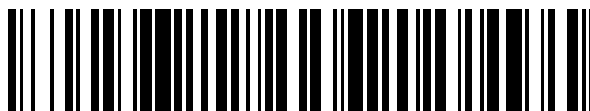


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 522**

51 Int. Cl.:

A23L 33/17 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016** **PCT/EP2016/074810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017** **WO17064304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016** **E 16781491 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019** **EP 3361885**

54 Título: **Fórmulas para lactantes con arquitectura lipídica especial para promover el crecimiento saludable**

30 Prioridad:

15.10.2015 EP 15190039

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

14.02.2020

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;
ACTON, DENNIS STANLEY y
SCHOEN, STEFANIE**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 742 522 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

Fórmulas para lactantes con arquitectura lipídica especial para promover el crecimiento saludable

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a la nutrición para lactantes, en particular fórmulas para lactantes, destinadas a ser utilizadas como única fuente de nutrición.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La leche humana es la referencia incuestionable en relación con la nutrición infantil. Sin embargo, en algunos casos, la lactancia materna es inadecuada o no tiene éxito por razones médicas o debido a la opción de no amamantar. Para tales situaciones se han desarrollado fórmulas para lactantes o de continuación. Las fórmulas comerciales para lactantes se usan comúnmente hoy en día para proporcionar una fuente de nutrición única o suplementaria en la vida temprana. Estas fórmulas comprenden una gama de nutrientes para satisfacer las necesidades nutricionales del lactante en crecimiento y, por lo general, incluyen grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes útiles para el óptimo crecimiento y desarrollo del lactante. Las fórmulas comerciales para lactantes están diseñadas para imitar, en la medida de lo posible, la composición y la función de la leche humana.

[0003] Desde hace mucho tiempo se ha apreciado que los lactantes amamantados tienen un patrón o una trayectoria de aumento de peso diferente en comparación con los lactantes alimentados con la fórmula. Después de la primera semana de vida, en la que los lactantes amamantados inicialmente tienden a perder más peso que los lactantes alimentados con la fórmula y tardan un poco más en recuperar el peso que tenían al nacer, los patrones de aumento de peso son similares entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula durante los primeros 4 meses de vida. Los lactantes amamantados tienden a tener un peso ligeramente mayor a los 3 meses de edad (Andres et al, 2013, J Pediatrics 163: 49-54.). Después de aproximadamente 4 meses de edad, la tasa de aumento de peso difiere notablemente entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula. La diferencia de peso promedio a los 12 meses se aproxima a 500-650 g (Dewey et al., 1993, Am J Clin Nutr 57: 140-145.). Numerosos estudios realizados en diversas regiones de todo el mundo han informado de que los lactantes amamantados tienen un aumento de peso más lento entre los 4 y 12 meses de vida tanto en los países desarrollados occidentales como en los países en desarrollo no occidentales. La ganancia de estatura tiende a diferir menos entre los lactantes amamantados y los alimentados con la fórmula y, como resultado, los lactantes amamantados son más delgados a los 12 meses de edad (Dewey et al., 1993). Por lo tanto, en la técnica se ha indicado que la curva de crecimiento de los lactantes alimentados con fórmulas comerciales para lactantes difiere de la curva de crecimiento de los lactantes amamantados. Normalmente, la fórmula para lactantes tiene un efecto acelerador del crecimiento en el primer año de vida, en particular a partir de los 4 meses de edad, lo que resulta en un mayor peso a los 12 meses de edad (Dewey et al., 1993; Dewey et al, 1992 Pediatrics 89:1035).

[0004] En la técnica anterior en el campo de las fórmulas para lactantes para mejorar la trayectoria de crecimiento con el fin de que sea más similar a la trayectoria de crecimiento de los lactantes amamantados, el acento se pone en la fórmula para lactantes con menos proteína y/o menor densidad calórica. WO 2008/071667 describe una composición nutricional para lactantes con riesgo de desarrollar obesidad más adelante en la vida que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos. El contenido de proteínas es inferior a 1.8 g/100 kcal y la densidad de energía es inferior a 650 kcal/litro. En WO 2010/070613 se describe que se observó un aumento de peso menor en la primera semana de vida cuando se usaba una fórmula con un contenido calórico muy bajo y un contenido de proteínas bajo en función del volumen. Koletzko et al, 2009, Am J Clin Nutr 89: 1836-1845 revelan que el uso de una fórmula para lactantes o de continuación isocalórico con un contenido de proteína de 1.77 y 2.1 g/100 kcal produjo un aumento de peso menor que en el grupo de lactantes que consumen una fórmula para lactantes o de continuación con una alta concentración de proteína de 2.9 y 4.4 g/100 kcal. A los 24 meses, la puntuación z de la relación peso-estatura de los lactantes en el grupo de fórmula de proteína más baja fue menor que la del grupo de proteína alta y no difirió de la del grupo de referencia amamantado. En WO 2015/078505 se observa un aumento de peso menor en el período de 3 a 6 meses cuando se administra un fórmula que comprende un contenido de proteína más bajo que en el control. WO 2015/091789 se centra en las mezclas de oligosacáridos que comprenden oligosacáridos N-acetilados, galactooligosacáridos y/u oligosacáridos sialilados que promueven una tasa de crecimiento que se aproxima a la tasa de crecimiento de un lactante alimentado con leche materna.

[0005] En WO 2013/153071 se muestra que la fórmula se prueba con ácido siálico, colesterol, esfingomielina y un contenido calórico y de proteína más bajos en comparación con la fórmula de control. No se vieron diferencias en el crecimiento hasta los 6 meses cuando se observaron las puntuaciones z ajustadas por edad, cuando se alimentaron con estas fórmulas y se compararon con los lactantes amamantados. En Timby et al, 2014, Am J Clin Nutr 99: 860-868 los datos de 12 meses de un estudio similar muestran que ambos grupos alimentados con fórmula presentan una velocidad de crecimiento significativamente más alta desde el punto de vista estadístico que el grupo de referencia amamantado para el peso y la estatura. En WO 2009/051502 se describe una fórmula

para lactantes rica en una fuente de gangliósidos para incrementar o mantener un crecimiento saludable. Se observó un aumento postnatal en el peso corporal en ratas que recibieron un gel enriquecido en gangliósidos.

[0006] Los lípidos de la leche humana tienen una estructura física distinta compuesta de grandes glóbulos lipídicos con un diámetro medio de aproximadamente 4 μm existente de un núcleo de triglicéridos recubierto por una triple capa de membranas, la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM). El diámetro de las gotitas de lípidos en la fórmula para lactantes estándar es de aproximadamente 0.3-0.5 μm debido a los procedimientos de procesamiento industrial para lograr productos finales estables y reproducibles, y no está rodeado por MFGM sino principalmente por proteínas como la caseína. Se han descrito fórmulas para lactantes con glóbulos lipídicos con una arquitectura más similar a los glóbulos lipídicos en la leche materna. WO 2015/065193 describe composiciones nutricionales que comprenden glóbulos lipídicos diseñados específicamente para bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido al estrés físico o mental después del nacimiento, para promover la recuperación del crecimiento y/o mejorar la composición corporal. En WO 2012/173467 se describe el uso de un componente lipídico específicamente diseñado con un perfil óptimo de ácidos grasos, una porción mejorada de los residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 y presente como glóbulos lipídicos con un cierto tamaño y/o recubrimiento para una dieta temprana en la vida para mejorar el desarrollo de una composición corporal saludable, en particular la prevención de la obesidad, más adelante en la vida.

[0007] WO 2015/065193 A1 se refiere a composiciones nutricionales que comprenden glóbulos lipídicos específicamente diseñados que son especialmente adecuados para bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido al estrés físico o mental después del nacimiento, para promover el crecimiento de recuperación y/o para su uso en la mejora de la composición del cuerpo, la mejora de la distribución del tejido adiposo, la disminución del tejido adiposo visceral en función del peso corporal y/o del tejido adiposo total, y/o la disminución de tejido adiposo visceral con respecto al tejido adiposo subcutáneo en dichos bebés y/o proporcionando nutrición a dichos bebés.

[0008] WO 2012/173467 A1 se refiere al uso de un componente lipídico específicamente diseñado con un perfil óptimo de ácidos grasos, una porción mejorada de los residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 y presente como glóbulos lipídicos con un cierto tamaño y/o recubrimiento para una dieta temprana en la vida para mejorar el desarrollo de una composición corporal saludable, en particular la prevención de la obesidad, más adelante en la vida.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0009] Los inventores compararon el patrón de crecimiento o la trayectoria de crecimiento de 3 grupos de bebés a término sanos durante los primeros 12 meses de vida entre sí y con los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS. Un grupo fue un grupo de referencia no aleatorizado de lactantes amamantados, otro grupo recibió una fórmula experimental para lactantes que comprendía un componente lipídico en forma de grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos y otro grupo recibió una fórmula de control para lactantes sin un componente lipídico en forma de glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos, sino en forma de glóbulos lipídicos estándar recubiertos con proteína. Ambas fórmulas fueron administradas hasta las 17 semanas de vida. El control y la fórmula de leche experimental eran similares en contenido calórico, así como en contenido de grasa, carbohidratos y proteínas.

[0010] Los inventores sorprendentemente encontraron que al analizar las trayectorias de crecimiento para todo el período de estudio hasta los 12 meses de edad en la población por protocolo (PP) con una curva de crecimiento paramétrico (CCP), el grupo de lactantes que recibieron la fórmula experimental no fue estadísticamente diferente del grupo de referencia amamantado, al observar el peso y el índice de masa corporal (IMC) a los 12 meses de edad. El grupo que recibió la fórmula de control, por otro lado, mostró un peso y un IMC significativamente más altos desde el punto de vista estadístico a los 12 meses, en comparación con el grupo de referencia amamantado. Además, el grupo que recibió la fórmula de control mostró un IMC significativamente más alto desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo alimentado con la fórmula experimental a los 12 meses.

[0011] En el grupo de control, al analizar la población con intención de tratar (ITT), la puntuación z promedio de la relación peso-edad, la puntuación z promedio de la relación peso-estatura y la puntuación z promedio de la relación IMC-edad a los 12 meses de edad fueron significativamente mayores en comparación con los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS. En el grupo de control, al analizar la población con intención de tratar (ITT), la puntuación z promedio de la relación de la circunferencia de la cabeza respecto de la edad fue significativamente mayor en comparación con los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS. Por otro lado, el grupo experimental fue más parecido al grupo de referencia amamantado para todas estas puntuaciones z tal como indica la superposición de los intervalos de confianza y para ambos grupos (grupo alimentado con fórmula experimental y grupo de referencia amamantado) no hubo indicación de una diferencia con respecto a los patrones de crecimiento infantil de lactantes amamantados de la OMS.

[0012] Esto indica que la alimentación con una fórmula para lactantes con un contenido calórico y de macroingredientes similar puede tener un efecto diferente y beneficioso sobre el patrón de crecimiento o la trayectoria de crecimiento en las primeras etapas de la vida, haciéndolo ventajosamente más parecido al patrón o la trayectoria de crecimiento en la vida más temprana de los lactantes amamantados. Esto se debe a la diferencia en la forma en que se configura el componente lipídico, es decir, de una manera más parecida a los glóbulos lipídicos de la leche humana, al ser de mayor tamaño y/o revestidos con fosfolípidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0013] La presente invención se refiere así a un método para promover una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar a un lactante una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y en donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0014] En una realización, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, son una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que están más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de lactantes alimentados con leche humana de la OMS. En el contexto de la presente invención, los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna se refieren a los patrones de crecimiento infantil de la OMS publicados en Acta Paediatrica, abril de 2006, volumen 95, suplemento 450.

[0015] En el contexto de la presente invención, "similar" o "más cercano" se compara con cuando una fórmula estándar para lactantes de una fórmula de continuación no comprende glóbulos lipídicos que tienen a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tiene un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen en función del total de lípidos y/o b) en la superficie, al menos en parte, se administra un recubrimiento de fosfolípidos, más en particular cuando se compara con la fórmula estándar para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos.

[0016] Como alternativa a la "promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana", la presente invención también se refiere a la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tiene un revestimiento de fosfolípidos.

[0017] Así, en una realización, la presente invención se refiere a un método para mejorar la trayectoria de crecimiento postnatal o el desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tiene un recubrimiento de fosfolípidos, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y en donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0018] Alternativamente, la presente invención se refiere a un método para promover una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que estén más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. Dicho método comprende administrar a un lactante una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de

proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y en donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- 5 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0019] En algunas jurisdicciones, la administración de una composición nutricional a un lactante se considera no terapéutica. En esos casos, la invención puede describirse como se define anteriormente mediante un método que comprende administrar una composición nutricional. Para mayor claridad, el método también se puede definir como un método no terapéutico para promover una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante como se ha definido anteriormente. Por definición, las palabras "no terapéuticas" excluyen cualquier efecto terapéutico.

[0020] En algunas jurisdicciones, la administración de una composición nutricional a un lactante se considera terapéutica per se. En estos casos, la invención se puede describir como sigue.

[0021] En una realización, la invención se refiere al uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y de continuación para su uso en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y los glóbulos lipídicos tienen

- 25 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0022] En una realización, la invención se refiere al uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación para usar en la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con fórmula para lactantes de la siguiente fórmula que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y los glóbulos lipídicos tienen

- 40 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0023] En una realización, la invención se refiere al uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación para su uso en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que están más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y los glóbulos lipídicos tienen

- 55 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0024] La invención también puede describirse como una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen

- 60 a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana.

[0025] La invención también puede describirse como una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tienen un revestimiento de fosfolípidos.

[0026] La invención también puede describirse como una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0027] En una realización preferida del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante.

[0028] En una realización preferida del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses según los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0029] En otra realización del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0030] En otra realización del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular o grosor del pliegue cutáneo del tríceps o ambos, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. En una realización preferida del método, uso o composición para usar de acuerdo con la invención, a los 12 meses, el lactante tiene un grosor de pliegue subescapular o un grosor del pliegue cutáneo del tríceps o ambos, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana. En el contexto de la presente invención, aproximado significa que estadísticamente no es diferente.

[0031] En una realización, la presente invención se refiere a un método para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante. Dicho método comprende administrar a un lactante una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y en la que la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0032] La invención también puede describirse como el uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal en un lactante equilibrados y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante, en donde la composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal y los glóbulos lipídicos tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos.

[0033] La invención también puede describirse como una composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
- b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante.

[0034] Preferiblemente, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados se comparan o son similares a una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. En una realización, una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados están más próximos a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0035] En el contexto de la presente invención, la composición nutricional no es leche humana. También en el contexto de la presente invención, la composición nutricional no es leche de vaca, en particular leche de vaca que no está homogeneizada.

Crecimiento

[0036] La presente invención se refiere a la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Los sinónimos para la trayectoria de crecimiento son patrón de crecimiento y crecimiento por edad. En el contexto de la presente invención, la trayectoria de crecimiento incluye un patrón de peso, es decir, peso por edad, un patrón de peso por estatura, es decir, peso por estatura por edad y un patrón de índice de masa corporal (IMC), es decir, IMC por edad. En una realización, la trayectoria de crecimiento también incluye circunferencia de la cabeza por edad. En una realización, la trayectoria de crecimiento también incluye pliegues cutáneos subescapulares por edad o pliegues cutáneos del tríceps por edad o ambos.

[0037] La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva distribución estadística estándar de crecimiento internacional en 2006, que describe el crecimiento de niños de 0 a 59 meses que viven en entornos que se cree apoyan lo que los investigadores de la OMS consideran un crecimiento óptimo de niños en seis países de todo el mundo, incluyendo los EE. UU. La distribución muestra cómo crecen los lactantes y los niños pequeños en estas condiciones, en lugar de cómo crecen en entornos que pueden no ser compatibles con un crecimiento óptimo. Los estándares de la OMS establecen que el crecimiento del lactante amamantado es la norma para el crecimiento. Los gráficos de la OMS reflejan los patrones de crecimiento entre los niños que fueron amamantados predominantemente durante al menos 4 meses y seguían siendo amamantados a los 12 meses. Los estándares de la OMS proporcionan una mejor descripción del crecimiento fisiológico en la infancia. Los gráficos de crecimiento de la OMS son estándares en el sentido de que identifican cómo deben crecer los niños cuando se les proporciona condiciones óptimas. Los estándares de la OMS se basan en un estudio de alta calidad diseñado explícitamente para crear gráficos de crecimiento. Los estándares de la OMS se construyeron utilizando datos de estatura longitudinales y de peso medidos a intervalos frecuentes. También se dan puntuaciones z. La puntuación z o la puntuación estándar es el número de desviaciones estándar en que una observación o dato está por encima de la media (para una puntuación z positiva) o por debajo de la media (para una puntuación z negativa).

Tamaño del glóbulo lipídico

[0038] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos. Cuando están en forma líquida, estos glóbulos lipídicos se emulsionan en la fase acuosa. Alternativamente, los glóbulos lipídicos están presentes en un polvo y el polvo es adecuado para la reconstitución con agua u otra fase acuosa de grado alimentario, preferiblemente para proporcionar una fórmula lista para beber. Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y una superficie. El núcleo comprende preferiblemente grasa vegetal y preferiblemente comprende al menos un 90 % en peso de triglicéridos y más preferiblemente consiste esencialmente en triglicéridos. No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición necesitan necesariamente estar comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una parte principal lo está, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, incluso más preferiblemente más del 95 % en peso, lo más preferible más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos. En una realización, el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos el 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente al menos el 50 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 70 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente el núcleo de los glóbulos lipídicos comprenden al menos el 85 % en peso, más preferiblemente al menos el 95 % en peso de triglicéridos de origen vegetal. Los glóbulos lipídicos en la composición nutricional en el método o uso de la presente invención tienen un diámetro modal ponderado en volumen por encima de 1.0 μm , preferiblemente por encima de 3.0 μm , más preferiblemente de 4.0 μm o superior, preferiblemente entre 1.0 y 10 μm , más preferiblemente entre 2.0 y 8.0 μm , incluso más preferiblemente entre 3.0 y 8.0 μm , lo más preferible entre 4.0 μm y 8.0 μm . Preferiblemente, además, la distribución de tamaños es de tal manera que al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 12 μm . Más preferiblemente al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y 10 μm . Incluso más preferiblemente al menos el 45 % en volumen, preferiblemente al menos el 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en volumen tiene un diámetro entre 4 y 10 μm . Preferiblemente, menos del 5 % en volumen tiene un diámetro por encima de 12 μm .

[0039] Las fórmulas para lactantes o las fórmulas de continuación estándar tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal inferior a 0.5 μm . Se encontró que los glóbulos lipídicos grandes promueven una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que más parecidos a los de los lactantes alimentados con leche humana. El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen del total de los lípidos. El diámetro modal se relaciona con el diámetro que está más presente en función del volumen del lípido total, o el valor máximo en una representación gráfica, teniendo el diámetro en el eje X y el volumen (%) en el eje Y.

[0040] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño pueden determinarse adecuadamente utilizando un analizador de tamaño de partículas como Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796.

Recubrimiento con fosfolípidos

[0041] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente lípidos polares. Los lípidos polares son de naturaleza anfipática e incluyen glicerofosfolípidos, glicosfingolípidos, esfingomielina y/o colesterol. Más preferiblemente, la composición nutricional comprende fosfolípidos (la suma de glicerofosfolípidos y esfingomielina). Los lípidos polares en la presente invención se refieren a la suma de glicerofosfolípidos, glicosfingolípidos, esfingomielina y colesterol. Los lípidos polares, más preferiblemente fosfolípidos, están presentes preferiblemente como un recubrimiento en la superficie del glóbulo lipídico. Por "recubrimiento" se entiende que la capa superficial exterior del glóbulo lipídico comprende lípidos polares, mientras que estos lípidos polares están virtualmente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se encontró que la presencia de lípidos polares, en particular, fosfolípidos como recubrimiento o capa externa del glóbulo lipídico en la dieta administrada promueve beneficiosamente una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más similares a los de los lactantes alimentados con leche humana. Así, en una realización, el recubrimiento comprende preferiblemente fosfolípidos y/o 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 parte importante lo está. Preferiblemente, más del 30 % en peso, más preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, más preferiblemente más del 95 % en peso de los fosfolípidos y/o los lípidos polares que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos. En una realización preferida, la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende fosfolípidos, preferiblemente la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Aún más preferiblemente, los fosfolípidos comprenden al menos el 15 % en peso de esfingomielina con respecto al total de fosfolípidos.

[0042] En una realización, en la composición nutricional del método o el uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos tienen un diámetro modal de volumen de 1.0 μm o superior, y están recubiertos al menos parcialmente en la superficie con fosfolípidos. Preferiblemente, la cantidad de fosfolípidos presentes en la

composición nutricional varía del 0.5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Una combinación de un tamaño grande de glóbulos lipídicos y un recubrimiento promueve además una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más similares a los de los lactantes alimentados con leche humana, en comparación con los glóbulos lipídicos pequeños no recubiertos con fosfolípidos.

[0043] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente 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 del esqueleto y un grupo fosfato cargado negativamente unido al carbono-3 del glicerol a través de un enlace éster, y opcionalmente un grupo colina (en el caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo serina (en el caso de fosfatidilserina, PS), un grupo etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo inositol (en el caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo de glicerina (en el caso de fosfatidilglicerol, PG) unido 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.

[0044] Preferiblemente, la composición nutricional comprende esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada en el grupo 1-hidroxilo de una ceramida. Se clasifican como fosfolípidos y esfingolípidos, pero no se clasifican como glicerofosfolípidos ni como glicoesfingolípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.05 al 10 % en peso de esfingomielina con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.1 al 5 % en peso, incluso más preferiblemente del 0.2 al 2 % en peso.

[0045] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente glicoesfingolípidos. El término glicoesfingolípidos como en la presente invención se refiere particularmente a glicolípidos con una aminoalcohol esfingosina. El esqueleto de esfingosina está O-enlazado a un grupo principal cargado, como los esqueletos de etanolamina, serina o colina. El esqueleto también está unido 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 1-hidroxilo. Preferiblemente, la composición nutricional contiene gangliósidos, más preferiblemente al menos un gangliósido seleccionado del grupo que consiste en GM3 y GD3.

[0046] Los esfingolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicoesfingolípidos. Los fosfolípidos se definen en la presente invención como la suma de esfingomielina y glicerofosfolípidos. Preferiblemente, los fosfolípidos se derivan de los lípidos de la leche. Preferiblemente, la relación en peso de fosfolípidos:glicoesfingolípidos es de 2: 1 a 10: 1, más preferiblemente de 2: 1 a 5: 1.

[0047] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.5 al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 3 al 8 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.1 al 10 % en peso de glicoesfingolípidos con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 0.5 al 5 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0.5 al 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 1.0 al 10 % en peso (glicoesfingolípidos más fosfolípidos) con respecto al total de lípidos. En una realización, la composición nutricional para el método o uso de acuerdo con la invención comprende fosfolípidos, en donde los fosfolípidos comprenden glicolípidos y/o se derivan de, o forman parte de, la membrana de glóbulos grasos de la leche (MFGM), preferiblemente MFGM de leche de vaca.

[0048] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente colesterol. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos el 0.005 % en peso de colesterol con respecto al total de lípidos, más preferiblemente al menos el 0.01 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.02 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso con respecto al total de lípidos, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 1 % en peso del total de los lípidos.

[0049] De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente del 0.6 al 25 % en peso de lípidos polares con respecto al total de lípidos, en donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol, más preferiblemente del 0.6 al 12 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, aún más preferiblemente del 3.0 al 10 % en peso de lípidos polares con respecto al total de lípidos, en donde los lípidos polares son la suma de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y colesterol.

[0050] Las fuentes preferidas para proporcionar fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol son los lípidos del huevo, la grasa de la leche, la grasa de suero de leche y la grasa de suero de mantequilla, como la grasa de suero beta. Una fuente preferida de fosfolípidos, particularmente PC, es la lecitina de soja y/o la lecitina de girasol. De acuerdo con la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos

derivados de la leche de mamíferos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende fosfolípidos y glicoesfingolípidos derivados de la leche. Preferiblemente también el colesterol se obtiene de la leche. Preferiblemente, los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se derivan de la leche. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, derivados de la leche incluyen los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, aislados de los lípidos de la leche, los lípidos de crema, los lípidos del suero de crema, los lípidos del suero de la mantequilla, los lípidos del suero beta, los lípidos de lactosuero, los lípidos de queso y/o los lípidos de suero de leche. El lípido de suero de leche se obtiene típicamente durante la fabricación del suero de la mantequilla. El lípido del suero de la mantequilla o el lípido del suero beta se obtiene típicamente durante la fabricación de grasa de leche anhidra a partir de la mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos, los glicoesfingolípidos y/o el colesterol se obtienen de la crema de leche. La composición nutricional comprende preferiblemente fosfolípidos, glicoesfingolípidos y/o colesterol de la leche de vacas, yeguas, ovejas, cabras, búfalos, caballos y camellos. Lo más preferido es usar un extracto lipídico aislado de la leche de vaca. El uso de lípidos polares de la grasa de la leche comprende favorablemente los lípidos polares de las membranas de glóbulos grasos de la leche, que recuerdan más a la situación en la leche humana. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, derivados de la leche grasa, favorecen beneficiosamente una trayectoria de crecimiento más eficazmente que los lípidos polares de otras fuentes. Los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se encuentran en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, como un recubrimiento o capa externa. Se encontró que cuando los lípidos o fosfolípidos polares están presentes en el recubrimiento del glóbulo lipídico son más efectivos que cuando se mezclan en seco con el producto en polvo, es decir, están presentes como ingredientes como tales. Una forma adecuada de determinar si los lípidos polares están ubicados en la superficie de los glóbulos lipídicos es mediante microscopía láser de barrido. El uso concomitante de lípidos polares en particular fosfolípidos, derivados de la leche de animales domésticos y triglicéridos derivados de lípidos vegetales, permite fabricar, por lo tanto, glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento más similar a la leche humana, mientras que al mismo tiempo proporciona un perfil óptimo de ácidos grasos. Las fuentes disponibles comercialmente adecuadas para los lípidos polares de la leche son polvo BAEF, SM2, SM3 y SM4 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 con respecto al total de lípidos, más preferiblemente del 7 al 75 % en peso, más preferiblemente del 20 al 70 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la relación en peso de fosfolípidos con respecto a proteínas está por encima de 0.10, más preferiblemente por encima de 0.20, incluso más preferiblemente por encima de 0.3. Preferiblemente, al menos el 25 % en peso, más preferiblemente al menos el 40 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso de los lípidos polares, en particular los fosfolípidos, se deriva de los lípidos polares de la leche.

[0051] Los métodos para obtener glóbulos lipídicos con un tamaño aumentado y/o recubrimiento con fosfolípidos se describen en WO 2010/0027258, WO 2010/0027259 y WO 2013/135738.

[0052] Preferiblemente en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos aumentan de tamaño, en comparación con el tamaño en la fórmula para lactantes estándar, y están al menos parcialmente recubiertos con fosfolípidos. Así, en una realización en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, los glóbulos lipídicos tienen

- a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos y
- b) en la superficie, al menos en parte, una capa de fosfolípidos.

[0053] Todas las realizaciones preferidas descritas para el tamaño de los glóbulos lipídicos y para el revestimiento con fosfolípidos descritos anteriormente se aplican también a la combinación de ambas características.

Fórmula para lactantes y fórmula de continuación

[0054] La composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención se selecciona de una fórmula para lactantes y una fórmula de continuación. Esto significa que la composición nutricional actual no es leche humana. Alternativamente, el término "fórmula" significa que se trata de una composición hecha artificialmente o, en otras palabras, que es sintética. Por lo tanto, en una realización, la composición nutricional se selecciona de una fórmula para lactantes artificial y una fórmula de continuación artificial o una fórmula para lactantes sintética y una fórmula de continuación sintética. En el presente contexto, la fórmula para lactantes se refiere a composiciones nutricionales, fabricadas artificialmente, destinadas a lactantes de 0 a aproximadamente 4 a 6 meses de edad y están pensadas como sustituto de la leche materna. Las fórmulas típicas para lactantes son adecuadas para ser utilizadas como única fuente de nutrición. Tales fórmulas también se conocen como fórmula de inicio. La fórmula para lactantes que comienza a partir de 4 a 6 meses de vida hasta los 12 meses de vida está pensada para ser alimentación suplementaria para lactantes que comienzan a destetarse con otros alimentos. Dichas fórmulas también se conocen como fórmulas de continuación. El lactante y las fórmulas de continuación están sujetos a regulaciones estrictas, por ejemplo, por la Directiva 2006/141/CE de la Comisión Europea.

[0055] La composición nutricional comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, preferiblemente de 4 a 6 g de

lípidos/100 kcal, más preferiblemente de 4.5 a 5.5 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal, preferiblemente de 1.35 a 4 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.5 a 3 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.25 a 2.5 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1.25 a 2.25 g/100 kcal, aún más preferiblemente de 1.25 a 2.1 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, preferiblemente de 8 a 16 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, más preferiblemente de 10 a 15 g de carbohidratos digeribles/100 kcal.

Lípidos

[0056] En este documento, LA se refiere a ácido linoleico y/o la cadena de acilo (18: 2 n6); ALA se refiere a ácido α -linolénico y/o la cadena de acilo (18: 3 n3); PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados y/o cadenas acilo; MUFA se refiere a ácidos grasos monoinsaturados y/o cadenas 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 la cadena de acilo (22: 6, n3); EPA se refiere al ácido eicosapentaenoico y/o cadena acilo (20: 5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico y/o la cadena de acilo (20: 4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico y/o la cadena de acilo (22: 5 n3). PA se relaciona con ácido palmítico y/o las cadenas de acilo (C16: 0). Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) se refieren a los ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

[0057] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente lípidos vegetales. El lípido que está presente en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención comprende preferiblemente PUFA, más preferiblemente LC-PUFA, ya que los LC-PUFA mejoran aún más los patrones de crecimiento y el desarrollo corporal. La composición nutricional comprende preferiblemente del 5 al 35 % en peso de PUFA, más preferiblemente del 10 al 30 % en peso de PUFA, lo más preferible del 15 al 20 % en peso de PUFA, con respecto al total de lípidos. En una realización, el lípido en la composición nutricional para el método o uso de acuerdo con la invención comprende al menos el 10 % en peso de ácido graso poliinsaturado con respecto al total de los ácidos grasos. También se prefiere que la composición nutricional comprenda MUFA, preferiblemente del 10 al 80 % en peso de MUFA, más preferiblemente del 20 al 70 % en peso de MUFA, lo más preferiblemente del 35 al 55 % en peso de MUFA, con respecto al total de lípidos.

[0058] Preferiblemente, LA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludables, pero en una cantidad lo más baja posible para evitar la aparición de desequilibrios en el crecimiento o el desarrollo corporal. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente menos del 20 % en peso de LA con respecto al total de lípidos, 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 con respecto al total de lípidos. Por cada 100 kcal, la composición nutricional comprende preferiblemente 350 - 1400 mg LA. Preferiblemente, el ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y un desarrollo saludable del lactante. La composición nutricional, por lo tanto, comprende preferiblemente al menos el 1.0 % en peso de ALA con respecto al total de lípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 1.5 % en peso de ALA con respecto al total de lípidos, más preferiblemente al menos el 2.0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 12.5 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 10.0 % en peso, lo más preferible menos del 5.0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende una relación en peso de LA/ALA de 2 a 20, más preferiblemente de 3 a 16, más preferiblemente de 4 a 14, más preferiblemente de 5 a 12.

[0059] Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácidos grasos de cadena con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de ácidos grasos de cadena corta con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente al menos el 0.6 % en peso, menos del 8 % en peso, preferiblemente al menos el 0.9 % en peso, más preferiblemente al menos el 1.2 % en peso, más preferiblemente al menos el 2.0 % en peso. Los ácidos grasos de cadena corta son ácidos grasos con una cadena de acilo de 2 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácido butírico (cadena de acilo de 4 átomos de carbono) con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.5 % en peso de ácido butírico con respecto al total de los ácidos grasos, preferiblemente al menos el 0.6 % en peso, preferiblemente al menos el 0.9 % en peso, más preferiblemente al menos el 1.2 % en peso. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos el 3% en peso de MCFA con respecto al total de los ácidos grasos, más preferiblemente al menos el 10 % en peso, incluso más preferiblemente el 15 % en peso. La presente composición comprende favorablemente menos del 50 % en peso de MCFA con respecto al total de los ácidos grasos, más preferiblemente menos del 30 % en peso, incluso más preferiblemente menos del 20 % en peso.

[0060] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente LC-PUFA, más preferiblemente n-3 LC-PUFA, ya que n-3 LC-PUFA promueven una trayectoria de crecimiento beneficiosa. Más

preferiblemente, la composición nutricional comprende EPA, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Dado que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de n-3 LC-PUFA en la composición nutricional, más preferiblemente DHA, preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido total de ácidos grasos, preferiblemente no excede el 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos el 0.15 % en peso, preferiblemente al menos el 0.35 % en peso, más preferiblemente al menos el 0.75 % en peso de n-3 LC-PUFA, más preferiblemente DHA, del contenido total de ácidos grasos. En una realización, la presente composición comprende al menos el 0.15 % en peso de n-3 LC-PUFA con respecto al total de los ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA.

[0061] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente ácido araquidónico (ARA) y LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la composición nutricional comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de LC-PUFA n-6, más preferiblemente ARA, 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, incluso más preferiblemente no excede el 0.5 % en peso con respecto al total de los ácidos grasos. Dado que la presencia de ARA no es necesaria para promover una trayectoria de crecimiento del desarrollo corporal similar a la de los lactantes alimentados con leche humana, ARA también puede estar ausente.

Ácido palmítico en la posición sn-2 del triglicérido

[0062] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso de acuerdo con la presente invención comprende triglicéridos. Los triglicéridos comprenden una molécula de glicérido a la que, mediante enlaces éster, se unen tres residuos de ácidos grasos, que pueden ser iguales o diferentes, y que generalmente se eligen entre ácidos grasos saturados e insaturados que contienen de 6 a 26 átomos de carbono, incluidos, entre otros, LA, ALA, ácido oleico (C18: 1), PA y/o ácido esteárico (C18: 0). Dichos triglicéridos de ácidos grasos pueden diferir en los residuos de ácidos grasos que están presentes y/o en la(s) posición(es) respectiva(s) de los residuos de ácidos grasos, p. ej., en las posiciones sn-1, sn-2 y/o sn-3. Preferiblemente, los triglicéridos utilizados en la composición nutricional se eligen de modo que la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos sea del 10 % en peso o más con respecto al total de ácido graso presente en los triglicéridos, preferiblemente más del 15 % en peso. Así, en una realización en la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención, el lípido comprende triglicéridos que comprenden al menos el 10 % en peso de ácido palmítico con respecto al total de los ácidos grasos, y en el que al menos el 15 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos. Preferiblemente, la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos está por debajo del 30 % en peso, más preferiblemente entre el 16 y el 24 %. Preferiblemente, los triglicéridos usados en la composición nutricional se eligen de tal manera que de los residuos de PA totales presentes en el triglicérido al menos el 15 %, preferiblemente al menos el 20 %, más preferiblemente al menos el 30 %, incluso más preferiblemente al menos el 35 %, y lo más preferiblemente al menos el 40 % está en las posiciones sn-2 o beta del triglicérido.

[0063] Los triglicéridos adecuados para la composición nutricional en el método o uso de acuerdo con la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Lodders Croklaan con el nombre BetapolTM y/o pueden prepararse de una manera conocida per se, por ejemplo, como se describe en EP 0 698 078 y/o EP 0 758 846. Otra fuente adecuada es InFatTM de Enzymotec. En el caso de que estos lípidos se obtengan por trans o interesterificación de triglicéridos vegetales, estas fuentes se consideran en el contexto de la presente invención como lípidos vegetales. Preferiblemente, la cantidad de triglicérido con una cantidad incrementada de residuos de ácido palmítico en la posición sn-2 de una molécula de triglicérido que está comprendida en la fracción lipídica de la composición que se va a administrar según el presente método o uso, está entre el 10 y el 100 % en peso, preferiblemente entre el 20 y el 100 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 80 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 50 y el 80 % en peso.

[0064] Una fuente preferida de triglicéridos que tienen ácido palmítico en la posiciones sn-2 o beta del triglicérido es la grasa animal no humana, más preferiblemente grasa de leche de mamífero no humano, incluso más preferiblemente grasa de leche de vaca. Preferiblemente, la grasa de leche de mamífero no humano, en particular la grasa de leche de vaca, se usa preferiblemente en forma de grasa de leche anhidra o aceite de mantequilla. Preferiblemente, la fuente de la grasa de leche está en una fase grasa homogénea, como aceite de mantequilla o grasa de leche anhidra, y no en forma de emulsión de aceite en agua como la crema, ya que los glóbulos lipídicos de la presente composición nutricional se pueden preparar más fácilmente en fase grasa homogénea. Preferiblemente, la cantidad de grasa de leche se encuentra entre el 10 y el 100 % en peso con respecto al total de lípidos, preferiblemente entre el 10 y el 80 % en peso con respecto al total de lípidos, más preferiblemente entre el 10 y el 70 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y 80 % en peso %, más preferiblemente entre 15 a 60 % en peso, más preferiblemente entre 20 y 60 % en peso, aún más preferiblemente entre 25 y 50 % en peso con respecto al total de lípidos.

[0065] Se observó una mejor promoción de la trayectoria de crecimiento y/o del desarrollo corporal similares a

los de los lactantes alimentados con leche humana cuando se aplicó dicho componente lipídico con mayores cantidades de ácido palmítico ubicado en la posición sn-2 de las moléculas de triglicéridos.

Proteína

[0066] La composición nutricional comprende proteínas, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. La fuente de la proteína debe seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos de contenido de aminoácidos esenciales y se garantice un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteínas basadas en proteínas de la leche de vaca como el suero de leche, la caseína y sus mezclas y las proteínas basadas en soja, patata o guisante. En el caso de que se usen proteínas de suero, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero ácido o suero dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos y puede incluir α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en suero ácido o suero dulce del que se ha eliminado el caseino-glico-macropéptido (CGMP). Preferiblemente, la composición comprende al menos el 3 % en peso de caseína con respecto al peso seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y/o no hidrolizada. Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

Carbohidratos digeribles

[0067] La composición nutricional comprende carbohidratos digeribles, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. Las fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente en la leche humana. La lactosa tiene de manera favorable un bajo índice glucémico. La composición nutricional comprende preferiblemente lactosa. La composición nutricional comprende preferiblemente hidratos de carbono digeribles, en donde al menos el 35 % en peso, más preferiblemente al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 90 % en peso, lo más preferible al menos el 95 % en peso de los carbohidratos digeribles es lactosa. Con respecto al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos el 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos el 40 % en peso.

Carbohidratos no digeribles

[0068] En una realización, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (DP) entre 2 y 250, más preferiblemente 3 y 60.

Preferiblemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos, inulina y/o galactooligosacáridos, más preferiblemente galactooligosacáridos, lo más preferible transgalactooligosacáridos. En una realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos o inulina. Los oligosacáridos no digeribles adecuados son, por ejemplo, Vivinal GOS (FrieslandCampina DOMO), Raftilina HP o Raftilosa (Orafti).

[0069] Preferiblemente, la composición nutricional comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1.50 g, incluso más preferiblemente de 300 mg a 1 g por 100 ml. Con respecto al peso seco, la composición nutricional comprende preferiblemente el 0.25 % en peso al 20 % en peso, más preferiblemente del 0.5 % en peso al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 1.5 % en peso al 7.5 % en peso.

Aplicación

[0070] En el método o uso de acuerdo con la presente invención, una composición nutricional se administra o se usa en un lactante. En el contexto de la presente invención, un lactante tiene una edad de hasta 12 meses. Preferiblemente, la composición nutricional se administra o se usa en un lactante a término. Un lactante a término significa un bebé nacido a una edad gestacional de 37 a 42 semanas. Preferiblemente, la composición nutricional se administra o se usa en un lactante sano. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a un lactante varón. Aunque el efecto de la composición nutricional de la invención en las trayectorias de crecimiento postnatal y el desarrollo corporal se observó tanto en lactantes varones como en lactantes femeninos, este efecto fue mayor en los lactantes varones. Preferiblemente, la composición nutricional se usa al menos durante los primeros 2 meses de vida, preferiblemente al menos durante los primeros 3 meses de vida del lactante, más preferiblemente al menos durante los primeros 4 meses de vida del lactante. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a un lactante con una edad inferior a 6 meses, más preferiblemente inferior a 4 meses de edad.

[0071] De acuerdo con la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana. Alternativamente, de acuerdo con la presente invención, se promueve una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más próximos

a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna.

[0072] Como alternativa a la "promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana", la presente invención también se refiere a la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o desarrollo corporal en lactantes alimentados con fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos.

[0073] Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal se seleccionan del grupo que consiste en la trayectoria o el desarrollo del peso corporal, el peso para la estatura y/o el índice de masa corporal (IMC). En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses según los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la de la circunferencia de la cabeza. En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene una circunferencia de cabeza que es aproximada a la cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene una circunferencia de cabeza que es aproximada a la cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna.

Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo del cuerpo son aquellos para el grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente para el grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o el grosor del pliegue cutáneo del tríceps. En una realización preferida, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante. Preferiblemente a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps, que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana. Preferiblemente a los 12 meses, el lactante tiene un grosor de pliegue cutáneo subescapular o un grosor del pliegue cutáneo del tríceps que es aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.

[0074] En una realización de acuerdo con la presente invención i) se promueven una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o se evitan una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante o se reduce su riesgo.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0075] En los gráficos de las figuras 1-3, el eje x representa el número de semanas después del nacimiento en la vida de una lactante. El eje y representa la puntuación z en comparación con el patrón de crecimiento infantil de la OMS de lactantes amamantados. Los puntos de datos a las 0, las 17 y las 52 semanas se representan ligeramente desplazados entre sí para que los intervalos de confianza sean visibles.

La figura 1 muestra la media y el intervalo de confianza (IC) del 95 % de la puntuación z de la relación peso-edad, por categoría de edad, grupo ITT.

La figura 2 muestra la media y el IC del 95 % de la puntuación z de la relación IMC-edad, por categoría de edad, grupo ITT.

La figura 3 muestra la media y el IC del 95 % de la puntuación z de la relación peso-estatura, por categoría de edad, grupo ITT.

En los ejemplos, los datos se recogen a las 17 semanas y a las 52 semanas de edad. Esto se interpreta como correspondiente a los 4 meses y 12 meses de edad respectivamente. En otras palabras, en el contexto de la presente invención, 4 meses de edad se consideran lo mismo que 17 semanas de edad y 12 meses de edad se consideran lo mismo que 52 semanas de edad.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Fórmula experimental y de control

Dieta 1: nutrición estándar 1

[0076] Una fórmula para lactantes con 100 ml de fórmula lista para beber, 66 kcal, 1.3 g de proteína (proteína de suero y caseína en una proporción de 6/4 p/p), 7.3 g de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 3.4 g de grasa y 0.8 g de galactooligosacáridos de cadena corta (fuente VivinalGOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (fuente RaftilinHP) en una proporción de 9/1 p/p, y minerales, oligoelementos de vitaminas y otros micronutrientes como se conocen en la técnica y de acuerdo con las directivas para fórmulas para lactantes. La fórmula se proporciona en forma de polvo con la instrucción de reconstituir con agua. Se reconstituyeron aproximadamente 13.6 g de polvo a 100 ml de fórmula para lactantes lista para beber.

[0077] Los glóbulos lipídicos tenían un diámetro modal, basado en el volumen, de aproximadamente 5.6 µm, y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con un modo entre 2 y 12 µm estaba por encima de 45.

[0078] El componente graso estaba compuesto principalmente de grasa vegetal (mezcla de aceite de palma, aceite de colza bajo en ácido erúico, aceite de coco, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceite de girasol, una pequeña cantidad de lecitina de soja (0.13 % en peso) y aproximadamente el 1.5% en peso de una premezcla de LC-PUFA (aceite de pescado y aceite microbiano).

[0079] Los glóbulos lipídicos tenían un diámetro modal, basado en el volumen, de aproximadamente 0.5 µm, y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con un modo entre 2 y 12 µm estaba por debajo de 10.

Dieta 2: Fórmula para lactantes experimental.

[0080] Una fórmula para lactantes similar a la dieta 1, excepto por lo siguiente: El componente de grasa consistía en aproximadamente el 51 % en peso de grasa vegetal (mezcla de aceite de colza con bajo contenido de ácido erúico, aceite de coco, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceite de girasol), aproximadamente el 44 % en peso de grasa de leche anhidra bovina, el 1.5 % en peso de LC PUFA que contiene aceite (aceite de pescado y aceite microbiano), el 0.13 % en peso de lecitina de soja, aproximadamente el 3.6% en peso de grasa láctea derivada de suero de leche rico en fosfolípidos lácteos o membranas de glóbulos de grasa láctea (los fosfolípidos lácteos son aproximadamente el 1.5 % en peso con respecto al total de lípidos).

[0081] La composición de ácidos grasos es muy similar entre las dietas 1 y 2, en ácidos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y en contenido de PUFA n3 y n6. La cantidad de ácido palmítico era del 18.4 % en peso y del 17.7 % en peso (con respecto al total de los ácidos grasos) para las dietas 1 y 2, respectivamente. Para la dieta 2, aproximadamente el 36 % en peso de los residuos de ácido palmítico estaba en la posición sn2, para la dieta 1 era de aproximadamente el 13 % en peso. La cantidad de C4: 0 (ácido butírico) era del 0.10 % en peso en la dieta 1 y del 1.39 % en peso en la dieta 2, C6: 0 (ácido caproico) era del 0.24 % en peso en la dieta 1 y del 0.98 % en peso en la dieta 2. El % en peso es con respecto al total de lípidos en la fórmula para lactantes.

Ejemplo 2: protocolo de estudio y población de estudio

[0082] Después de que los padres/tutores legales hayan firmado el consentimiento informado, los lactantes alimentados exclusivamente con fórmula elegibles para la participación fueron aleatorizados para recibir el producto experimental o el producto de control durante un período doble ciego de un máximo de 17 semanas (dependiendo de su edad a la entrada del estudio). Los lactantes exclusivamente amamantados participaron en el grupo de referencia y tuvieron el mismo programa de visitas y evaluaciones del estudio que los lactantes aleatorizados. En la primera visita, se recopilaron los datos de referencia y de nacimiento, y el producto del estudio y los diarios se proporcionaron a los padres. Se realizaron más visitas de estudio a las 5, 8, 13 y 17 semanas de edad. Se recopilaron información y mediciones antropométricas durante las visitas. Durante la visita a las 52 semanas (una extensión opcional del estudio), se recolectaron medidas antropométricas. Participaron 4 países con 17 sitios, y en total se inscribieron 313 sujetos; 6 sitios en los Países Bajos (121 sujetos), 3 sitios en Francia (13 sujetos), 7 sitios en Bélgica (158 sujetos) y 1 sitio en Singapur (21 sujetos). Del total de los 313 sujetos inscritos, 223 fueron aleatorizados y 88 fueron incluidos en el grupo de referencia amamantado, 2 fueron fallos de selección y, por lo tanto, no fueron aleatorizados.

[0083] El conjunto de datos de todos los sujetos tratados (AST) consistió en todos los sujetos aleatorizados (ASR, n = 223) que recibieron al menos algún producto del estudio. Los sujetos (n = 8) con evidencia suficiente de que no se consumió ningún producto del estudio se consideraron no tratados y no se incluyeron en el grupo AST (n = 215).

[0084] El conjunto de datos de ITT estaba formado por todos los sujetos del grupo ASR (ITT = ASR). Los resultados del análisis de ITT reflejan los efectos sobre la población objetivo en una situación clínica real/estiman el efecto (efectividad) de la política de tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron como "aleatorizados".

[0085] El análisis por protocolo (PP) restringe el análisis a los sujetos que cumplen con el protocolo en los términos de elegibilidad, intervenciones, instrucciones/restricciones y evaluación de resultados. El conjunto de datos PP consistió en todos los sujetos y/o visitas de los sujetos del conjunto de datos de ITT sin ninguna

desviación de protocolo importante. Por lo tanto, el conjunto de datos PP no se limitó a los sujetos que completaron el estudio, y el número de sujetos por visita varía. Los resultados del análisis PP estiman el efecto (eficacia) del tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron como "tratados". Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de sujetos del conjunto de datos PP: edad inicial de referencia (= visita 1) > 35 días, falta el peso de nacimiento o es < percentil 9.96 o > percentil 90.04 (según las referencias estándar de la OMS para el crecimiento infantil), la circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión está fuera del percentil ± 2.04 DT (según las referencias estándar de la OMS para el crecimiento infantil), y no tiene ni siquiera una visita válida posterior a la referencia. El consumo del producto del estudio comenzó ≥ 6 días después del punto de referencia, habiendo recibido un producto de estudio diferente del de su hermano gemelo, no se consumió ningún producto del estudio, historial médico relevante, es decir, enfermedades/afecciones identificadas por el supervisor médico. Se aplicaron las siguientes reglas para la exclusión de distintas visitas del conjunto de datos PP: cualquier visita > 3 días después de la interrupción de la ingesta de productos del estudio, independientemente de si la detención fue temporal o no, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación con otra fórmula, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación sólida. Se excluyeron 49 sujetos aleatorios además de ciertas visitas.

[0086] Para el grupo de referencia no aleatorizado amamantado, también se han definido los conjuntos de datos correspondientes a las poblaciones ITT y PP de los lactantes aleatorizados. En correspondencia con el conjunto de datos ITT, se definió un grupo de lactancia materna completa (FBF), no se excluyeron los sujetos alimentados con leche materna. De la misma manera que en el conjunto de datos PP, se ha definido un conjunto de datos de referencia de cumplimiento de protocolo de lactancia (PCBF*), aplicando las reglas relevantes definidas para el conjunto de datos PP. Se aplicaron las siguientes reglas para excluir a los sujetos del conjunto de datos de PCBF: edad inicial de referencia > 35 días, falta el peso de nacimiento o es < percentil 9.96 o un percentil 90.04 (según las referencias estándar de la OMS para el crecimiento infantil), circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión está fuera de ± 2.04 DT (según las referencias estándar de la OMS para el crecimiento infantil), no tiene ni siquiera una visita válida posterior a la referencia, o un historial médico relevante, es decir, enfermedades/afecciones identificadas por el supervisor médico. Se aplicaron las siguientes reglas para excluir las distintas visitas del conjunto de datos de PCBF: cualquier visita > 3 días después de la interrupción de la lactancia materna, en caso de que la interrupción de la lactancia ocurriera antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 días después del inicio de otra alimentación con fórmula en el caso de que el inicio de otra alimentación con fórmula ocurriera antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación sólida, en el caso de que el inicio de otra alimentación sólida ocurriera antes de la visita 4. Se excluyeron 11 sujetos amamantados además de ciertas visitas.

[0087] Los sujetos (ya sea aleatorizados o amamantados) que se incluyeron en el conjunto de datos PP/PCBF e incluyeron la visita a las 17 semanas de edad y participaron en la extensión opcional, se incluyeron en el conjunto de datos PP en la visita a las 52 semanas.

[0088] No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención dentro de los diferentes conjuntos de datos (PP, ITT) sobre los factores de estratificación por sexo, edad al inicio del estudio (≤ 14 días / > 14 días), regiones (Europa frente a Asia). No hubo diferencia en la duración en el estudio entre los grupos de intervención.

[0089] El análisis de crecimiento (peso e IMC a las 52 semanas) se realizó mediante curvas de crecimiento paramétricas (CCP), corrigiendo los factores de estratificación descritos anteriormente. Este enfoque asume una función paramétrica del tiempo (es decir, la edad del sujeto) y, por lo tanto, describe el desarrollo de los parámetros de crecimiento (es decir, el peso, el IMC) a lo largo del tiempo mediante una función polinómica de segundo orden. No requiere que los sujetos de estudio se midan en el mismo conjunto de puntos de tiempo. Los parámetros resultantes se comparan para evaluar las diferencias entre las curvas. Se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar la idoneidad del modelo utilizando el modelado lineal general (ANCOVA) y los modelos de media arbitraria, donde el tiempo se modeló como una variable categórica.

[0090] Para el análisis de las puntuaciones z, cada medición antropométrica de los sujetos se normalizó mediante el uso de las referencias de la puntuación z del estándar de la OMS para el crecimiento infantil, que son valores estandarizados en función de la edad y el género. Se utilizó una macro SAS (proporcionada por la OMS, <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>) mientras se normalizaban las mediciones antropométricas absolutas de los sujetos, no se realizó ninguna corrección para los factores de estratificación. El análisis de las puntuaciones z se realizó por categoría de edad, seleccionando los datos antropométricos recopilados dentro de una ventana de ± 10 días alrededor de una visita, teniendo en cuenta la edad real de los sujetos. Las categorías de edad son: nacimiento, 10 ± 10 días al inicio del estudio, 35 ± 10 días en la semana 5, 56 ± 10 días en la semana 8, 91 ± 10 días en la semana 13, 119 ± 10 días en la semana 17 y 365 ± 10 días a las 52 semanas.

[0091] Para concluir la equivalencia del aumento de peso de la visita inicial (aleatorización) hasta la edad de 17 semanas en los lactantes que reciben el producto experimental en comparación con los lactantes que reciben el producto de control, los intervalos de confianza bilateral del 90 % para las diferencias en el aumento de peso promedio deben quedar completamente entre los márgenes -0.5 DT y $+ 0.5$ DT, con un mínimo de 3 g/d y un

máximo de 5 g/d. El análisis de equivalencia se realizó utilizando curvas de crecimiento paramétricas, corrigiendo los factores de estratificación descritos anteriormente. Este enfoque asume una función paramétrica del tiempo (es decir, la edad del sujeto) y, por lo tanto, describe el desarrollo de los parámetros de crecimiento (es decir, el peso) a lo largo del tiempo mediante una función polinómica de segundo orden. No requiere que los sujetos de estudio se midan en el mismo conjunto de puntos de tiempo. Los parámetros resultantes se comparan para evaluar las diferencias entre las curvas. Se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar la idoneidad del modelo utilizando el modelado lineal general (ANCOVA) y los modelos de media arbitraria, donde el tiempo se modeló como una variable categórica.

10 **Ejemplo 3: Resultados de trayectorias de crecimiento y de desarrollo corporal**

Peso

[0092] La mediana del peso (kg) de niños y niñas (incluidos en los tres grupos de estudio) demostró estar claramente dentro de la puntuación z de -1 y +1 de las puntuaciones z de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para el ITT y para el conjunto de datos PP (datos no mostrados).

[0093] El aumento de peso por día en el grupo experimental fue equivalente en comparación con el grupo de referencia amamantado (análisis post hoc) desde la visita en el punto de referencia hasta la edad de 17 semanas, tanto en PP como en los conjuntos de datos de ITT, utilizando un margen de equivalencia de ± 3 g/día. Se demostró la equivalencia de la ganancia de peso por día para la fórmula experimental en comparación con el grupo de fórmula estándar (población PP e ITT), incluso cuando solo se seleccionaron neonatos apuntados antes de los 14 días de edad.

[0094] Las puntuaciones z promedio de la relación peso-edad por visita y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 % mostraron que el crecimiento en peso del grupo de referencia amamantado no era diferente de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Entre el inicio y las 13 semanas de edad, el grupo de control y el grupo experimental mostraron una puntuación z de la relación peso-edad más baja que los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes amamantados. Para el grupo ITT, las puntuaciones z del grupo experimental se aproximaron más a las del grupo alimentado con leche materna, pero no se sugirió una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (datos no mostrados). A las 17 semanas de edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental o el grupo de control y los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En contraste, a las 52 semanas de edad, el grupo de control mostró una puntuación z de la relación peso-edad significativamente mayor en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. El grupo experimental fue a las 52 semanas en particular más similar al grupo de referencia amamantado según lo indicado por el IC superpuesto y para ambos grupos no hubo nada que sugiriera una diferencia con respecto a los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 1 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT por categoría de edad (al nacer, a las 17 y a las 52 semanas de edad). El conjunto de datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados).

Curiosamente, aunque los efectos se presentaron tanto en las niñas como en los niños, el mayor efecto se observó en los niños, tanto en el grupo PP como en el de ITT (datos no mostrados).

[0095] A las 52 semanas de edad, la diferencia de peso entre los grupos de estudio se comparó mediante un análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta las 52 semanas) y corrigiendo los factores de estratificación. Los resultados (en gramos, para el periodo en conjunto), como se muestra en la tabla 1, revelan que tanto para los conjuntos de datos ITT como para los PP, el grupo que recibió la fórmula de control tiene un peso mayor, pero no un peso significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo que recibió la fórmula experimental. Sin embargo, la comparación del grupo de control con el grupo de referencia amamantado revela un peso significativamente mayor estadísticamente en el grupo de control para los conjuntos de datos ITT y PP, respectivamente (estimación del control de diferencia de peso frente a amamantados 551.09 g ($p = 0.0009$) para ITT y 593.03 g ($p = 0.0009$) para PP). La comparación del grupo experimental con el grupo de referencia de lactancia materna mostró mayor peso en el grupo experimental, lo cual no fue estadísticamente diferente para el conjunto de datos PP (estimación de la diferencia de peso 254.89 ($p = 0.1027$)). En comparación con el grupo de control, el grupo experimental estaba más próximo al grupo amamantado.

Tabla 1: Diferencias en peso (gramos) a las 52 semanas entre los grupos de estudio según el análisis de CCP.

		Estimaciones del grupo ITT de la diferencia en peso (gramos) a las 52 semanas (valor p)	Estimaciones del grupo PP de la diferencia en peso (gramos) a las 52 semanas (valor p)
Experimental control	vs	-190.11 (0.2524)	-350.50 (0.0580)
Experimental amamantado	vs	357.53 (0.0254)	254.89 (0.1027)

	Estimaciones del grupo ITT de la diferencia en peso (gramos) a las 52 semanas (valor p)	Estimaciones del grupo PP de la diferencia en peso (gramos) a las 52 semanas (valor p)
Control vs amamantado	551.09 (0.0009)	593.03 (0.0009)
Análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta las 52 semanas) y corrigiendo los factores de estratificación.		

IMC

5 [0096] La mediana del IMC para niños y niñas incluidos en los tres grupos de estudio estaba claramente dentro de la puntuación z de -1 y +1 de las puntuaciones z de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para el conjunto de datos ITT y PP (datos no mostrados).

10 [0097] Las puntuaciones z promedio de la relación IMC-edad y los correspondientes intervalos de confianza del 95 % mostraron que el crecimiento en IMC del grupo de referencia amamantado no era diferente de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Para el grupo de ITT a las 17 semanas de edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de control y los patrones de crecimiento infantil de la OMS, mientras que la puntuación z del IMC del grupo experimental fue menor y significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En contraste, a las 15 52 semanas de edad, el grupo de control mostró una puntuación z de la relación IMC-edad significativamente más alta en comparación con los patrones de crecimiento infantil de la OMS en lactantes amamantados. Por otra parte, el grupo experimental era más parecido al grupo de referencia amamantado según lo indicado por el IC superpuesto y para ambos grupos no hubo diferencias significativas con respecto a los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 2 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT. El conjunto de 20 datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados). Curiosamente, aunque los efectos se presentaron tanto en las niñas como en los niños, el mayor efecto se observó en los niños, tanto en el grupo PP como en el de ITT (datos no mostrados).

25 [0098] A las 52 semanas de edad, la diferencia de IMC entre los grupos de estudio se comparó mediante un análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta los 12 meses) y corrigiendo los factores de estratificación. Los resultados que se muestran en la tabla 2 revelan que, para los conjuntos de datos de ITT y PP, el grupo que recibió la fórmula de control tuvo el IMC más alto, que fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico en comparación con el grupo que recibió la fórmula experimental y en comparación con el grupo de referencia amamantado. La comparación del grupo experimental con el grupo de referencia de lactancia materna mostró un IMC más alto, pero no significativamente diferente desde el punto 30 de vista estadístico, en el grupo experimental, ni para el conjunto de datos de ITT ni para el PP.

Tabla 2: Diferencias en el IMC (kg/m²) a las 52 semanas entre los grupos de estudio según el análisis de CCP

	Estimaciones del grupo ITT de la diferencia en IMC a las 52 semanas (valor p)	Estimaciones del grupo de PP de la diferencia en el IMC a las 52 semanas (valor p)
Experimental vs. control	-0.80 (0.0006)	-0.89 (0.0014)
Experimental vs. amamantado	0.41 (0.0682)	0.42 (0.0727)
Control vs. amamantado	1.22 (<.0001)	1.30 (<.0001)
Análisis de CCP, considerando el periodo de estudio general (desde el inicio hasta los 12 meses) y corrigiendo los factores de estratificación.		

Peso-estatura

35 [0099] La mediana de la relación peso-estatura para niños y niñas (incluida en los tres grupos de estudio estaba claramente dentro de la puntuación z de -1 y +1 de las puntuaciones z de los patrones de crecimiento infantil de la OMS, para el conjunto de datos ITT y PP (datos no mostrados).

40 [0100] En línea con las puntuaciones z de la relación IMC-edad, ninguno de los grupos de estudio reveló una puntuación z de la relación peso-estatura al nacer que fuera significativamente diferente de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Las puntuaciones z promedio de la relación peso-estatura del grupo experimental eran ligeramente más bajas y significativamente diferentes del crecimiento del niño según la OMS a las 17 semanas de edad.

[0101] A las 52 semanas de edad, ya no hubo diferencias entre el grupo experimental y los patrones de crecimiento infantil de la OMS. Por el contrario, las puntuaciones z promedio de la relación peso-estatura del grupo de control a las 52 semanas de edad fueron mayores y significativamente diferentes de los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La figura 3 muestra los resultados obtenidos para el conjunto de datos ITT. El conjunto de datos PP mostró resultados similares (datos no mostrados). Curiosamente, aunque los efectos se presentaron tanto en las niñas como en los niños, el mayor efecto se observó en los niños, tanto en el grupo PP como en el de ITT (datos no mostrados). Cabe señalar que la diferencia entre la fórmula de control y el grupo de referencia amamantado está en consonancia con las observaciones que se encuentran en la literatura científica cuando se comparan los lactantes alimentados con leche materna y los lactantes alimentados con fórmula (Dewey et al., 1993, Am J Clin Nutr 57: 140-145.). Todos los valores medios (para el peso, el IMC, la relación peso-estatura, la circunferencia de la cabeza y los pliegues de la piel) están claramente dentro del rango de los lactantes normales y sanos que no tienen riesgo de obesidad.

Grosor del pliegue cutáneo y circunferencia de la cabeza

[0102] El grosor de los pliegues cutáneos es una medida no invasiva de la grasa corporal en lactantes y es una indicación del desarrollo del cuerpo. A las 52 semanas se determinaron los pliegues cutáneos de bíceps, tríceps, suprailíacos y subescapulares, así como la suma de estos pliegues cutáneos. Los pliegues cutáneos del grupo de referencia alimentado con leche materna (ITT) fueron menores en el caso de los bíceps, tríceps, suprailíacos y la suma de pliegues cutáneos, y fueron mayores para el pliegue subescapular en comparación con el grupo control. En todos los casos, los pliegues cutáneos del grupo experimental fueron intermedios y más cercanos al grupo de referencia alimentado con leche materna que al grupo control. La puntuación z de pliegues cutáneos de tríceps y subescapular del grupo de referencia de lactancia materna fue la más próxima al patrón de crecimiento infantil de la OMS de los lactantes alimentados con leche humana, y también todos los pliegues cutáneos en el grupo experimental estaban más cerca del patrón de crecimiento infantil de la OMS que el grupo de control. Asimismo, la puntuación z de la relación de la circunferencia de la cabeza con la edad del grupo experimental (ITT) fue muy similar a la del grupo de referencia alimentado con leche materna, y similar al patrón de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche materna. La puntuación z del grupo de control (ITT), por otro lado, fue mayor a los 12 meses de edad que la de los otros dos grupos y fue significativamente más alta que el patrón de crecimiento infantil de la OMS.

[0103] Estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana y/o en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que estén más próximos de la trayectoria de crecimiento o del desarrollo corporal óptimos de los patrones de crecimiento infantil de la OMS de lactantes alimentados con leche humana. Además, estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, en particular cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con la fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos. Además, estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula para lactantes en la promoción de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o para prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
 - b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal similares a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana.
2. Composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
 - b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la promoción de una trayectoria de crecimiento postnatal o un desarrollo corporal en un lactante hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más próximos a la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.
3. Composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
 - b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para usar en la mejora de la trayectoria de crecimiento postnatal o del desarrollo corporal en un lactante hacia la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal observados en lactantes alimentados con leche humana, preferiblemente cuando se compara con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en lactantes alimentados con fórmula para lactantes de la fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0.5 μm y que no tienen un revestimiento de fosfolípidos.
4. Composición nutricional seleccionada de una fórmula para lactantes y fórmula de continuación que comprende de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, de 1.25 a 5 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, y que comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o que tenga un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos, y/o
 - b) en la superficie, al menos en parte, un recubrimiento de fosfolípidos para i) promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal equilibrados en un lactante y/o ii) prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal desequilibrados en un lactante.
5. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del lactante.
6. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal se seleccionan del grupo que consiste en la trayectoria o el desarrollo del peso corporal, el peso para la estatura y/o el índice de masa corporal (IMC).
7. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde a los 12 meses el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana.
8. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde a los 12 meses el lactante tiene un peso y/o IMC y/o un peso por estatura que se aproxima al peso y/o IMC y/o peso por estatura a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para lactantes alimentados con leche humana.
9. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal son la trayectoria o el desarrollo de la circunferencia de la cabeza.

10. Composición nutricional para su uso según la reivindicación 9, donde a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de los lactantes alimentados con leche humana.
- 5 11. Composición nutricional para su uso según las reivindicaciones 9 o 10, donde a los 12 meses el lactante tiene una circunferencia de cabeza aproximada a la circunferencia de cabeza a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS para los lactantes alimentados con leche humana.
- 10 12. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo del cuerpo son la trayectoria o el desarrollo para el grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente el grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o el grosor del pliegue cutáneo del tríceps.
- 15 13. Composición nutricional para usar según la reivindicación 12, donde a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps, aproximado al grosor del pliegue cutáneo, preferiblemente grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de lactantes alimentados con leche humana.
- 20 14. Composición nutricional para usar según las reivindicaciones 12 o 13, donde a los 12 meses el lactante tiene un grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps aproximado al grosor del pliegue cutáneo subescapular y/o grosor del pliegue cutáneo del tríceps a los 12 meses de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de lactantes alimentados con leche humana de la OMS.
- 25 15. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el lactante es un bebé nacido a término.
- 30 16. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el lactante es un bebé varón.
17. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los glóbulos lipídicos tienen
 - a) un diámetro modal, basado en un volumen de al menos 1.0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos 45 % en volumen con respecto al total de lípidos y
 - b) en la superficie, al menos en parte, una capa de fosfolípidos.
- 35 18. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un 0.5 % en peso de fosfolípidos con respecto al total de lípidos.
- 40 19. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los fosfolípidos comprenden al menos el 15 % en peso de esfingomielina con respecto al total de fosfolípidos.
- 45 20. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el lípido comprende triglicéridos que comprenden al menos el 10 % en peso de ácido palmítico con respecto al total de ácidos grasos, y donde al menos el 15 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos.
- 50 21. Composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fórmula es un polvo, adecuado para reconstituir con agua con el fin de proporcionar una fórmula lista para beber.

