circulación tiene una consecuencia de que está disponible más grasa para el crecimiento. También se ha descubierto que después del periodo de exposición a una dieta que contiene glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos, el periodo de programación, el nivel basal de triglicéridos plasmáticos después del ayuno fue inferior en comparación con el nivel descubierto después de la toma de una fórmula estándar. Después de la digestión completa de una comida estándar, los niveles de triglicérido plasmático retornaron a este valor basal bajo. También, debido a este nivel de triglicérido plasmático basal inferior, que es más comparable con los niveles basales vistos después del periodo de lactancia con el pecho de la madre, es menos posible que se produzca un exceso en triglicéridos plasmáticos y por lo tanto el almacenamiento de exceso de grasa en el tejido adiposo se produce menos. Así, ventajosamente, la presente invención proporciona uso óptimo o biodisponibilidad mejorada de la grasa nutricional. Esta biodisponibilidad mejorada específicamente está demostrada por un perfil de ácido graso alterado y mejorado de membranas celulares, en particular membranas celulares de células que no pertenecen al sistema nervioso central, preferiblemente membranas celulares de glóbulos rojos, más preferiblemente de eritrocitos. Especialmente, los eritrocitos se consideran representativos para todas las células corporales, salvo células del sistema nervioso central, incluyendo células de médula espinal y cerebrales, debido a la barrera hematoencefálica. En comparación con composiciones sin glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos, se descubrió una proporción disminuida de ácidos grasos n6/n3 y una cantidad aumentada de ácidos grasos n3, en particular LC-PUFA n3, a pesar de la composición de grasa comparable de las dietas. Un efecto mejorado adicional en la proporción disminuida de ácidos grasos n6/n3 se observó cuando se usaron glóbulos lipídicos que fueron aumentados en tamaño. Esto es importante, ya que se han mostrado efectos positivos de PUFA n3 y proporción n6/n3 en presión sanguínea, obesidad inflamatoria, resistencia a la insulina, riesgo de derrame cerebral y estado inflamatorio.

[0011] Las fórmulas de leche para neonatos estándar tienen grasa vegetal como componente lipídico. La grasa se homogeneiza para crear una emulsión estable y los glóbulos lipídicos son pequeños, con un diámetro de modo ponderado por volumen en el rango de aproximadamente 0.3 - 0.6 μ m. Típicamente, lípidos polares no son específicamente añadidos, pero cantidades pequeñas pueden estar presentes en la fórmula lista para beber por razones de estabilidad. Se ha observado que los glóbulos lipídicos de fórmulas infantiles estándar, por ejemplo preparados en polvo están cubiertos con proteínas de leche y no con lípidos polares. Se supone que estas proteínas son en particular caseína.

[0012] Los glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos usados en la presente invención se pueden obtener al homogenizar el componente de grasa que comprende lipídico vegetal en presencia de fosfolípidos.

Descripción detallada

[0013] La presente invención se define en las reivindicaciones anexas.

[0014] En el contexto de esta invención, la composición nutricional que comprende proteína y carbohidrato digerible y que comprende grasa en forma de glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos se refiere también a la composición de programación.

[0015] Los efectos que se consiguen según la presente invención son con respecto al efecto obtenido con una 'fórmula de leche para neonatos estándar', es decir una fórmula que contiene glóbulos lipídicos de tamaño pequeño obtenidos después de la homogeneización de grasa con menos del 1.0 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total estando presente.

[0016] Los efectos obtenidos según la presente invención se observan después de la toma de nutrición que contiene grasa en una forma convencional o regular, por lo tanto una nutrición donde no se toma ninguna medida especial para llegar a glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos.

[0017] En una forma de realización, la dosis diaria de la composición de programación por administrar según la presente invención sigue los requisitos nutricionales usuales de un neonato que aumentan conforme aumenta la edad del neonato. Esto particularmente se prefiere ya que la composición de programación está destinada a ser una fórmula de leche para neonatos nutricionalmente completa. En vistas de esto, la dosis diaria de la composición de programación por administrar según la presente invención también puede ser al menos 150 ml, o al menos 200 ml, o al menos 300 ml, o al menos 450 ml, o al menos 500 ml. Aumentar también la dosis diaria a un nivel por encima del cual es usual para la edad de un neonato puede ser ventajoso al establecer la programación.

[0018] Por motivos de claridad, cabe destacar que los glóbulos lipídicos que comprenden un recubrimiento están formados de los lípidos vegetales y fosfolípidos. Así en una forma de realización, el lípido en las composiciones nutricionales en el método o uso según la presente invención está presente en forma de glóbulos lipídicos con un

núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos. Preferiblemente, esencialmente todo el lípido en las composiciones nutricionales en el método o uso según la presente invención está presente en forma de glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos.

[0019] Como se ha mencionado anteriormente, administrando la composición de programación resulta también en un menor nivel basal de triglicéridos plasmáticos y a un perfil de ácido graso mejorado de membranas celulares, en particular a una cantidad aumentada de ácidos grasos n3, preferiblemente LC-PUFA n3 y una proporción n6/n3 disminuida en membranas celulares, preferiblemente en eritrocitos.

[0020] Mejorar el perfil de ácido graso significa aumentar la cantidad de ácidos grasos n3, preferiblemente LC-PUFA n3 y/o disminuir la proporción n6/n3.

Componente lipídico

[0021] La presente invención usa lípido. El lípido proporciona preferiblemente de 30 a 60% de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente la presente composición comprende lípido que proporciona de 35 a 55% de las calorías totales, aún más preferiblemente la presente composición comprende lípido que proporciona de 40 a 50% de las calorías totales. Cuando en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende de 2.1 a 6.5 g de lípido por 100 ml, más preferiblemente 3.0 a 4.0 g por 100 ml. En base al peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende de 10 a 50 % en peso, más preferiblemente 12.5 a 40 % en peso de lípido, aún más preferiblemente de 19 a 30 % en peso de lípido.

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

[0023] El lípido de la presente invención comprende lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales permite ventajosamente un perfil de ácido graso óptimo, alto en ácidos grasos (poli)insaturados y/o más reminescente a grasa de leche humana. El uso de lípidos de leche de vaca solo u otros mamíferos domésticos, no proporciona un perfil de ácido graso óptimo. Este perfil de ácido graso menos óptimo, tal como una gran cantidad de ácidos grasos saturados, se conoce por resultar en una mayor obesidad. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza (aceite de linaza), aceite de semilla de colza (tal como aceite de colza, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espiño 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 grosella negra, aceite de echium, aceite de coco, aceite de palma y aceite de nuez de palma. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos uno, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza, aceite de canola, aceite de coco, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico. Lípidos vegetales disponibles comercialmente se ofrecen típicamente en la forma de una fase oleosa continua. Cuando en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende de 2.1 a 6.5 g de lípido vegetal por 100 ml, más preferiblemente 3.0 a 4.0 g por 100 ml. Basada en peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende de 10 a 50 % en peso, más preferiblemente 12.5 a 40 % en peso de lípido vegetal, aún más preferiblemente de 19 a 30 % en peso. Preferiblemente la composición comprende de 50 a 100 % en peso de lípidos vegetales basados en lípidos totales, más preferiblemente 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 son además especificados debajo.

Fosfolípidos

[0024] La presente invención usa fosfolípidos. Los fosfolípidos pertenecen al grupo de lípidos polares. Los lípidos polares son anfipáticos de naturaleza e incluyen glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y/o colesterol. La composición comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomielina). Los lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol. Según la presente invención, los fosfolípidos y opcionalmente otros lípidos polares están presentes como un recubrimiento del glóbulo lipídico. Por recubrimiento se entiende que la capa de superficie externa del glóbulo lipídico comprende fosfolípidos y opcionalmente otros lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se descubrió que la presencia de fosfolípidos y opcionalmente otros lípidos polares como un recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada en la vida temprana tiene un efecto de programación de manipulación de grasa en un neonato.

[0025] La presente composición comprende preferiblemente glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en carbón 1 y carbón 2 de la fracción de glicerol de la estructura y un grupo de fosfato cargado negativamente unido a carbón 3 del glicerol vía

un enlace estérico y opcionalmente un grupo de colina (en el caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo serínico (en caso de fosfatidilserina, PS), un grupo de etanolamina (en caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo de inositol (en caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo de glicerol (en caso de fosfatidilglicerol, PG) unido al grupo de fosfato. Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso. Preferiblemente, la presente composición contiene PC, PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC.

[0026] La presente composición comprende preferiblemente fosfosfingolípidos, más preferiblemente esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada al grupo de 1-hidroxilo de una ceramida y es el mayor fosfosfingolípidos en grasa láctea. Estos son clasificados como fosfolípido al igual que esfingolípidos, pero no se clasifican como un glicerofosfolípido ni como un glicosfingolípidos.

[0027] La presente composición comprende preferiblemente glicosfingolípidos. Los términos glicosfingolípidos como en la presente invención particularmente se refieren a glicolípidos con un aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina unido por un enlace O a un grupo de cabeza cargado tal como la estructura de etanolamina, serina o colina. El esqueleto también está unido por un enlace de amida a un grupo acilo graso. Los glicosfingolípidos son ceramidas con uno o más residuos de azúcar unidos en un enlace β -glucosídico 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.

[0028] Los esfingolípidos están en la presente invención definida como la suma de fosfosfingolípidos y glicosfingolípidos. Los fosfolípidos están en la presente invención definida como la suma de esfingomielina y glicerofosfolípidos. Preferiblemente, los fosfolípidos son derivados lipídicos de leche. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos: glicosfingolípidos es de 2:1 a 10:1, más preferiblemente 2:1 a 5:1.

[0029] La presente composición comprende fosfolípidos. Preferiblemente, la presente composición comprende de 1.0 a 20 % en peso fosfolípidos basados en lípido total, más preferiblemente 1.0 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 10 % en peso aún más preferiblemente de 3 a 8 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total. Preferiblemente, la presente composición comprende de 0.1 a 10 % en peso de glicosfingolípidos basados en lípido total, más preferiblemente 0.5 a 5 % en peso, aún más preferiblemente de 2 a 4 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende de 1.1 a 10 % en peso (glicosfingolípidos más fosfolípidos) en base al lípido total.

[0030] La presente composición comprende preferiblemente colesterol. La presente composición comprende preferiblemente al menos 0.005 % en peso de colesterol basado en lípido total, 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 basado en lípido total, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 1 % en peso de lípido total.

[0031] Preferiblemente, la presente composición comprende de 1.0 a 25 % en peso de lípidos polares basados en lípido total, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicosfingolípidos y colesterol, más preferiblemente 1.5 a 12 % en peso, más preferiblemente 1.0 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 basados en lípido total, donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicosfingolípidos y colesterol.

[0032] Las fuentes preferidas para proporcionar los fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o colesterol son lípidos de huevos, grasa láctea, grasa de suero de leche y grasa de suero de mantequilla (tal como grasa de suero beta). Una fuente preferida para fosfolípidos, PC particularmente, es lecitina de soja y/o lecitina de girasol. La presente composición comprende preferiblemente fosfolípidos derivados de leche. Preferiblemente, la presente composición comprende fosfolípidos y glicosfingolípidos derivados de leche. Preferiblemente, también el colesterol se obtiene de leche. Preferiblemente, los lípidos polares son derivados de leche. Los lípidos polares derivados de leche incluyen los lípidos polares aislados de lípido de leche, lípido de crema, lípido de suero de mantequilla (lípido de suero beta), lípido de suero de leche, lípido de queso y/o lípido de suero de leche. El lípido de suero de leche típicamente se obtiene durante la producción de suero de leche. El lípido de suero de mantequilla o lípido de suero beta típicamente se obtiene durante la producción de grasa láctea anhidra de mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o colesterol se obtienen de crema de leche. La composición comprende preferiblemente fosfolípidos, glicosfingolípidos y/o colesterol de leche de vacas, yeguas, oveja, cabras, búfalas, équidos y camellas. Además, se prefiere usar un extracto lipídico aislado de leche de la vaca. El uso lipídicos polares de grasa láctea comprende ventajosamente los lípidos polares de membranas del glóbulo de grasa láctea, que son más reminiscentes a la situación en leche humana. Los lípidos polares derivados de leche de grasa reducen ventajosamente la masa grasa a una extensión mayor de los polares lípidos de otras fuentes. Los lípidos polares se sitúan en la superficie del glóbulo lipídico, es decir como un recubrimiento o capa externa. Una forma adecuada de determinar si los lípidos polares se sitúan en la superficie de los glóbulos lipídicos es microscopía de escaneo confocal láser usando sondas fluorescentes anexina V Alexa Fluor 488 (sondas moleculares In Vitrogen) para el etiquetado de fosfolípidos y Nile Red (Sigma-Aldrich) para etiquetado de triglicéridos. Después del etiquetado a las muestras de leche se añade

adecuadamente el medio de montaje Vectrahiel (Vector laboratories inc., Burliname USA) para reducir el movimiento de partícula y fotoblanqueo. Se pueden realizar observaciones adecuadas utilizando un microscopio de escaneo láser Zeiss con longitudes de onda de excitación de 488/543/633 nm y filtros de emisión ajustados en el paso de banda 505-530 y paso de banda 560-615. 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, mientras al mismo tiempo proporciona un perfil de ácido graso óptimo derivado de aceites vegetales. Las fuentes disponibles comercialmente adecuadas para lípidos polares de leche son el polvo BAEF, SM2, SM3 y SM4 de Corman, Salibra de Glanbia y LacProdan MFGM-10 o PL20 de Aria. Preferiblemente, la fuente de lípidos polares de leche comprende al menos un 4 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total, más preferiblemente de un 7 a 75 % en peso, más preferiblemente de un 20 a 70 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total. Preferiblemente, la proporción en peso de fosfolípidos a proteína está por encima de 0.10, más preferiblemente por encima de 0.20, aún más preferiblemente por encima de 0.3. Preferiblemente, al menos un 25 % en peso, más preferiblemente al menos un 40 % en peso, más preferiblemente al menos un 75 % en peso de los lípidos polares se deriva de lípidos polares de leche.

Composición de ácido graso

[0033] Aquí 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 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.

[0034] Preferiblemente, LA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables. Por lo tanto, la composición comprende preferiblemente menos del 15 % en peso de LA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente entre un 5 y 14.5 % en peso, más preferiblemente entre un 6 y 10 % en peso. Preferiblemente la composición comprende sobre un 5 % en peso de LA basado en ácidos grasos. Preferiblemente, ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables del neonato. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente al menos 1.0 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales. Preferiblemente, la composición comprende al menos 1.5 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos un 2.0 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende menos del 10 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 5.0 % en peso basado en ácidos grasos totales. La proporción en peso LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir la obesidad, mientras al mismo tiempo asegura un crecimiento y desarrollo normales. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 15, más preferiblemente entre 2 y 7, más preferiblemente entre 4 y 7, más preferiblemente entre 3 y 6, aún más preferiblemente entre 4 y 5.5, aún más preferiblemente entre 4 y 5.

[0035] Preferiblemente la presente composición comprende LC-PUFA n-3. 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 un crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de LC-PUFA n-3 en la presente composición, preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido de ácido graso total, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos un 0.2 % en peso, preferiblemente al menos un 0.5 % en peso, más preferiblemente al menos 0.75 % en peso, LC-PUFA n-3 del contenido de ácido graso total. En fórmulas infantiles LC-PUFA n3 se añaden preferiblemente, ya que la bioconversión de ALA a LC-PUFA n3 es menos eficiente en neonatos.

[0036] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente ácido araquidónico (AA) y LA como su precursor, contraactúa el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de AA. El contenido 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, aún más preferiblemente no excede el 0.5 % en peso, basado en ácidos grasos totales. Ya que AA es importante en neonatos para unas membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de tejidos neurológicos, la cantidad de LC-PUFA n-6 es preferiblemente al menos 0.02 % en peso más preferiblemente al menos 0.05 % en peso, más preferiblemente al menos 0.1 % en peso basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 0.2 % en peso. La presencia de AA es ventajosa en una composición baja en LA ya que remedia la deficiencia de LA. La presencia de cantidades preferiblemente bajas, de AA es beneficiosa en nutrición para ser administrada a neonatos por debajo de la edad de 6 meses, ya que para estos neonatos las fórmulas infantiles son generalmente la única fuente de nutrición.

[0037] Preferiblemente, además del lípido vegetal, está presente un lípido seleccionado de aceite de pescado (preferiblemente aceite de atún) y aceite de célula única (tal como, aceite algal, microbiano y aceite fúngico). Estas fuentes de aceite son adecuadas como fuentes LC-PUFA. Preferiblemente, como una fuente de LC-PUFA n-3 se usa un aceite de célula única, que incluye aceite de algal y aceite microbiano, ya que estas fuentes de aceite tienen una proporción EPA/DHA baja. Más preferiblemente, el aceite de pescado (aún más preferiblemente aceite de atún) se usa como una fuente de LC-PUFA n-3, ya que estos tienen una concentración EPA más alta que es ventajosa, ya que EPA es precursor de eicosanoides. Así, en una forma de realización, la presente composición comprende además al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite marino, aceite de algal, aceite fúngico y aceite microbiano.

Proceso para la obtención de fosfolípido de glóbulos lipídicos recubiertos

[0038] La presente invención usa glóbulos lipídicos. El tamaño de glóbulo lipídico se puede manipular ajustando pasos de proceso por los que se fabrica la presente composición. Una vía adecuada y preferida para obtener glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos es aumentar la cantidad de fosfolípidos en comparación con cantidades típicamente presentes en la fórmula infantil y para tener estos fosfolípidos presentes durante el proceso de homogeneización, donde se homogeneiza la mezcla de fase acuosa y fase oleosa. Cantidades típicas de fosfolípidos/lípidos polares en la fórmula infantil son aproximadamente 0.15 % en peso/0.2 % en peso basados en grasa total. La cantidad de fosfolípidos se aumenta a 1.0 a 20 % en peso basado en grasa total. En la fórmula de leche para neonatos estándar, la fracción lipídica (normalmente comprende grasa vegetal, una pequeña cantidad de fosfolípidos y vitaminas solubles en grasa) se mezcla en la fracción acuosa (que comprende normalmente agua, leche desnatada, suero de leche, carbohidratos digeribles tales como lactosa, vitaminas hidrosolubles y minerales, y opcionalmente carbohidratos no digeribles) por homogeneización. Si no se produjera ninguna homogeneización, la parte lipídica se batiría rápidamente, es decir se separaría de la parte acuosa y se acumularía en la parte superior. La homogeneización es el proceso de dispersar la fase de grasa en tamaños menores de modo que ya no separe rápidamente de la fase acuosa pero se mantenga en una emulsión estable. Esto se lleva a cabo forzando la leche a alta presión a través de orificios pequeños.

[0039] El proceso comprende los pasos siguientes:

1 Mezclar constituyentes

[0040] Los constituyentes de la composición se mezclan, por ejemplo preferiblemente se unen. Básicamente una fase lipídica, que comprende los lípidos vegetales y una fase acuosa se agregan juntas. Los constituyentes comprenden además lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos. Los constituyentes de la fase acuosa pueden comprender agua, leche desnatada (en polvo), suero de leche (en polvo), leche baja en grasa, lactosa, vitaminas hidrosolubles y minerales. Preferiblemente, la fase acuosa comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la fase acuosa se fija en un pH entre 6.0 y 8.0, más preferiblemente pH 6.5 a 7.5. Preferiblemente, los lípidos polares, en particular, los fosfolípidos son derivados de leche. Ventajosamente, teniendo lípidos polares presentes en la mezcla acuosa antes de la homogeneización resulta en un recubrimiento eficiente de los glóbulos lipídicos, que consiste esencialmente en triglicéridos, con un recubrimiento de fosfolípidos.

[0041] Preferiblemente, la fase lipídica comprende de 50 a 100 % en peso de lípidos vegetales basados en peso total de la fase lipídica. En vez de en la fase acuosa, los fosfolípidos, más preferiblemente los fosfolípidos, también pueden estar presentes en la fase lipídica o en ambas fases. Alternativamente, los fosfolípidos se pueden añadir por separado a una fase acuosa y lipídica. La proporción en peso de fosfolípido a lípido total es de 1.0 a 20 % en peso, más preferiblemente de 1.0 a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 3 a 8 % en peso. Preferiblemente, la proporción en peso de lípidos polares que suman el lípido total es 1.0 a 25 % en peso, más preferiblemente de 1.2 a 12 % en peso

[0042] La fase acuosa y lipídica se calientan preferiblemente antes de añadirlas juntas, preferiblemente a una temperatura de 40 °C a 80 °C, más preferiblemente 55 °C a 70 °C, aún más preferiblemente 55 °C a 60 °C. La mezcla se mantiene también a esta temperatura y se mezcla. Una vía adecuada para la mezcla es utilizar un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30 - 60 s en 5000 - 10000 r.p.m. Posteriormente, el agua desmineralizada se puede añadir a esta mezcla, para obtener el % de materia seca deseada. Un % deseado de materia seca es ejemplo un 15%. Alternativamente, la fase lipídica se inyecta a la fase acuosa inmediatamente antes de la homogeneización.

[0043] Los minerales, vitaminas y gomas estabilizantes se pueden añadir en varios puntos en el 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 presente en este paso y se añade a la composición después de la homogeneización de la fracción de grasa en la fracción acuosa (que comprende compuestos tales como suero de leche, proteína de suero de leche, lactosa).

2 Pasteurización

[0044] Preferiblemente, la mezcla luego es pasteurizada. La pasteurización implica un paso de calentamiento rápido bajo condiciones controladas a la 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 microorganismos. Varios métodos de pasteurización se conocen y son realizables comercialmente. Alternativamente este paso puede también ser realizado antes de la mezcla como en el paso 1 y/o ser sustituido por el paso de calentamiento a 60 °C en el paso 1.

3 Homogeneización

[0045] Posteriormente, se homogeneiza la mezcla opcionalmente pasteurizada que comprende lípidos vegetales, fosfolípidos y una fase acuosa. La homogeneización es un proceso que aumenta la uniformidad de emulsión y estabilidad reduciendo el tamaño de los glóbulos lipídicos en la fórmula. Este paso de proceso se puede realizar con una variedad de equipo de mezcla, que aplica una alta cizalladura al producto. Este tipo de mezcla divide los glóbulos lipídicos en glóbulos menores. La mezcla obtenida se homogeneiza preferiblemente en dos pasos, por ejemplo de 250 a 50 bares, respectivamente, así una presión total de 300 bares para obtener glóbulos lipídicos pequeños y estables.

[0046] En el caso de que se prefiera que el tamaño de los glóbulos lipídicos sea mayor, los pasos de homogeneización se realizan bajo presiones muy inferiores. Por ejemplo 60° C de 5 a 100, preferiblemente 30-100, bares y 5 a 50 bares respectivamente, con una presión total de 35 a 150 bares. Alternativamente, la mezcla obtenida se homogeneiza preferiblemente en dos pasos con una temperatura inferior, entre 15 y 40 °C, preferiblemente aproximadamente 20° C a entre 5 a 50 y 5 a 50 bares respectivamente, con una presión total de 5 a 100 bares. Esta es notablemente inferior que presiones estándar, que son típicamente 250 a 50 bares, respectivamente, así a una presión total de 300 bares. La presión que se va a aplicar dependerá del homogenizador específico usado. Una forma 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 vía adecuada es usar una presión de 5 bares en el primer paso y 20 bares en el segundo paso en un homogenizador Niro Suavi NS 2006 H a una temperatura de 20 °C. Posteriormente, se puede añadir opcionalmente otros constituyentes que no sean lípido.

4 Esterilización

[0047] Posteriormente, la emulsión obtenida en el paso 3 es preferiblemente esterilizada. Preferiblemente, la esterilización tiene lugar en línea a temperatura ultra elevada (UHT) y/o en contenedores apropiados para obtener una fórmula en forma de un líquido estéril. Una forma adecuada para tratamiento UHT es un tratamiento con 120- 130 °C durante al menos 20 s. Alternativamente, este paso de esterilización 4 se realiza antes del paso de homogeneización 3.

[0048] Preferiblemente, la composición obtenida por el proceso anterior se seca por atomización posteriormente. Alternativamente, la emulsión obtenida en el paso 3 se concentra por evaporación, posteriormente esterilizado a una temperatura ultra elevada y posteriormente se seca por atomización para proporcionar un polvo secado por atomización que se rellena en contenedores apropiados.

[0049] La diferencia en el recubrimiento de los glóbulos lipídicos puede además estar derivada del potencial zeta. El potencial zeta (potencial Z) mide la diferencia en milivoltios (mV) en el potencial de electrocinética entre la capa firmemente unida alrededor de la superficie y la zona distante de electroneutralidad y es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas en una dispersión. Su valor está relacionado también con la estabilidad de dispersiones coloidales. Un potencial zeta absolutamente alto conferirá estabilidad, es decir, la solución o dispersión resistirá la agregación.

Tamaño de glóbulo lipídico

[0050] Según la presente invención, el lípido está presente en la composición en forma de glóbulos lipídicos, emulsionado en la fase acuosa. Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y un recubrimiento. El núcleo comprende grasa vegetal y comprende preferiblemente al menos un 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente consiste esencialmente en triglicéridos. El recubrimiento comprende fosfolípidos y opcionalmente otros lípidos polares. No todos los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición tienen que estar necesariamente comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una mayor parte lo está. Preferiblemente, más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, aún más preferiblemente más del 85 % en peso, más preferiblemente más del 95 % en peso de los fosfolípidos y/o lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos. No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición tienen que estar comprendidos necesariamente en el núcleo de glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una mayor 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, más preferiblemente más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de glóbulos lipídicos.

[0051] En una forma de realización, los glóbulos lipídicos de la presente invención tienen preferiblemente

1. un diámetro de modo ponderado por volumen por debajo de 1.0 μm y preferiblemente en el rango de 0.2-0.7 μm , más preferiblemente en el rango de 0.3-0.6 μm y
2. una distribución de tamaño de manera que menos del 45 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12 μm , preferiblemente una distribución de tamaño donde más del 55 % en volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2 μm , más preferiblemente una distribución de tamaño de manera que menos del 35 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12 μm , aún más preferiblemente una distribución de tamaño donde más del 65 % en volumen de los glóbulos lipídicos tiene un diámetro inferior a 2 μm .

[0052] En una forma de realización, se pueden utilizar ventajosamente glóbulos lipídicos que son mayores de tamaño. Así en otra forma de realización, los glóbulos lipídicos de la presente invención tienen preferiblemente

1. un diámetro modal ponderado en 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 , más preferiblemente entre 4.0 μm y 8.0 μm y/o
2. una distribución de tamaño de manera que al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos 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 12 μm . Más preferiblemente, al menos el 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 el 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 .

[0053] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en volumen lipídico total. El diámetro de modo se refiere al diámetro que es el más presente basado en volumen lipídico total o el valor máximo en una representación gráfica, con X como el diámetro e Y como el volumen (%).

[0054] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se puede determinar utilizando adecuadamente un analizador de tamaño de partícula tal como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, UK), por ejemplo por el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

Componente de carbohidrato digerible

[0055] La invención usa carbohidrato digerible. El carbohidrato digerible proporciona preferiblemente 30 a 80% de las calorías totales de la composición. Preferiblemente el carbohidrato digerible proporciona 40 a 60% de las calorías totales. Cuando en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende de 3.0 a 30 g de carbohidrato digerible por 100 ml, más preferiblemente 6.0 a 20, aún más preferiblemente de 7.0 a 10.0 g por 100 ml. Basada en peso en seco la presente composición preferiblemente comprende de 20 a 80 % en peso, más preferiblemente 40 a 65 % en peso de carbohidratos digeribles.

[0056] Las fuentes de carbohidrato digerible preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el carbohidrato digerible principal presente en leche humana. La presente composición comprende preferiblemente lactosa. La presente composición comprende preferiblemente 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, más preferiblemente al menos 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Basada en peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos un 40 % en peso.

Oligosacáridos no digeribles

[0057] Preferiblemente según la presente invención, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (DP) entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60.

[0058] El oligosacárido no digerible se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en 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, mannano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico. Preferiblemente la composición comprende goma arábica en combinación con un oligosacárido no digerible.

[0059] Preferiblemente la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galacto-oligosacáridos, más preferiblemente

transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Preferiblemente, la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un DP de 2-10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2-60. El galacto-oligosacárido está preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en transgalacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilado. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método comprende la administración de transgalacto-oligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; donde n es un número entero entre 1 y 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n es seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). Los transgalacto-oligosacáridos (TOS) por ejemplo son vendidos bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). Preferiblemente, los sacáridos de los transgalacto-oligosacáridos están unidos con un enlace β.

[0060] Un fructo-oligosacárido es un oligosacárido no digerible que comprende una cadena de unidades de fructosa unidas con un enlace β con un DP o DP medio de 2 a 250, más preferiblemente 10 a 100. El fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifrutano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones también está ya disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti).

[0061] Los oligosacáridos de ácido urónico se obtienen preferiblemente de la degradación de pectina. Los oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente oligosacáridos de ácido galacturónico. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente un producto de degradación de pectina con un DP entre 2 y 100. Preferiblemente, el producto de degradación de pectina se obtiene a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica. Preferiblemente, la composición comprende transgalacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un producto de degradación de pectina.

[0062] Proporción en peso de transgalacto-oligosacárido: fructo-oligosacárido: producto de degradación de pectina es preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 3), más preferiblemente (12 a 7): 1: (1 a 2).

[0063] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente 150 mg a 1.50 g, aún más preferiblemente 300 mg a 1 g por 100 ml. Basada en peso en seco, la composición comprende preferiblemente 0.25 % en peso a 20 % en peso, más preferiblemente 0.5 % en peso a 10 % en peso, aún más preferiblemente 1.5 % en peso a 7.5 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz en efecto en BMC y/o BMD, mientras que una cantidad demasiado alta dará lugar a efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

Componente de proteína

[0064] La presente invención usa proteínas. El componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 15% de las calorías totales. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente de proteína que proporciona 6 a 12% de las calorías totales. Más preferiblemente, la proteína está presente en la composición por debajo del 9% basado en calorías, más preferiblemente la composición comprende entre 7.2 y 8.0% de proteína basada en calorías totales, aún más preferiblemente entre 7.3 y 7.7% basado en calorías totales. Una concentración de proteína baja asegura ventajosamente una respuesta de insulina inferior, previniendo así la proliferación de adipocitos en neonatos. La leche humana comprende una cantidad inferior de proteína basada en calorías totales que la leche de vaca. La concentración de proteína en una composición nutricional se determina por la suma de proteína, péptidos y aminoácidos libres. Basada en peso en seco, la composición comprende preferiblemente menos del 12 % en peso de proteína, más preferiblemente entre 9.6 a 12 % en peso, aún más preferiblemente de 10 a 11 % en peso. Basada en un producto líquido listo para beber, la composición comprende preferiblemente menos del 1.5 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente entre 1.2 y 1.5 g, aún más preferiblemente entre 1.25 y 1.35 g.

[0065] La fuente de proteína debería ser seleccionada de manera que los requisitos mínimos para contenido de aminoácidos esenciales se consiguen y el crecimiento satisfactorio está asegurado. Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteína basadas en proteínas de leche de vaca tal como suero de leche, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja, patata o guisante. En el caso de que se usen proteínas de suero de leche, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero de leche ácido o suero de leche dulce, aislado de proteína de suero o mezclas derivadas y pueden incluir α-lactalbúmina y β-lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteínas se basa en suero de leche ácido o suero de leche dulce donde caseino-glico-macropéptido (CGMP) ha sido eliminado. La eliminación de CGMP de proteína de suero de leche dulce reduce ventajosamente el contenido de treonina de la proteína de suero de leche dulce. Un contenido de treonina reducido se consigue también ventajosamente usando suero de leche ácido. Opcionalmente, la fuente de proteínas se puede suplementar con aminoácidos libres, tales como metionina, histidina, tirosina, arginina y/o triptófano para mejorar el perfil de aminoácido. Preferiblemente, la proteína de suero de leche enriquecido de α-lactalbúmina se usa para optimizar el perfil de aminoácido. El uso de fuentes de proteína con un perfil de aminoácido optimizado más cercano a aquel de la leche materna permite que todos los aminoácidos esenciales estén provistos de una concentración de proteína reducida, por debajo de 9 % basado en calorías, preferiblemente entre 7.2 y 8.0% basado en calorías y además asegurar un crecimiento satisfactorio. Si el suero de leche dulce donde CGMP ha

sido eliminado se usa como la fuente de proteínas, este se suplementa preferiblemente por arginina libre en una cantidad de 0.1 a 3 % en peso y/o histidina libre en una cantidad de 0.1 a 1.5 % en peso basado en proteína total.

- 5 [0066] La caseína se presenta ventajosamente. Preferiblemente, la composición comprende al menos 3 % en peso basado en peso en seco de caseína. Preferiblemente la caseína es intacta y/o no hidrolizada.

Composición nutricional

- 10 [0067] La presente composición es preferiblemente especialmente adecuada para proporcionar los requisitos nutricionales diarios a un humano con una edad por debajo de 36 meses, particularmente un neonato con la edad por debajo de 24 meses, aún más preferiblemente un neonato con la edad por debajo de 18 meses, más preferiblemente por debajo de 12 meses de edad. Por lo tanto, la composición nutricional es para la alimentación o se usa para la alimentación de un sujeto humano, en particular un infante. La presente composición comprende
- 15 un lípido y una proteína, y un componente de carbohidrato digerible donde el componente lipídico proporciona preferiblemente 30 a 60 % de calorías totales, el componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 20%, más preferiblemente 5 a 15 % en peso, de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona preferiblemente 25 a 75% de las calorías totales. Preferiblemente, la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona de 35 a 50% de las calorías totales, un componente de
- 20 proteína proporciona de 6 a 12% de las calorías totales y un componente de carbohidrato digerible proporciona de 40 a 60% de las calorías totales. La cantidad de calorías totales se determina por la suma de calorías derivadas de proteína, lípidos y carbohidratos digeribles.

- 25 [0068] La presente composición no es leche materna humana. La presente composición comprende lípidos vegetales. Las composiciones de la invención comprenden preferiblemente otras fracciones, tales como vitaminas, minerales según directivas internacionales para fórmulas infantiles.

- [0069] Para cumplir con los requisitos calóricos del neonato, la composición preferiblemente comprende de 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, aún más preferiblemente de 60 a 75 kcal/100 ml de líquido. Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre consumo de agua y calorías. La osmolaridad de la presente composición es preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l.
- 30

- [0070] Preferiblemente, la composición está en una forma líquida, con una viscosidad por debajo de 35 mPa.s, más preferiblemente por debajo de 6 mPa.s como se mide en un viscosímetro Brookfield con 20°C a una velocidad de cizalladura de 100 s⁻¹. El volumen preferido administrado a diario está en el rango de aproximadamente 80 a 2500 ml, preferiblemente aproximadamente 150 a 2500 ml, preferiblemente aproximadamente 200 a 2000 ml, preferiblemente aproximadamente 300 a 2000 ml, preferiblemente aproximadamente 450 a 1000 ml, preferiblemente aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 ml al día.
- 35

Neonato

- [0071] El presente método ventajosamente se aplica a un humano de 0-36 meses, más preferiblemente a un humano de 0-18 meses, más preferiblemente a un humano de 0-12 meses, aún más preferiblemente a un humano de 0-6 meses. Cuanto más joven sea el neonato, mayor influencia en la "programación".
- 45

- [0072] Preferiblemente el método va a ser usado en neonatos que tienen una gestión de grasa desequilibrada tal como neonatos que nacen prematuramente o que son pequeños para la edad de gestación pero también para neonatos que son grandes para la edad de gestación, ya que estos neonatos tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y/o demasiada masa grasa más tarde en su vida. Preferiblemente, el método va a ser usado en neonatos nacidos de madres que padecen de obesidad y/o diabetes. Tales neonatos tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y/o demasiado masa grasa más tarde en su vida.
- 50

- [0073] En este documento y en sus reivindicaciones, los verbos "comprende" y "contiene", y sus conjugaciones se usan en un sentido no limitativo para significar que esos aspectos después de la palabra están incluidos, pero los artículos no específicamente mencionados no están excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "uno" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "uno" o "una" significa así normalmente "al menos uno".
- 55

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de fórmulas de leche experimentales para neonatos

- 65 [0074] Una fase acuosa fue preparada por disolución desmineralizada de polvo de suero de leche, lactosa, concentrado de proteína de suero de leche, leche desnatada en polvo, galacto-oligosacáridos, minerales y

premezcla vitamínica en agua desmineralizada a un contenido de peso en seco de 22.5 g/100g y calentando la fase acuosa a 65 °C. Para fórmulas de leche infantiles (IMF) 3 una leche en polvo de mantequilla enriquecida con fosfolípidos derivados de leche SM2 (Corman; Beldium) fue añadida también a la fase acuosa.

[0075] Una mezcla de aceite fue preparada utilizando por encima del 98 % en peso de aceites vegetales, vitaminas solubles en aceite y antioxidantes. La fase acuosa y la mezcla de aceite se calentaron a 65°C antes de la mezcla. La mezcla de aceite fue añadida a la fase acuosa y mezclada con un Ultra-Turrax T50 durante aproximadamente 30-60s a 5000-1000 r.p.m. El peso en seco de esta mezcla fue aproximadamente 26%. El producto fue tratado a UHT durante 30 s a 125 °C y posteriormente enfriado a 20 °C.

[0076] Para la IMF, los pasos de homogeneización 1 a 2 se realizaron con una presión de 200 y 50 bares, respectivamente en un homogenizador Niro Suavi NS 2006 H. Para la IMF 2 y 3 la presión de homogeneización fue 50 y 0 bares, respectivamente. Todos los productos fueron secados a polvo mediante secado por atomización. La inulina de cadena larga fue mezclada en seco en el polvo para todos los productos. Para la IMF 2 SM2 se mezcló en seco en el polvo a la misma concentración final que en la IMF 3.

[0077] Para la IMF 1 no había presente ningún fosfolípido añadido. La cantidad de glicerofosfolípidos vegetales (derivados de soja) fue 0.12 % en peso basado en grasa total para la IMF 1. La IMF 2 y 3 comprendía un 5.7 % en peso de fosfolípidos basados en grasa total, de los cuales aproximadamente un 98 % derivados de la leche en polvo de mantequilla y aproximadamente un 2 % ya presente en la IMF estándar, derivada de aceites vegetales. El polvo SM2 comprende aproximadamente un 76 % de glicerofosfolípidos, basados en fosfolípidos totales y comprende además aproximadamente un 24 % en peso de esfingomielina basada en fosfolípidos totales.

[0078] Para la IMF 2, los polvos SM2 que comprenden los fosfolípidos se mezclaron después del paso de homogeneización, esterilización y pulverización en seco para evitar el recubrimiento de los glóbulos lipídicos con fosfolípidos. En la IMF 1 e IMF 2, los glóbulos lipídicos están recubiertos principalmente con proteína (especialmente caseína). Para la IMF 3, el polvo SM2 estaba presente en la fase acuosa durante el paso de homogeneización, dando como resultado un recubrimiento de los glóbulos lipídicos con los fosfolípidos.

[0079] El tamaño de los glóbulos lipídicos fue medido con un Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern UK) y se muestra en la tabla 3.

[0080] Las IMF obtenidas son muy similares en la composición de macronutriente (ver tabla 1) y perfil de ácido graso (ver tabla 2), pero difieren en la arquitectura de glóbulo lipídico, es decir tamaño y revestimiento (ver tabla 3).

Tabla 1: composición de la IMF por 100 g de polvo

	IMF 1, IMF de control	IMF 2 y 3
KJ	2008	2023
Lípido (g) fosfolípidos (% en peso de lípido)	25,1 0,12	25,3 5,7
Carbohidratos digeribles (g)	53,4	53,8
Fibra (g)	5,7	5,7
Proteína (g)	10,3	10,3

Tabla 2: composición de ácido graso de la IMF experimental, porcentaje basado en ácidos grasos totales

	IMF 1, IMF de control	IMF 2 y 3
C12:0	10,9	10,3
C14:0	4,9	5,0
C16:0	18,2	18,7
C18:0	3,3	3,9
C18:1 N-9	39,5	39,0
C18:2 N-6 (LA)	15,2	14,7
C18:3 N-3 (Ala)	2,8	2,7
Otros	5,2	5,7
n-6	15,2	14,8
n-3	2,84	2,7
n-6/n-3	5,4	5,5
LA/ALA	5,	5,5
SFA	41,6	42,5
MFA	40,4	40,0
PUFA	18,0	17,5

Tabla 3: características del glóbulo lipídico de diferentes leches (reconstituido de polvo)

IMF	Recubrimiento con fosfolípidos	Diámetro de modo en volumen μm	% en volumen con un diámetro entre 2 y 12 μm
1, IMF estándar	-	0,96	2,5
2, IMF experimental (fosfolípidos libres)	-	0,83	2,2
3, IMF experimental de la presente invención (glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos)	+	1,55	21,2

Ejemplo 2: efecto de programación de recubrimiento de glóbulo lipídico en los niveles lipídico postprandial en el plasma y composición de ácido graso de membranas de glóbulos rojos

5 [0081] Se seleccionaron descendientes de nidos C57/BL6 a 4 crías macho y 2 hembra. En el día 15, un grupo de 42 crías se separó de las madres y ayunaron durante 2 h. Un grupo de crías de formación ($n=7$) fue sacrificado y se obtuvieron muestras de sangre e hígado: el grupo $t=0$. Después de 2 h de ayunas, en crías macho $t=0$ ($n=35$) se les proporcionó una alimentación forzada de aceite de soja caliente (0.25 ml/cría). Las crías fueron sacrificadas en $t=1,2,3,5$ y 8 h después de la alimentación forzada ($n=7$ por punto temporal). De cada cría, se
10 obtuvieron el peso corporal y una muestra de sangre, muestras de hígado y goteos fecales (húmedos).

[0082] A las crías restantes se les asignaron 3 dietas experimentales diferentes hasta el día 28. Las crías permanecieron en los nidos con sus madres hasta el día 21 cuando se les separó de la madre.

15 [0083] Las dietas experimentales que fueron usadas para el destete fueron:
1) dieta de control basada en la IMF. Esta dieta comprendía 282 g de la IMF estándar por kg, la IMF 1 del ejemplo 1, es decir glóbulos lipídicos pequeños sin recubrimiento de fosfolípidos. La dieta fue complementada a AIN-93G añadiendo proteína, carbohidratos, fibra y vitaminas/minerales. Todos los lípidos presentes en la dieta (7 % en peso) fueron derivados de la IMF en polvo.
20 2) una dieta de control lipídico polar basada en la IMF. Esta dieta difirió de la dieta 1 en que esta comprendía 282 g IMF 2 del ejemplo 1, es decir fosfolípidos comprendidos, añadidos adicionalmente a la mezcla seca y glóbulos lipídicos pequeños sin recubrimiento de fosfolípidos. Todos los lípidos presentes en la dieta (7 % en peso) derivaron de la IMF en polvo.
3) una dieta basada en la IMF de la presente invención. Esta dieta difirió de la dieta 1 y 2 que comprende
25 282 g de IMF 3 de por ejemplo 1, es decir con glóbulos lipídicos recubiertos de fosfolípidos. Todos los lípidos presentes en la dieta (7 % en peso) fueron derivados de la IMF en polvo.

[0084] En el día 28 todas las crías estuvieron en ayunas durante 2 h. Un grupo de crías base ($n=7$) se sacrificaron y se obtuvieron muestras de sangre e hígado: el grupo $t=0$. En $t=0$ a las otras crías ($n=35$) se les proporcionó una alimentación forzada de aceite de soja caliente (0.25 ml/cría): el desafío de grasa. Las crías fueron sacrificadas a $t=1,2,3,5$ y 8 h después de la alimentación forzada ($n=7$ por punto temporal). De cada cría, se obtuvo el peso corporal y una muestra de sangre, muestras de hígado y goteos fecales frescos (húmedos).
30

[0085] De las muestras de sangre obtenidas en el día 15 y 28, los niveles de triglicérido fueron determinados colorimétricamente (Sigma kit). De las membranas de eritrocitos se determinó la composición de ácido graso.
35

Resultados:

[0086] Un buen crecimiento de los ratones fue observado con todas las 3 dietas. Los niveles de triglicérido de plasma finalmente se describen en la tabla 4. Esto se puede deducir de los niveles $t=0$ en el día 28 que en ayuno los niveles de triglicéridos en el plasma son beneficiosamente bajos en crías que han sido expuestas a la dieta experimental con la IMF 3 en las 2 semanas precedentes. También los niveles inferiores de triglicéridos en plasma a los que los valores vuelven después de 8 h después del desafío de grasa son indicativos de unos niveles basales inferiores de triglicéridos de plasma con la dieta 3. Estos valores son comparables a los valores observados en las crías con grasa de leche materna (día 15; $t=0$) y $t=8$.
40
45

[0087] De manera interesante, el curso de tiempo postprandial de triglicéridos de plasma después de haber consumido una carga de grasa estándar (el desafío de grasa) difiere en ratones que han sido expuestos a una dieta con IMF 3 en comparación con ratones que han sido expuestos a dietas con IMF 1 e IMF 2. Esta diferencia puede explicarse principalmente por la diferencia en la ubicación de los fosfolípidos (es decir, recubierto en torno al glóbulo lipídico), pero no por la composición de ácido graso o la composición o presencia de los fosfolípidos como tal. Los niveles postprandiales de triglicéridos de plasma en ratones que han sido expuestos a una dieta con IMF 3 fueron inferiores en la concentración máxima, la concentración máxima fue conseguida posteriormente finalmente y los triglicéridos de plasma fueron elevados durante un tiempo más prolongado. Sin embargo, la respuesta relativa, ajuste del $t=0$ valor en 0 %) es mayor con la IMF 3, que es indicativa de un uso diferencial de los triglicéridos, ya que el perfil de plasma resultante es la suma de aparición y desaparición. Este hallazgo no es indicativo de ningún nivel de valor máximo, sino de una introducción más gradual de la grasa en el cuerpo: esto es beneficioso ya que no es necesario depositar los triglicéridos de plasma en exceso en el tejido adiposo, pero
50
55

los triglicéridos se pueden usar inmediatamente para la producción de calor y energía (β -oxidación). De forma asumible, el nivel prolongado y más estable de triglicéridos de plasma de ratones expuestos a la IMF 3 se traducirá en los diferentes mensajes de señalización en el cuerpo con respecto a por ejemplo, estado de energía y metabolismo adiposo.

5

Tabla 4: nivel de triglicérido postprandial (n=4-7): medios (s.e.m.). n.d.=no determinado.

Tiempo (h)	Día 15	Dieta de IMF 1, día 28	Dieta de IMF 2, día 28	Dieta de IMF 3, día 28
0	0,36 (0,08)	0,61 (0,06)	0,54 (0,12)	0,35 (0,06)
1	0,18 (0,04)	1,07 (0,20)	1,09 (0,13)	0,82 (0,18)
2	0,42 (0,14)	0,84 (0,09)	0,54 (0,09)	0,97 (0,15)
3	0,24 (0,06)	0,44 (0,12)	0,58 (0,08)	0,95 (0,21)
5	n.d.	0,29 (0,08)	0,40 (0,11)	0,69 (0,16)
8	0,20 (0,04)	0,30 (0,06)	0,36 (0,13)	0,13 (0,01)

[0088] La respuesta después de la exposición con la dieta 3 de IMF es también indicativa de una biodisponibilidad más alta de ácidos grasos durante un periodo de tiempo más largo por ejemplo para incorporación en membranas. Es interesante ver después de 2 semanas de exposición a una dieta que comprende IMF 1, 2 o 3 que también la composición de ácido graso de los eritrocitos era diferente, ver tabla 5. Con la dieta de la IMF 3, los ácidos grasos n3 aumentaron y los ácidos grasos n6 disminuyeron, dando como resultado una proporción n6/n3 disminuida. El consumo de dieta de la IMF 2 tuvo un efecto intermedio. También la cantidad de cadena larga n3 FA aumentó con la dieta de la IMF 3 y 2 en comparación con la IMF 1.

10

15

[0089] Una proporción disminuida de ácidos grasos n6/n3 y una cantidad aumentada de ácidos grasos n3, especialmente ácidos grasos de cadena larga n3 es beneficiosa, ya que efectos positivos de PUFA n3 y proporción n6/n3 se han mostrado en presión sanguínea, obesidad inflamatoria, resistencia a la insulina, riesgo de derrame cerebral y estado inflamatorio.

20

[0090] Los cambios de perfil FA en membranas de eritrocito son indicativos de una biodisponibilidad alterada, mejorada de ácidos grasos n3 dependientes de la arquitectura en el lípido del lípido dietético (recubiertos con fosfolípidos), sin tener en cuenta la composición de ácido graso del lípido dietético y sin tener en cuenta la presencia de fosfolípidos como tal. Estas diferencias se asumen por ser el resultado de la diferencia en la respuesta postprandial a grasa dietética (en particular, un nivel más prolongado y estable de triglicéridos de plasma) debido a la diferencia en la arquitectura de los glóbulos lipídicos.

25

Tabla 5: perfil de ácido graso en membranas de eritrocito en crías de ratones después de dos semanas de exposición a diferentes dietas en la arquitectura lipídica; (n=4-7) medios (s.e.m.).

30

Tipo FA	Día 28		
	dieta IMF 1	dieta IMF 2	dieta IMF 3
n6	28,00 (0,35) ^a	26,36 (0,13) ^b	25,45 (0,20) ^c
n3	6,98 (0,17) ^a	7,45 (0,08) ^b	7,63 (0,09) ^b
n6/n3	4,02 (0,08) ^a	3,54 (0,04) ^b	3,34 (0,01) ^c
n6 LC	17,75 (0,42)	16,95 (0,54)	17,64 (0,23)
n3LC	6,69 (0,17) ^a	7,10 (0,09) ^b	7,33 (0,09) ^b
n6/n3 LC	2,65 (0,03) ^a	2,38 (0,06) ^b	2,41 (0,01) ^b
SFA	42,04 (0,54)	41,54 (0,69)	43,06 (0,23)
MUFA	19,56 (0,29)	21,45 (0,93)	20,07 (0,17)
PUFA	35,17 (0,48) ^a	33,98 (0,15) ^b	33,25 (0,29) ^b

a,b,c: superíndices con una letra diferente indican un valor diferente estadísticamente significativo.

Ejemplo 3: efecto de tamaño de glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos en la composición de ácido graso de membranas de los glóbulos rojos

35

[0091] Se seleccionaron descendientes de nidos de C57/BL6 en 4 crías macho y 2 hembra. En el día 15, a las crías se les asignaron 3 dietas experimentales diferentes hasta el día 42. Las crías permanecieron en los nidos con sus madres hasta el día 21 cuando se les separó de la madre.

40

[0092] Las dietas experimentales que se usaron para el destete fueron:

- 1) una dieta basada en la IMF de la presente invención. Los glóbulos lipídicos están recubiertos y tienen un diámetro de modo de 0.28 μ m (ponderado por volumen). (2 % entre 2-12 μ m)
- 2) una dieta basada en la IMF de la presente invención. Los glóbulos lipídicos están recubiertos y tienen un diámetro de modo de 6.77 μ m (ponderado por volumen). (60 % entre 2-12 μ m) La diferencia en tamaño de glóbulo lipídico se obtuvo por una diferencia en la presión de homogeneización como se describe en el

ejemplo 1. La fuente de fosfolípidos fue polvo SM2 de Corman que se usó en una concentración final de aproximadamente 1.4 % basado en lípido total. Para el resto, las dietas fueron similares como en el ejemplo 1 y 2.

- 5 [0093] En el día 42, se obtuvo de cada cría una muestra de sangre. De las muestras de sangre obtenidas en 42, de las membranas de eritrocitos se determinó la composición de ácido graso.

Resultados:

- 10 [0094] En el día 42, la composición de ácido graso de los eritrocitos fue diferente. Esto es indicativo de una biodisponibilidad más alta de ácidos grasos durante un periodo de tiempo más largo por ejemplo para la incorporación en membranas. Con la dieta 2, los ácidos grasos n3 además aumentaron, los ácidos grasos n6 además disminuyeron, dando como resultado una proporción n6/n3 adicional disminuida en comparación con la dieta 1. Se observaron efectos similares con la cadena larga n3 y ácidos grasos n6. Esto es indicativo de un
- 15 efecto mejorado adicional de glóbulos lipídicos recubiertos grandes en comparación con glóbulos lipídicos recubiertos menores.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional que comprende un componente de proteína, un componente de carbohidrato digerible y un componente lipídico, donde dicho componente lipídico comprende de 10 a 50 % en peso de lípidos vegetales basado en peso en seco de la composición nutricional y 1.0 a 20 % en peso de fosfolípidos basados en lípido total y donde dicho componente lipídico comprende glóbulos lipídicos con un núcleo que comprende dichos lípidos vegetales y un recubrimiento que comprende dichos fosfolípidos, para usar en el aumento de la cantidad de ácidos grasos n3 y/o disminuir la proporción n6/n3 en membranas celulares, en un neonato, administrando la composición nutricional con una dosis diaria de al menos 80 ml a dicho neonato.
- 10 2. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 1, donde el aumento de la cantidad de ácidos grasos n3 en membranas celulares comprende el aumento de la cantidad de LC-PUFA n3 en membranas celulares.
- 15 3. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 1 o 2, donde el aumento de la cantidad de ácidos grasos n3 en membranas celulares, el aumento de la cantidad de LC-PUFA n3 en membranas celulares y/o la disminución de la proporción n6/n3 en membranas celulares tiene lugar en eritrocitos.
- 20 4. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde la composición es para la alimentación de un sujeto humano con una edad entre 0 y 36 meses.
- 25 5. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, donde la composición nutricional comprende menos del 12 % en peso de proteína basado en el peso en seco de la composición y 20 a 80 % en peso de carbohidratos digeribles, basado en el peso en seco de la composición.
- 30 6. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde en la composición nutricional el lípido proporciona del 30 al 60 % de calorías totales, la proteína proporciona del 5 al 20% de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona del 25 al 75% de las calorías totales.
- 35 7. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 6 donde en la composición nutricional, el lípido proporciona del 35 al 50% de las calorías totales, la proteína proporciona del 6 al 12% de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona del 40 al 60% de las calorías totales.
8. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, donde los fosfolípidos son derivados de lípidos de leche.
9. Composición nutricional para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, donde los glóbulos lipídicos tienen un diámetro de modo ponderado por volumen por encima de 1.0 μm .