

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 494**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23L 33/10** (2006.01)

**A23L 33/115** (2006.01)

**A23L 33/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2016 PCT/NL2016/050244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16163883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2016 E 16731361 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3280275**

54 Título: **Alimento con glóbulos lipídicos grandes que comprenden grasa vegetal recubierta con fosfolípidos de leche para mejorar la absorción de las grasas**

30 Prioridad:

**10.04.2015 EP 15163217**

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

**19.02.2020**

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)  
Eerste Stationsstraat 186  
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**VAN DE HEIJNING, HUBERTUS JOSEPHUSMARIA y  
ACTON, DENNIS STANLEY**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 743 494 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Alimento con glóbulos lipídicos grandes que comprenden grasa vegetal recubierta con fosfolípidos de leche para mejorar la absorción de las grasas

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se incluye en el campo de las composiciones nutricionales, en particular en el campo de los preparados para lactantes o de continuación, que tienen un efecto beneficioso en el vaciamiento gástrico.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La leche humana es la principal fuente de energía para muchos lactantes durante la primera parte de sus vidas y es el método preferido de alimentación. Sin embargo, hay circunstancias que hacen que la lactancia sea imposible o menos deseable. En esos casos, los preparados para lactantes son una buena alternativa. La composición de los preparados para lactantes modernos está adaptada de tal manera que cumple con muchos de los requisitos nutricionales especiales del lactante en rápido crecimiento y desarrollo. Aún así, parece que se pueden hacer mejoras en la constitución de los preparados de leche para lactantes.

15 [0003] La velocidad de vaciamiento gástrico aumenta en los lactantes que se alimentan con leche materna, en comparación con los lactantes que se alimentan con preparado para lactantes estándar. Un retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico es desventajoso para los bebés, ya que puede aumentar el riesgo de reflujo gastroesofágico. También se altera la cinética de la digestión y la absorción de nutrientes, lo que puede afectar a la cinética de la liberación de hormonas y a la forma en la que el cuerpo procesa los nutrientes.

20 [0004] Los factores nutricionales que se considera que afectan a la velocidad de vaciamiento gástrico son principalmente la densidad calórica, la viscosidad, la osmolalidad, la concentración de proteínas y la presencia y concentración de caseína, pero se ha prestado poca atención a los lípidos.

25 [0005] La leche humana es rica en lípidos, que son una fuente clave de energía y nutrientes esenciales durante la lactancia. El tamaño del glóbulo lipídico tiene un diámetro modal medio basado en volumen de aproximadamente 4 µm. Los glóbulos grasos de la leche de la leche humana o de la leche bovina están cubiertos con una membrana de tres capas, la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM) compuesta de fosfolípidos y otros lípidos polares y proteínas de membrana. Una comparación entre los lípidos de la leche humana y los de los preparados actuales de leche para lactantes muestra diferencias en la estructura física. Las gotitas de lípidos producidas durante el procesamiento del preparado de leche para lactantes (IMF por sus siglas en inglés) tienen un diámetro modal basado en volumen de aproximadamente 0,3 a 0,5 µm, y están recubiertas principalmente con proteínas como la caseína.

30 [0006] Michalski et al. en Eur J Nutr (2005), 44:436-444 y Eur J Nutr (2006) 45:215-224 estudian las influencias directas del estado de dispersión y la estructura supramolecular de la grasa láctea en varias preparaciones de productos lácteos en el metabolismo de los triglicéridos en ratas. En estos estudios se midió un efecto directo de diferentes composiciones grasas y el valor máximo de triglicéridos en plasma (triacilglicerol) se detectó para una preparación grasa no emulsionada, mientras que se detectó un perfil más gradual para una preparación grasa con pequeñas gotitas cubiertas de caseína.

35 [0007] WO2011/108934 se refiere a un método para programar el procesamiento posprandial de la grasa en lactantes mediante una composición nutricional que comprende glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos.

40 [0008] Bourlieu et al., en Food Chemistry, 2015,182: 224-235 compararon, usando digestiones gástricas *in vitro* semidinámicas, una emulsión de leche mínimamente procesada que contenía glóbulos grasos de leche nativa (leche de vaca), y dos preparados para lactantes procesados modelo (homogeneizados u homogeneizados/pasteurizados) con glóbulos lipídicos pequeños de nueva formación recubiertos principalmente con proteínas. El procesamiento de los preparados para lactantes modificó el mecanismo de agregación gástrica de los glóbulos grasos de la leche y la cinética de liberación de ácidos grasos y péptidos en comparación con el preparado mínimamente procesado.

45 [0009] Sin embargo, el uso de fracciones grasas de leche de vaca enriquecidas o procesos para obtener grandes glóbulos de grasa láctea nativa como se ha descrito anteriormente para aplicar en el preparado para lactantes es comercialmente menos relevante, ya que la composición de ácidos grasos de la grasa de la leche de vaca comprende una cantidad demasiado baja de ácidos grasos esenciales para cumplir con los requisitos normativos para los preparados para lactantes. Además, tales procesos pueden no ser económicamente viables a gran escala. Además, por razones de seguridad alimentaria, se requiere un tratamiento térmico durante la producción de los preparados para

lactantes y, para producir preparados en polvo, el formato preferido para los preparados para lactantes y de continuación, se aplica calor adicional durante la etapa de secado por pulverización.

Resumen de la invención

5 [0010] Es necesario disponer de preparados para lactantes, preparados de continuación o preparados para el crecimiento, que i) contengan glóbulos lipídicos que contengan grasa vegetal alta en ácidos grasos esenciales, ii) se acaben de formar durante los pasos de homogeneización durante el proceso de producción y iii) preferiblemente se  
10 hayan tratado térmicamente durante el proceso de producción de tales preparados, en donde la velocidad de vaciamiento gástrico aumenta y la cinética de absorción y digestión de grasa posprandial se incrementa y es más comparable a la velocidad de vaciamiento y la cinética de la absorción y digestión de grasa posprandial de la leche humana.

15 [0011] En un ensayo clínico con diseño cruzado, se analizó la absorción de grasa posprandial mediante la comparación de una composición nutricional con glóbulos lipídicos grandes y recubiertos con fosfolípidos frente a una composición nutricional estándar con glóbulos lipídicos pequeños recubiertos con caseína y proteína de suero. Las composiciones nutricionales fueron similares en composición, excepto por el tamaño de los glóbulos lipídicos y la presencia de fosfolípidos. Ambas composiciones nutricionales comprendían glóbulos lipídicos que se acababan de formar en una  
20 etapa de homogeneización suave de una fase acuosa y grasa durante el proceso de producción y que se habían tratado con calor durante el proceso de producción. Se descubrió que la velocidad de vaciamiento gástrico aumentaba, la incidencia y la velocidad de absorción posprandial de lípidos aumentaban al consumir la composición nutricional con glóbulos lipídicos grandes y recubiertos con fosfolípidos en comparación con el consumo de la composición nutricional estándar. Además, en un modelo *in vitro* que imitaba de cerca las condiciones digestivas de los lactantes de corta  
25 edad, los inventores descubrieron que las composiciones nutricionales con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos mostraban una disminución en la velocidad y extensión de la formación de agregados de proteínas en condiciones estomacales y una disminución en la tasa de lipólisis, en comparación con el preparado de control. La tasa de lipólisis fue más óptima cuando se utilizaron fosfolípidos derivados de la leche, y cuando los triglicéridos de la leche estaban presentes junto a lípidos vegetales.

30 [0012] La presente invención, por lo tanto, se refiere a composiciones nutricionales con una velocidad de vaciamiento gástrico aumentada y/o una absorción posprandial de lípidos avanzada, y/o una velocidad aumentada de absorción posprandial de lípidos, debido a la presencia de glóbulos lipídicos que son más grandes de lo convencional, o con una  
35 área de superficie específica inferior a lo convencional, y que comprenden un recubrimiento que comprende fosfolípidos derivados de la leche, en comparación con la velocidad de vaciamiento gástrico o la absorción posprandial de lípidos de los preparados para lactantes estándar, y que se consideran más comparables a las velocidades de vaciamiento gástrico y de absorción posprandial de lípidos observadas para la alimentación con leche humana.

Descripción detallada

40 [0013] La presente invención se refiere a una composición nutricional que comprende carbohidratos, proteína, y glóbulos lipídicos, donde la proteína comprende caseína y donde los glóbulos lipídicos comprenden triglicéridos derivados de grasa vegetal y fosfolípidos derivados de leche de mamífero no humano, y donde los glóbulos lipídicos tienen

45 un diámetro modal de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , o  
un área de superficie específica de 0,5 a 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos, o  
un diámetro modal de 2 a 6  $\mu\text{m}$  y un área de superficie específica de 0,5 a 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos y donde los glóbulos lipídicos comprenden un recubrimiento que comprende fosfolípidos,

50 para su uso para

potenciar la absorción posprandial de lípidos y/o  
para aumentar la velocidad de absorción posprandial de lípidos.

55 [0014] A lo largo de toda esta descripción, el término "grasa" y "lípidos" se usan de forma intercambiable.

Componente lipídico

60 [0015] La composición para administrar según el presente método o uso comprende lípidos. La composición comprende al menos triglicéridos derivados de grasa vegetal y fosfolípidos derivados de leche de mamífero no humano. Preferiblemente, la composición comprende al menos 70 % en peso, más preferiblemente al menos 80 % en peso, más preferiblemente al menos 85 % en peso de triglicéridos, aún más preferiblemente al menos 90 % en peso de

triglicéridos basado en los lípidos totales. Los lípidos pueden comprender además uno o más de entre ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos.

5 [0016] Los lípidos proporcionan preferiblemente del 30 al 60% de las calorías totales de la composición. Más preferiblemente, la presente composición comprende lípidos que proporcionan del 35 al 55% de las calorías totales, incluso más preferiblemente la presente composición comprende lípidos que proporcionan del 40 al 50% de las calorías totales. Cuando está en forma líquida, por ejemplo, como un líquido listo para el consumo, la composición comprende preferiblemente de 2,1 a 6,5 g de lípidos por 100 ml, más preferiblemente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. En una forma de realización, la composición para administrar de acuerdo con el presente método o uso comprende al menos 15% en peso de lípidos basado en el peso en seco de la composición. Basándose en el peso seco, la composición comprende preferiblemente del 10 al 50% en peso, más preferiblemente del 12,5 al 40% en peso de lípidos, incluso más preferiblemente del 15 al 35% en peso de lípidos, incluso más preferiblemente del 19 al 30% en peso de lípidos.

15 [0017] La composición para administrar comprende triglicéridos derivados de grasa vegetal. En una forma de realización, derivados de grasa vegetal significa originados a partir de grasa vegetal. Preferiblemente, la composición comprende lípidos vegetales. La presencia de lípidos vegetales permite ventajosamente un perfil óptimo de ácidos grasos, alto en ácidos grasos poliinsaturados y que recuerda más a la grasa de la leche humana. El uso de lípidos de leche de rumiantes, en particular leche de vaca por sí sola, o de otros mamíferos de rumiantes domésticos, no proporciona un perfil óptimo de ácidos grasos. Se sabe que este perfil de ácidos grasos menos óptimo, como una gran cantidad de ácidos grasos saturados, no es beneficioso. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes de lípidos seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza (aceite de semillas de lino), aceite de semilla de canola (tal como aceite de colza, aceite de semillas de canola con bajo contenido de ácido erúxico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espino amarillo, aceite de cáñamo, aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto oleico, aceite de oliva, aceite de semillas de grosella negra, aceite de viborera, aceite de coco, aceite de palma y aceite de semillas de palma. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes de lípidos seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza, aceite de canola, aceite de coco, aceite de girasol y aceite de girasol alto oleico. Preferiblemente, la composición comprende del 30 al 99,5% en peso de lípidos vegetales basado en los lípidos totales, más preferiblemente del 35 al 99% en peso, incluso más preferiblemente del 40 al 95% en peso, basado en los lípidos totales.

#### Fosfolípidos

35 [0018] La composición para administrar comprende fosfolípidos derivados de leche de mamíferos no humanos. En una forma de realización, derivados de leche de mamíferos no humanos significa originados a partir de leche de mamíferos no humanos. Los fosfolípidos derivados de leche de mamíferos no humanos comprenden glicerofosfolípidos y esfingomielina. Los fosfolípidos derivados de leche de mamíferos no humanos están comprendidos preferiblemente en un recubrimiento en la superficie del glóbulo lipídico. Por "recubrimiento" se entiende que la capa superficial externa del glóbulo lipídico comprende fosfolípidos, mientras que estos fosfolípidos están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico.

45 [0019] No todos los fosfolípidos que están presentes en la composición tienen que estar comprendidos necesariamente en el recubrimiento, pero preferiblemente la mayor parte de ellos lo está. Preferiblemente más del 30% en peso, preferiblemente más del 50% en peso, más preferiblemente más del 70% en peso, incluso más preferiblemente más del 85% en peso, de la manera más preferible más del 95% en peso de los fosfolípidos que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos.

50 [0020] En una forma de realización, la composición para administrar comprende al menos 0,5% en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales. Preferiblemente, la composición para administrar comprende del 0,5 al 20% en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales, más preferiblemente del 0,5 al 10% en peso, más preferiblemente del 1 al 10% en peso, incluso más preferiblemente del 1,0 al 5% en peso, incluso más preferiblemente 1,0 a 2,0% en peso de fosfolípidos basado en los lípidos totales. Preferiblemente, al menos el 80% en peso de los fosfolípidos se deriva de leche de mamíferos no humanos, más preferiblemente al menos el 90% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 95% en peso o el 99% en peso o preferiblemente todos los fosfolípidos se derivan de leche de mamíferos no humanos.

60 [0021] Preferiblemente, la composición para administrar comprende esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforiletanolamina esterificada en el grupo 1-hidroxi de una ceramida. Preferiblemente, la composición para administrar de acuerdo con el presente método o uso comprende de 0,05 a 10% en peso de esfingomielina basado en los lípidos totales, más preferiblemente de 0,1 a 5% en peso, incluso más preferiblemente de 0,2 a 2% en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos 15% en peso, más

preferiblemente al menos 20% en peso de esfingomielina basado en los fosfolípidos totales. Preferiblemente, la cantidad de esfingomielina es inferior al 50% en peso basado en los fosfolípidos totales.

5 [0022] Preferiblemente, la composición para administrar comprende glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son una clase de lípidos formados a partir de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en el carbono 1 y el carbono 2 de la fracción de la cadena principal de glicerol y un grupo fosfato cargado negativamente unido al carbono 3 del glicerol a través de un enlace de éster, y opcionalmente un grupo colina (en caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo serina (en caso de fosfatidilserina, PS), un grupo etanolamina (en caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo inositol (en caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo glicerol (en caso de fosfatidilglicerol, PG) unido al grupo fosfato. Preferiblemente, la composición contiene PC, PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PS. Preferiblemente, la composición para administrar comprende al menos 1% en peso, preferiblemente al menos 2% en peso de fosfatidilserina basado en los fosfolípidos totales. Preferiblemente, la cantidad de fosfatidilserina es inferior al 10% en peso basado en los fosfolípidos totales.

15 [0023] Los fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos incluyen fosfolípidos aislados de lípidos de la leche, lípidos de la nata, lípidos de suero de nata, lípidos de suero de mantequilla, lípidos de suero beta, lípidos de suero de leche, lípidos de queso y/o lípidos de suero de mantequilla. El lípido de suero de leche se obtiene típicamente durante la fabricación de suero de mantequilla. El lípido de suero de mantequilla o el lípido de suero beta se obtiene típicamente durante la fabricación de grasa láctea anhidra a partir de nata o mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos se obtienen de la nata de la leche. Los fosfolípidos se derivan preferiblemente de la leche de vacas, equinos, ovejas, cabras, búfalas, yeguas y camellas, de la manera más preferible de la leche de vaca. Lo más preferido es usar un extracto de lípidos aislado de la leche de vaca. Una fuente adecuada de fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos es la fracción que se puede aislar de la leche llamada membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM). Por lo tanto, en una forma de realización, los fosfolípidos para utilizar según la presente invención se proporcionan como MFGM.

20 [0024] Los fosfolípidos derivados de la grasa láctea se encuentran en la superficie del glóbulo lipídico, es decir, están comprendidos en un recubrimiento o capa externa. En una forma de realización, los glóbulos lipídicos comprenden una monocapa que comprende fosfolípidos derivados de la grasa láctea. Una forma adecuada de determinar si los lípidos polares se encuentran en la superficie de los glóbulos lipídicos es la microscopía de barrido láser o la microscopía electrónica de transmisión. El uso concomitante de lípidos polares, en particular fosfolípidos, derivados de la leche de animales domésticos y triglicéridos derivados de lípidos vegetales, permite fabricar glóbulos lipídicos recubiertos con un recubrimiento más similar a la leche humana, al tiempo que proporciona un perfil óptimo de ácidos grasos.

### 35 Grasa láctea

[0025] Preferiblemente, la composición para administrar comprende grasa o lípidos de leche de mamífero. Preferiblemente, la composición comprende lípidos de leche de rumiantes, preferiblemente leche de vaca, leche de cabra, leche de oveja, leche de búfala, leche de yak, leche de reno y leche de camella, más preferiblemente leche de vaca. Preferiblemente, la leche de mamífero no es leche humana. Por lo tanto, en una forma de realización, la composición para administrar comprende grasa láctea de mamífero no humano. Preferiblemente, el componente de leche de mamífero comprende al menos 70% en peso de triglicéridos, más preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 97% en peso.

45 [0026] Preferiblemente, el lípido de la leche de mamífero se deriva del grupo que consiste en mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, más preferiblemente grasa láctea anhidra y aceite de mantequilla. Dichas fuentes de lípidos grasos de la leche tienen niveles elevados de triglicéridos. Además, estas fuentes de lípidos están en forma de una fase grasa continua o en una forma de emulsión de agua en aceite. El uso de estas fuentes de grasa láctea durante la fabricación de la composición nutricional de la presente invención permite la formación de glóbulos lipídicos, en los que cada glóbulo comprende una mezcla de grasa vegetal y grasa láctea.

50 [0027] Grasa láctea en la presente invención se refiere a todos los componentes lipídicos de la leche, producidos por mamíferos, como la vaca, y se encuentra en la leche comercial y en los productos derivados de la leche. La mantequilla como se define en este documento es una emulsión de agua en aceite que comprende más del 80% en peso de grasa láctea.

[0028] La grasa de mantequilla, como se define en el presente documento, se refiere a todos los componentes grasos de la leche que se pueden separar mediante batido, en otras palabras, presentes en la mantequilla.

60 [0029] La grasa láctea anhidra (AMF por sus siglas en inglés) es un término conocido en la técnica y se refiere a la grasa extraída de la leche. Típicamente, la AMF comprende más del 99% en peso de lípidos basado en el peso total.

Se puede preparar extrayendo grasa láctea a partir de nata o mantequilla. El aceite de mantequilla anhidro como se define en el presente documento es sinónimo de AMF.

5 [0030] El aceite de mantequilla también es un término conocido en la técnica. Típicamente se refiere a un extracto de lípidos de leche con más del 98% en peso de lípidos y típicamente es un precursor en el proceso de preparación de la grasa láctea anhidra o del aceite de mantequilla anhidro.

10 [0031] Preferiblemente, la composición comprende de 5 a 70% en peso de lípidos de leche de mamíferos no humanos basado en los lípidos totales. En una forma de realización, la composición comprende del 10 al 65% en peso, incluso más preferiblemente del 15 al 60% en peso, incluso más preferiblemente del 25 al 55% en peso de lípidos de leche de mamíferos no humanos basado en los lípidos totales. Preferiblemente, estos lípidos de la leche se seleccionan del grupo que consiste en mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra.

15 [0032] Preferiblemente, la proporción de grasa vegetal a grasa láctea varía de 3/7 a 20/1.

20 [0033] La composición también puede comprender lípidos no vegetales y grasas no lácteas, tales como grasas animales distintas de la grasa láctea, tales como aceite de pescado y lípidos del huevo, y aceites microbianos, de algas, fúngicos o de organismos unicelulares. Preferiblemente, la grasa no vegetal y no láctea está presente en una cantidad de como máximo 10% en peso basado en el lípido total, más preferiblemente como máximo 5% en peso. Preferiblemente, el lípido de la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende una fuente de grasa que comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), seleccionados del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite marino, aceite de algas, aceite microbiano, aceite de organismos unicelulares y lípidos del huevo en una cantidad de 0,25 a 10% en peso basado en los lípidos totales, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 10% en peso.

#### 25 Tamaño de los glóbulos lipídicos

30 [0034] Según la presente invención, los lípidos están presentes en la composición en forma de glóbulos lipídicos. Cuando están en forma líquida, estos glóbulos lipídicos se emulsionan en la fase acuosa. Alternativamente, los glóbulos lipídicos están presentes en un polvo, y el polvo es adecuado para la reconstitución con agua u otra fase acuosa de uso alimentario. Por lo general, y preferiblemente, los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y una superficie. El núcleo comprende preferiblemente grasa vegetal y grasa láctea y preferiblemente comprende al menos 80% en peso, más preferiblemente al menos 90% en peso de triglicéridos y más preferiblemente consiste esencialmente en triglicéridos. No todos los lípidos triglicéridos que están presentes en la composición tienen que estar comprendidos necesariamente 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, de la manera más preferible más del 98% en peso de los lípidos triglicéridos que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de los glóbulos lipídicos.

40 [0035] Los glóbulos lipídicos para administrar tienen un diámetro modal basado en volumen superior a 2,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente superior a 2,5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente superior a 3,0  $\mu\text{m}$ . Los glóbulos lipídicos para administrar tienen un diámetro modal basado en volumen inferior a 6,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior a 5,5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente inferior a 5,0  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, los glóbulos lipídicos tienen un diámetro modal basado en volumen de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2,0 a 6,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 2,5 a 6,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 3,0 a 6,0  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 3,0 a 5,5  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 3,0 a 5,0  $\mu\text{m}$ .

50 [0036] Los preparados para lactantes estándar o las leches de crecimiento tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal muy inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , típicamente de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$ . Se ha descubierto que los glóbulos lipídicos grandes tienen un efecto mejorado sobre la velocidad de vaciamiento gástrico.

55 [0037] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen de lípidos totales. El diámetro modal se refiere al diámetro que está más presente en función del volumen de lípidos totales, o el valor máximo en una representación gráfica, en la que el eje X representa el diámetro y el eje Y el volumen (%). Un método adecuado para determinar el volumen de los glóbulos lipídicos y su distribución de tamaño es mediante el uso de un analizador de tamaño de partículas Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796. El área de superficie específica de los glóbulos lipídicos es el área de superficie por peso de los lípidos y disminuye a medida que aumenta el tamaño de los glóbulos. El área superficial específica de los glóbulos lipídicos puede calcularse a partir de la distribución del tamaño de partícula de los glóbulos lipídicos y la concentración y densidad del lípido. Los glóbulos lipídicos para administrar según el presente método o uso tienen preferiblemente un área superficial específica de 0,5 a 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos, preferiblemente de 1,0 a 10,0  $\text{m}^2/\text{g}$ , más preferiblemente de 1,5 a 8,0  $\text{m}^2/\text{g}$ , incluso más preferiblemente de 2,0 a 7,0  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos.  $D[3,2]$  es el diámetro medio

de momento de la superficie o el diámetro medio de Sauter y puede determinarse con el software analizador de partículas Mastersizer.  $D[4,3]$  es el diámetro medio de momento del volumen o el diámetro medio de De Brouckere.

5 [0038] En WO 2010/0027258 y WO 2010/0027259 se describen métodos para obtener glóbulos lipídicos con un mayor tamaño y/o recubrimiento con fosfolípidos se describen.

#### Composición de ácidos grasos

10 [0039] En este documento, LA se refiere al ácido linoleico y/o la cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere al ácido  $\alpha$ -linolénico y/o la cadena de acilo (18:3 n3); LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere al ácido docosahexaenoico y/o la cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere al ácido eicosapentaenoico y/o la cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere al ácido araquidónico y/o la cadena de acilo (20:4 n6); DPA se refiere al ácido docosapentaenoico y/o la cadena de acilo (22:5 n3). PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados y/o cadenas de acilo que comprenden 2 o más enlaces insaturados; MUFA se refiere a ácidos grasos y/o cadenas de acilo que comprenden un enlace insaturado; SFA se refiere a ácidos grasos saturados y/o cadenas de acilo. Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 8 a 12 átomos de carbono. El ácido butírico (BA) se refiere a ácidos grasos y/o cadenas de acilo que comprenden 4 átomos de carbono.

20 [0040] Preferiblemente, la composición para administrar comprende de 10 a 25% en peso de PUFA basado en los ácidos grasos totales. Las cantidades superiores al 25% en peso serán mucho más altas que las presentes en la leche humana y conllevarán problemas tecnológicos como la estabilidad en la composición nutricional.

25 [0041] El LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para fomentar un crecimiento y desarrollo saludables. Por lo tanto, la composición comprende preferiblemente menos del 20% en peso de LA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente del 5 al 15% en peso. Preferiblemente, la composición comprende más del 5% en peso de LA basado en los ácidos grasos, preferiblemente al menos 10% en peso basado en los ácidos grasos totales. Preferiblemente, el ALA está presente en una cantidad suficiente para fomentar un crecimiento y desarrollo saludables del lactante. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente al menos 0,5% en peso de ALA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente comprende al menos 1,0% en peso de ALA basado en los ácidos grasos totales. Preferiblemente, la composición comprende al menos 1,4% en peso de ALA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 1,5% en peso. Preferiblemente, la composición comprende menos del 10% en peso de ALA, más preferiblemente menos del 5,0% en peso basado en los ácidos grasos totales. En una forma de realización, la composición para administrar de acuerdo con el presente método o uso de acuerdo con la invención comprende al menos 10% en peso de LA y al menos 1% en peso de ALA, preferiblemente del 10 al 20% en peso de LA y de 1 a 5% en peso de ALA.

40 [0042] En una forma de realización, la composición para administrar según la invención comprende al menos 0,3% en peso de BA basado en el peso de los ácidos grasos totales. En una forma de realización, la composición nutricional comprende del 0,3 al 4,0% en peso de BA basado en el peso de los ácidos grasos totales. La presencia de cantidades relativamente altas de BA es característica de los triglicéridos derivados de la leche de rumiantes, como la leche de vaca. No está presente en grasas vegetales o grasas ricas en MCT como el aceite de coco y tampoco se encuentra en los lípidos polares derivados de la grasa láctea. Por lo tanto, una forma alternativa de describir la presencia de triglicéridos grasos de la leche en una composición es definir el perfil de ácidos grasos de modo que tenga un contenido de BA del 0,3 al 4,0% en peso basado en los ácidos grasos totales. En función del peso total de ácidos grasos, la composición comprende preferiblemente al menos 0,3% en peso de BA, preferiblemente al menos 0,5% en peso, más preferiblemente al menos 0,6% en peso, más preferiblemente al menos 0,8% en peso. Preferiblemente, la composición tiene un % en peso de BA por debajo del 4% en peso basado en el peso de los ácidos grasos totales, más preferiblemente por debajo del 3% en peso, más preferiblemente por debajo del 2,5% en peso. Sin desear estar limitados por la teoría, la presencia de BA puede proporcionar los efectos ventajosos.

55 [0043] En una forma de realización, la composición para administrar de acuerdo con la invención comprende al menos 10% en peso de LA, al menos 1% en peso de ALA y al menos 0,3% en peso de BA, basado en el peso total de los ácidos grasos, preferiblemente de 10 a 20% en peso de LA, de 1 a 5% en peso de ALA y de 0,3 a 3% en peso de BA, basado en el peso total de los ácidos grasos.

60 [0044] Preferiblemente, la composición para administrar según la invención comprende al menos 5% en peso de MCFA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 7% en peso. La composición comprende ventajosamente menos del 15% en peso de MCFA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente menos del 10% en peso.

[0045] Preferiblemente, la composición para administrar según la invención comprende LC-PUFA, más preferiblemente LC-PUFA n-3. Más preferiblemente, la presente composición comprende EPA, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Dado que una baja concentración de DHA, DPA y/o EPA ya es efectiva y el crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de LC-PUFA n-3 en la presente composición, más preferiblemente de DHA, preferiblemente no excede el 5% en peso del contenido total de ácidos grasos. Preferiblemente, la composición comprende al menos 0,15% en peso, preferiblemente al menos 0,35% en peso, más preferiblemente al menos 0,75% en peso, de LC-PUFA n-3, más preferiblemente de DHA, del contenido total de ácidos grasos. La composición comprende preferiblemente al menos 0,25% en peso de LC-PUFA basado en los ácidos grasos totales. Preferiblemente, el lípido de la composición comprende una fuente de grasa que comprende del 0,25% en peso al 5% en peso de LC-PUFA basado en los ácidos grasos totales, de los cuales al menos el 0,15% en peso es LC-PUFA n-3 basado en los ácidos grasos totales seleccionados del grupo que consiste en DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA.

[0046] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente el ácido araquidónico (ARA) y LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente el DHA y el EPA y el ALA como su precursor, la composición preferiblemente comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de LC-PUFA n-6, más preferiblemente de 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 basado en los ácidos grasos totales. Como el ARA es importante para los lactantes para obtener unas membranas funcionales óptimas, especialmente las membranas de los tejidos neurológicos, la cantidad de LC-PUFA n-6, preferiblemente de ARA, es preferiblemente al menos 0,02% en peso, más preferiblemente al menos 0,05% en peso, más preferiblemente al menos 0,1% en peso basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente al menos 0,2% en peso. La presencia de cantidades preferiblemente bajas de ARA es beneficiosa en los alimentos para administrar a lactantes menores de 6 meses, ya que para estos lactantes los preparados para lactantes generalmente son la única fuente de nutrición. Preferiblemente, la relación en peso de LC-PUFA n-6/LC-PUFA n-3, más preferiblemente la relación en peso de ARA/DHA, es inferior a 3, más preferiblemente 2 o inferior, incluso más preferiblemente 1 o inferior.

#### Proteína

[0047] La composición para administrar comprende proteína, y la proteína comprende caseína. La proteína proporciona preferiblemente del 5 al 15% del total de calorías. Preferiblemente, la composición comprende proteína que proporciona del 6 al 12% del total de calorías. Más preferiblemente, la proteína está presente en la composición por debajo del 9% de las calorías. La leche humana comprende una cantidad menor de proteína con respecto a las calorías totales que la leche de vaca. La concentración de proteínas en una composición nutricional está determinada por la suma de proteínas, péptidos y aminoácidos libres. En función del peso en seco, la composición comprende preferiblemente menos del 12% en peso de proteína, más preferiblemente del 9,6 al 12% en peso, incluso más preferiblemente del 10 al 11% en peso. Tomando como base un producto líquido listo para beber, la composición comprende preferiblemente menos de 1,5 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente de 1,2 a 1,5 g, incluso más preferiblemente de 1,25 a 1,35 g.

[0048] La fuente de la proteína debe seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se garantice un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, además de la caseína, se prefieren las fuentes de proteínas basadas en las proteínas de la leche de vaca como el suero y las proteínas a base de soja, patata o guisante. Preferiblemente, la composición para administrar según el presente método o uso comprende caseína y proteína de suero. En caso de que se incluyan proteínas de suero, la proteína comprende preferiblemente suero ácido o suero dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos y puede incluir  $\alpha$ -lactalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Más preferiblemente, la proteína comprende suero ácido o suero dulce del que se ha eliminado el glucomacropéptido de la caseína (CGMP). Preferiblemente, la composición comprende al menos 3% en peso de caseína con respecto al peso en seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y/o no hidrolizada. Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

#### Carbohidratos digeribles

[0049] La composición para administrar comprende carbohidratos digeribles. El carbohidrato digerible proporciona preferiblemente del 30 al 80% de las calorías totales de la composición. Preferiblemente, el carbohidrato digerible proporciona del 40 al 60% del total de calorías. Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para el consumo, la composición comprende preferiblemente de 3,0 a 30 g de carbohidratos digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 6,0 a 20, incluso más preferiblemente de 7,0 a 10,0 g por 100 ml. Tomando como base el peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente del 20 al 80% en peso, más preferiblemente del 40 al 65% en peso de carbohidratos digeribles.

[0050] Las fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son la lactosa, la glucosa, la sacarosa, la fructosa, la galactosa, la maltosa, el almidón y la maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente en la leche humana. La lactosa tiene ventajosamente un índice glucémico bajo. La presente composición comprende preferiblemente lactosa. La presente composición comprende preferiblemente carbohidratos digeribles, en donde al menos 35% en peso, más preferiblemente al menos 50% en peso, más preferiblemente al menos 75% en peso, incluso más preferiblemente al menos 90% en peso, de la manera más preferible al menos 95% en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Tomando como base el peso en seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos 25% en peso de lactosa, preferiblemente al menos 40% en peso.

#### 10 Carbohidratos no digeribles

[0051] En una forma de realización, preferiblemente, la composición para administrar comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) de 2 a 250, más preferiblemente de 3 a 60.

[0052] Preferiblemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y/u oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galactooligosacáridos, de la manera más preferible transgalactooligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos. Los oligosacáridos no digeribles adecuados son, por ejemplo, Vivinal GOS (Frieslandcampina DOMO), Raftilin HP o Raftilose (Orafti).

[0053] Preferiblemente, la composición comprende de 80 mg a 2 g 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 en seco, la composición comprende preferiblemente 0,25% en peso a 20% en peso, más preferiblemente 0,5% en peso a 10% en peso, incluso más preferiblemente 1,5% en peso a 7,5% en peso.

#### Otros

[0054] Preferiblemente, la composición para administrar es adecuada para satisfacer las necesidades nutricionales diarias de un ser humano con una edad inferior a 36 meses, particularmente inferior a 24 meses, incluso más preferiblemente inferior a 18 meses, de la manera más preferible un bebé con edad de menos de 12 meses o menos, de la manera más preferible de 0 a 6 meses de edad. Por lo tanto, la composición nutricional es para alimentar o se usa para alimentar a un sujeto humano, preferiblemente un bebé menor de 36 meses, preferiblemente menor de 24 meses, incluso más preferiblemente menor de 18 meses. De la manera más preferible, la composición es para su administración a un bebé con una edad inferior a 12 meses o inferior para su alimentación.

[0055] Preferiblemente, la composición para administrar comprende lípidos y proteínas y carbohidratos digeribles en los que el lípido proporciona preferiblemente del 30 al 60% de las calorías totales, la proteína preferiblemente proporciona del 5 al 20%, más preferiblemente del 5 al 15% en peso, de las calorías totales y el carbohidrato digerible proporciona preferiblemente del 25 al 75% de las calorías totales. Preferiblemente, la composición comprende lípidos que proporcionan del 35 al 50% de las calorías totales, proteínas que proporcionan del 6 al 12% de las calorías totales y carbohidratos digeribles que proporcionan del 40 al 60% de las calorías totales. En una forma de realización, la proteína proporciona del 5 al 9% del total de calorías. La cantidad de calorías totales está determinada por la suma de calorías derivadas de proteínas, lípidos y carbohidratos.

[0056] La composición comprende preferiblemente otros ingredientes, tales como vitaminas, minerales según las directivas internacionales para preparados para lactantes.

[0057] En una forma de realización, la composición para administrar es un preparado para lactantes, un preparado de continuación o una leche de crecimiento.

[0058] Para cumplir los requisitos calóricos del lactante, la composición comprende preferiblemente de 45 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente de 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, incluso más preferiblemente de 60 a 75 kcal/100 ml de líquido. Esta densidad calórica asegura una relación óptima entre el consumo de agua y de calorías. La osmolaridad de la presente composición está preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l. La baja osmolaridad tiene como objetivo reducir el estrés gastrointestinal.

[0059] Preferiblemente, la composición está en forma líquida, con una viscosidad inferior a 35 mPa.s, más preferiblemente inferior a 6 mPa.s medida en un viscosímetro Brookfield a 20 °C a una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. De manera adecuada, la composición está en forma de polvo, que puede reconstituirse con agua u otro líquido acuoso de uso alimentario, para formar un líquido, o en una forma concentrada líquida que debe diluirse con agua. Se ha descubierto que los glóbulos lipídicos mantienen su tamaño y recubrimiento al reconstruirse. En una forma de

realización, la composición para administrar está en forma de polvo. En una forma de realización, el polvo se obtiene después de que la composición en la que se formaron los glóbulos lipídicos se haya sometido a un tratamiento térmico. Cuando la composición está en forma líquida, el volumen preferido administrado diariamente está en el intervalo de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente de aproximadamente 450 a 1000 ml por día.

5

### Aplicación

[0060] Los lípidos de la leche humana aportan aproximadamente el 45-55% del contenido energético de la leche, lo que equivale a una ingesta total de grasas de aproximadamente 5,5 kg en un lactante alimentado completamente con leche materna durante los primeros seis meses de vida. Los lípidos están principalmente en forma de triglicéridos, que son digeridos en el tubo digestivo por las lipasas. En los adultos, las lipasas ácidas (lipasa lingual y gástrica) constituyen el 30% de la hidrólisis lipídica durante la digestión, siendo la lipasa gástrica la que más contribuye. Estas lipasas ácidas no requieren ácido biliar o colipasa para una actividad enzimática óptima. En los lactantes, las lipasas ácidas son mucho más importantes, ya que proporcionan hasta el 50% de la actividad lipolítica total. La lipasa pancreática es secretada por el páncreas. Las sales biliares secretadas por el hígado y almacenadas en la vesícula biliar se liberan en el duodeno, donde recubren y emulsionan gotas de grasa grandes hasta convertirlas en gotas más pequeñas, lo que aumenta la superficie total de la grasa, lo que permite que la lipasa descomponga la grasa de manera más efectiva. Los monómeros resultantes (dos ácidos grasos libres y un 2-monoacilglicerol) luego se mueven mediante el peristaltismo a lo largo del intestino delgado para ser absorbidos por el sistema linfático. En los lactantes, los niveles de lipasa pancreática y sal biliar son bajos, por lo que los productos de la lipólisis gástrica desempeñan un papel importante en la digestión de los lípidos de la leche al compensar los bajos niveles de lipasa pancreática y la emulsificación.

[0061] Se ha descubierto que las composiciones nutricionales con glóbulos lipídicos más grandes que los convencionales que comprenden grasa vegetal con un diámetro modal basado en volumen de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , y/o un área de superficie específica de 0,5 y 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos y recubiertos con fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos tuvieron una mayor velocidad de vaciamiento gástrico en comparación con el preparado de leche infantil estándar y más comparable a la leche humana. También se incrementó la incidencia y la velocidad de absorción posprandial de lípidos. Además, se ha descubierto que las composiciones nutricionales con los glóbulos lipídicos más grandes que los convencionales y recubiertas con fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos mostraron una velocidad y una extensión disminuida de formación de agregados de proteínas en condiciones estomacales y una tasa de lipólisis disminuida, en comparación con los preparados de leche infantil estándar. También se ha descubierto que las composiciones nutricionales con glóbulos lipídicos más grandes que los convencionales que comprenden grasa vegetal con un diámetro modal basado en volumen de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , y/o un área superficial específica de 0,5 y 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos, y recubiertos con fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos tenían una mayor proporción de triglicéridos/apoB48 o una mayor carga de triglicéridos en los quilomicrones, o ambas, en comparación con los preparados de leche infantil estándar y más comparables a la leche humana.

[0062] Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones nutricionales con una absorción posprandial de lípidos avanzada y/o una mayor velocidad de absorción posprandial de lípidos debido a la presencia de glóbulos lipídicos que son más grandes de lo convencional, o con un área superficial específica menor de lo convencional, y que comprenden un recubrimiento que comprende fosfolípidos derivados de la leche, en comparación con el ritmo de absorción posprandial de lípidos o la velocidad de absorción posprandial de lípidos del preparado para lactantes estándar, y que se considera más comparable al ritmo de absorción posprandial de lípidos y a la velocidad posprandial de absorción de lípidos observada cuando se alimenta a humanos con leche.

[0063] Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones nutricionales con una mayor proporción de triglicéridos/apoB48 o una mayor carga de triglicéridos en los quilomicrones, o ambas, debido a la presencia de glóbulos lipídicos que son más grandes de lo convencional, o con un área superficial específica menor de lo convencional, y que comprenden un recubrimiento que comprende fosfolípidos derivados de la leche, en comparación con la proporción de triglicéridos/apoB48 o la carga de triglicéridos en los quilomicrones de los preparados para lactantes estándar, y que se considera más comparable a la proporción de triglicéridos/apoB48 y la carga de triglicéridos en los quilomicrones observada cuando se proporciona leche humana como alimento.

[0064] Con un IMF normal, una lipólisis gástrica sobrecargará el intestino delgado con ácido graso libre e inducirá mecanismos de retroalimentación en mayor medida. La cantidad total de grasa absorbida por el cuerpo es la misma, por lo que no influye en la absorción de energía. La mayor velocidad de vaciamiento gástrico modula la liberación de grasa en el cuerpo y puede tener un impacto en la señalización hormonal, y se cree que tiene un efecto beneficioso para la salud general en los lactantes.

[0065] Preferiblemente, la composición para administrar se administra por vía oral al sujeto, preferiblemente al bebé humano. Preferiblemente, el sujeto es un bebé humano con una edad inferior a 36 meses. En una forma de realización,

la composición para administrar de acuerdo con el presente método o uso es para su uso en un bebé con una edad inferior a 36 meses, preferiblemente inferior a 18 meses, más preferiblemente inferior a 12 meses, que padezca de vaciamiento gástrico retardado y/o reflujo gástrico.

5 **EJEMPLOS**

*Composiciones de prueba*

10 [0066] Se prepararon tres preparados para lactantes. El preparado para lactantes 1 era un preparado para lactantes de la presente invención y comprendía 3,4 g de lípidos por 100 ml (24,7% en peso basado en el peso en seco), de los cuales 3,2 g eran lípidos vegetales, con 0,1% en peso de ácido butírico, 18,4% en peso de ácido palmítico, 13,5% en peso de ácido linoleico, 2,5% en peso de ácido alfa linolénico, 0,36% en peso de ácido araquidónico y 0,2% en peso de ácido docosahexaenoico basado en los ácidos grasos totales. La cantidad de fosfolípidos fue de 54,4 mg por 100 ml, 1,6% en peso basado en los lípidos totales, de los cuales un 1,5% en peso derivaba de la membrana del glóbulo 15 graso de leche de vaca. La moda basada en el volumen fue de aproximadamente 4,4 µm y aproximadamente el 60% en volumen de los glóbulos de lípidos tenían un tamaño de 2 a 12 µm según se determinó con el método Mastersizer de Malvern. Un método adecuado para determinar el volumen de los glóbulos lipídicos y su distribución de tamaño es mediante el uso de un analizador de tamaño de partículas Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski et al, 2001, Lait 81: 787-796. El área de superficie específica en 20 m<sup>2</sup>/g de los lípidos era de 7.

25 [0067] El preparado para lactantes 2 también es un preparado para lactantes de la presente invención y es similar al preparado para lactantes 1, pero comprendía aproximadamente 48% en peso de lípidos de leche de vaca y al menos 45% en peso de lípidos vegetales. La cantidad de ácido butírico fue de 1,39% en peso, la cantidad de ácido palmítico fue de 17,7% en peso (de los cuales al menos 20% de los residuos estaban en la posición sn2), 14,0% en peso de ácido linolénico, 2,6% en peso de ácido alfa-linolénico , 0,31% en peso de ácido araquidónico y 0,2% en peso de ácido docosahexaenoico.

30 [0068] El preparado para lactantes 3 era un preparado de control con una composición similar al preparado para lactantes número 1, pero sin los fosfolípidos derivados de la leche. La moda basada en el volumen fue de aproximadamente 0,4 µm y menos del 15% en volumen de los glóbulos lipídicos tenían un tamaño de 2 a 12 µm según se determinó con el método Mastersizer de Malvern. El área de superficie específica en m<sup>2</sup>/g de los lípidos era de aproximadamente 20.

35 **Ejemplo 1: propiedades del tamaño de partícula del IMF con diferentes glóbulos lipídicos durante la digestión gástrica in vitro**

40 [0069] Se recogieron muestras de IMF 1, 2 e IMF 3 de 10 ml descritas en el apartado Composiciones de prueba durante el estado de digestión gástrica, como se describe en el ejemplo 3, en tubos de 15 ml en hielo para realizar un análisis estructural el mismo día. Se colocó una gota de muestra en un portaobjetos de vidrio para microscopio y se examinó usando microscopía óptica. Las mediciones de distribución del tamaño de partícula se realizaron usando un Mastersizer de Malvern. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 1.

45 [0070] La Figura 1 muestra imágenes microscópicas (20x) del IMF con diferentes glóbulos lipídicos durante la digestión gástrica in vitro.

Tabla 1: Propiedades del tamaño de partícula del IMF con diferentes glóbulos lipídicos durante la digestión gástrica in vitro

		Área de superficie específica media (ASE) m <sup>2</sup> /g (EE)		
		IMF 1	IMF 2	IMF 3
Fase gástrica	Tiempo (min)	6,88 (0,93)	7,26 (1,15)	19,67 (1,76)
	0	6,63 (0,83)	7,06(0,96)	20,30 (1,70)
	10	7,00 (1,10)	6,48 (1,19)	18,73 (2,66)
	60	1,68 (0,95)	0,94 (0,12)	0,51 (0,03)
	90	0,77 (0,16)	0,67 (0,03)	0,45 (0,01)
		Volumen medio	Diámetro medio ponderado D[4,3]	µg (EE)
	Tiempo (min)	IMF 1	IMF 2	IMF 3

Fase gástrica	0	3,96 (0,15)	4,56 (0,67)	1,52 (0,10)
	10	4,45 (0,36)	5,14 (0,51)	0,84 (0,09)
	60	7,63 (2,02)	6,25 (0,79)	3,98 (2,42)
	90	9,57 (1,50)	9,15 (0,99)	15,15 (0,74)
	120	12,26 (1,18)	12,32 (0,42)	17,35 (0,36)
		Superficie media del diámetro medio ponderado D[3,2] µg (EE)		
	Tiempo (min)	IMF 1	IMF 2	IMF 3
Fase gástrica	0	0,99 (0,15)	0,95 (0,18)	0,34 (0,03)
	10	1,02 (0,14)	0,96 (0,14)	0,33 (0,03)
	60	0,99 (0,18)	1,10 (0,24)	0,36 (0,05)
	90	6,54 (2,38)	7,18 (0,91)	12,78 (0,68)
	120	9,10 (1,59)	9,75 (0,44)	14,46 (0,42)

[0071] Durante la digestión gástrica, la distribución de partículas y las imágenes microscópicas fueron marcadamente diferentes entre IMF 1, 2 en comparación con IMF 3. En el IMF 3 normal, el área de superficie específica (ASE) disminuyó profundamente debido a la formación de grandes agregados de proteínas. Para el IMF 1 y 2 de la presente invención, la formación de agregados proteicos fue mucho menor y las gotas de lípidos grandes intactas permanecieron presentes, con menos cambios de aumento en la distribución del tamaño de partícula (véase la Figura 1). Hasta los 60 minutos, la ASE de no cambió mucho, y la ASE del IMF 3 fue mayor que la de los otros IMF, pero en t = 90 y t = 120, la ASE disminuyó en todos los IMF y fue más baja en el IMF 3. A su vez, en el IMF 3 normal, el diámetro medio ponderado en volumen (D [4,3]) y el promedio ponderado en la superficie D [3,2] de las partículas fueron más bajos que en los otros IMF hasta los 60 min. Después de 60 minutos, el tamaño de partícula aumentó en todos los IMF pero aumentó más profundamente en el IMF 3, lo que resultó en partículas significativamente más grandes en el IMF 3 en comparación con los otros IMF, debido a la formación de grandes agregados de proteínas. Para el IMF de la presente invención, la formación de agregados proteicos fue mucho menor y las gotas de lípidos grandes intactas permanecieron presentes, con menos cambios de aumento en la distribución del tamaño de partícula.

**Ejemplo 2: efecto de diferentes recubrimientos de fosfolípidos sobre la lipólisis**

[0072] Se realizaron pruebas con preparados para lactantes con diferentes fuentes de fosfolípidos.

El IMF 1 fue similar al IMF 1 del ejemplo 1.

El IMF 2 fue similar al IMF 1, excepto en que se usó un 1,5% en peso de fosfolípidos de huevo en lugar de fosfolípidos derivados de la leche.

El IMF 3 comprendía 1,5% en peso de fosfolípidos de soja. El IMF 4 es el IMF de control estándar, similar al IMF 3 del ejemplo 1. La moda basada en el volumen de los glóbulos lipídicos en el IMF 2 fue de aproximadamente 5,1 µm y en el IMF 3 de aproximadamente 4,6 µm.

[0073] 150 ml de preparado para lactantes se sometieron a condiciones gástricas e intestinales utilizando un controlador de pH y sustrato por bomba a 37 °C como se describe en Van den Braak y col. (Clin Nutr. 2013 Oct; 32 (5): 765-71), adaptado para simular la fisiología infantil humana. En resumen, la digestión gástrica fue imitada por una disminución gradual del pH durante 120 minutos de pH 6,8 a pH 4,3 tras la adición de ácido clorhídrico 1 M, 25 ml de alfa-amilasa 0,6 mg/ml y 52,5 ml de pepsina porcina de 0,05 mg/ml. (SIGMA) y 0,125 mg/ml de lipasa fúngica (Amano). Experimentos comparativos mostraron que la digestión del IMF 1 fue muy similar cuando se usó lipasa fúngica o lipasa gástrica de conejo (que es similar a la lipasa gástrica humana). Posteriormente, la digestión intestinal se imitó durante 120 minutos mediante un aumento del pH a un pH de 7,2 tras la adición de hidróxido de sodio 1 M/carbonato de sodio 1 M, 0,75 ml 2 mg/ml de tripsina porcina, 135 ml 0,015 g/ml de pancreatina y 0,005 g/ml de extracto de bilis (SIGMA). Se tomaron muestras en t = 0-10-30-60-90-120 minutos (durante la digestión gástrica) y en t = 130-150-180-210-240 minutos (= 10-30-60-90-120 minutos durante digestión intestinal). Una cantidad de 1 ml de muestra recogida en tubos de vidrio se congeló a -80 °C para el análisis de ácidos grasos libres (AGL) por cromatografía de gas.

[0074] Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Formación de ácidos grasos libres tras la digestión del IMF con diferentes propiedades de glóbulos lipídicos en un modelo *in vitro* para la digestión por lactantes (n = 3).

	Tiempo (min)	Promedio de AGL formados en mM (EE)			
		IMF 1	IMF 2	IMF 3	IMF4
Fase gástrica	0	0,50 (0,21)	0,30 (0,05)	0,35 (0,08)	0,80 (0,09)
	10	7,35 (0,84)	13,19 (1,21)	13,00 (1,53)	15,57 (2,21)
	30	12,97 (0,16)	17,32 (1,88)	17,28 (1,21)	22,27 (0,93)
	60	16,93 (0,33)	21,95 (3,33)	19,62 (1,81)	26,62 (3,12)
	90	18,97 (1,85)	18,03 (2,80)	20,31 (2,02)	29,30 (2,20)
	120	17,33 (1,52)	19,23 (2,26)	19,24 (2,42)	32,42 (1,31)
Fase intestinal	130	37,35 (6,39)	36,41 (5,87)	36,76 (2,89)	56,23 (1,21)
	150	51,15 (1,66)	49,76 (7,13)	47,29 (5,62)	64,86 (3,82)
	180	61,30 (4,19)	68,89 (7,38)	71,32 (8,57)	82,42 (3,84)
	210	65,20 (1,96)	75,57 (2,74)	77,52 (3,36)	81,87 (0,92)
	240	67,03 (1,01)	74,69 (3,89)	76,18 (2,11)	83,03 (2,89)

[0075] Para el IMF 1 de la presente invención, la concentración de AGL formada durante la digestión gastrointestinal simulada fue menor que para el IMF 4 de control estándar, similar al ejemplo 1. Los IMF 2 y 3 con recubrimiento de fosfolípidos de huevo o fosfolípidos de soja respectivamente mostraron un efecto intermedio, pero fueron más similares al control IMF 4, especialmente con respecto a la tasa inicial de lipólisis en la fase gástrica (véase la tabla 2). La cinética de la formación de AGL fue muy similar entre el IMF 2 y el IMF 3, mostrando una mayor formación de AGL que el IMF 1 y una velocidad ligeramente menor que el IMF 4.

[0076] La lipólisis gástrica media después de 120 minutos de digestión fue más lenta para el IMF 1 en comparación con el IMF 4 normal: 0,13 vs 0,22 mM de AGL/min. La lipólisis gástrica media de IMF 2 e IMF 3 fue de 0,11 y 0,12 mM de AGL/min, respectivamente.

[0077] La velocidad general de la lipólisis gastrointestinal (después de 240 min) fue más lenta para el IMF 1 en comparación con el IMF 4 normal: 0,29 vs. 0,35 mM de AGL/min. La lipólisis gastrointestinal general de IMF 2 e IMF 3 fue de 0,31 y 0,32 mM de AGL/min, respectivamente.

[0078] La lipólisis media después de una digestión posterior de 120 minutos en condiciones del intestino delgado fue más comparable ( 0,35 mM de AGL/min) para IMF 1 e IMF 4 y menor ( 0,45 mM de AGL/min) para IMF 2 e IMF 3.

**Ejemplo 3: modelo intestinal dinámico (TIM)**

[0079] El IMF 1, el IMF 2 y el IMF 3 de la composición de prueba descritos anteriormente se digirieron *in vitro* usando un modelo intestinal semidinámico (TIM-1) como se describe en Abrahamse et al. (2012, Food Dig. 3: 63-77) adaptado para simular la fisiología infantil humana y con ajustes específicos para determinar la digestión y la absorción de lípidos. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: % de lipólisis tras la digestión del IMF con diferentes propiedades de glóbulos lipídicos en un modelo dinámico *in vitro* para la digestión infantil (n = 3).

	Tiempo (min)	% medio de lipólisis de AGL (EE.)		
		IMF 1	IMF 2	IMF 3
Fase gástrica	<b>0-10</b>	2,02 (1,59)	3,99 (0,45)	2,92 (1,74)
	<b>10-20</b>	3,44 (1,84)	4,96 (0,44)	8,69 (0,20)
	<b>20-30</b>	4,30 (2,16)	5,31 (0,56)	6,11 (0,98)
	<b>30-60</b>	7,06 (1,80)	8,06 (0,73)	5,08 (0,41)
	<b>60-90</b>	11,33 (1,75)	11,68 (1,67)	11,19 (2,76)
	<b>90-120</b>	11,18 (2,30)	8,64 (2,44)	14,67 (6,32)
Fase intestinal	<b>0-15</b>	11,09 (1,02)	8,98 (0,78)	11,70 (1,30)
	<b>15-30</b>	13,01 (1,27)	11,40 (0,31)	15,26 (0,85)
	<b>30-60</b>	15,33 (1,03)	13,66 (0,22)	18,71 (0,19)
	<b>60-90</b>	15,74 (0,79)	14,47 (0,82)	19,38 (1,09)
	<b>90-120</b>	13,57 (0,69)	11,86 (1,15)	19,47 (1,69)

[0080] La hidrólisis lipídica del IMF 1 y el IMF 2 entre los 90 y 120 minutos de digestión gástrica e intestinal es menor y más lenta que la del IMF 3, comparable al resultado del ejemplo 1. Esta diferencia en la hidrólisis comienza durante el principio de la digestión gástrica (a los 20 min) y sigue teniendo efecto durante la digestión intestinal. La absorción de lípidos al final de la digestión fue óptima y similar para todos los IMF ( 93%).

**Ejemplo 4: Propiedades de superficie de los glóbulos lipídicos evaluados por microscopía electrónica de transmisión (TEM)**

[0081] La preparación de muestras para la obtención de imágenes por TEM fue similar a la descrita en Gallier y col. (Food Chemistry 2013, 141: 3215-3223) con modificaciones. Las muestras (leche humana, IMF 1 e IMF 3 descritas anteriormente en las composiciones de prueba) se mezclaron con agarosa gelificante a baja temperatura al 3% (mantenida a 50 °C) en una proporción de 1:1 en un tubo de 15 ml. Después de enfriarse, las muestras gelificadas se cortaron en bloques de 1 mm<sup>3</sup> y se transfirieron a glutaraldehído al 3% en tampón de cacodilato 0,1 M, pH 7,2. Después de la fijación, los bloques se lavaron con tampón de cacodilato 0,1 M, pH 7,2. La fijación posterior se realizó con tetróxido de osmio al 1% (OsO<sub>4</sub>). Los bloques se lavaron con agua. La tinción en bloque se realizó con acetato de uranilo al 1%. Los bloques se deshidrataron en una serie de etanol (50-100%) y se impregnaron en resina Epon. Se prepararon secciones (60 nm) con un ultramicrotomo Leica (Wetzlar, Alemania). La post-tinción en rejillas (Cu 100M-H con recubrimiento de película Formvar y recubrimiento de carbono) se llevó a cabo con acetato de uranilo al 7% y con citrato de Pb Reynolds. La imagen se realizó con un microscopio electrónico de transmisión Tecnai 10/12 (FEI, Hillsboro, OR, EE. UU.) equipado con una cámara SIS CCD MegaView II, un portamuestras de una única inclinación y el software patentado AnalySISPro.

La Figura 1 muestra parte de un glóbulo lipídico de leche humana típico. El grosor de la tricapa del MFGM con su glucocáliz varía de 5 a 20 nm. La flecha con rayas señala la bicapa del MFGM; la flecha con rombos señala la monocapa interna del MFGM; la flecha punteada apunta al glucocáliz del MFGM que sobresale en la fase acuosa; la barra de la escala representa 50 nm.

Las Figuras 2A y B muestran glóbulos lipídicos de IMF 1 con una membrana delgada (5-10 nm), que incluyen pocos agregados de proteínas. Algunas gotitas tenían micelas de caseína que interactuaban con la interfaz. También se detectaron fragmentos de MFGM bovino en la fase acuosa que interactúan en la interfaz de las gotitas de grasa. La flecha punteada señala las micelas de caseína que interactúan con la interfaz de los glóbulos lipídicos; la flecha con línea continua señala fragmentos de MFGM en la fase acuosa y a la interfaz de los glóbulos; la flecha con rayas señala pequeños agregados proteicos interfaciales; las barras de la escala representan A: 1 µm; B: 200 nm.

La Figura 3 muestra las gotitas de grasa del IMF 3 de control con una membrana de proteína más gruesa (20-100 nm) y teñida más densamente que la membrana delgada que rodea los glóbulos lipídicos del IMF 3. Se observan agregados de proteínas en la interfaz de los glóbulos lipídicos del IMF 3 de control, pero son más grandes que los de la interfaz de los glóbulos lipídicos del IMF 1 de la invención. La agregación de glóbulos lipídicos probablemente se debió a puentes de proteínas o interacciones entre proteínas entre gotitas. No se detectaron fragmentos de MFGM en el IMF 3 de control. Las flechas con rayas señalan agregados proteicos interfaciales; las flechas punteadas señalan glóbulos lipídicos con una gruesa capa proteica; la barra de la escala representa 500 nm.

[0082] Los IMF tienen una proporción de proteína de suero:caseína de 60:40. La β-lactoglobulina es la principal proteína de suero en el IMF. Durante el tratamiento térmico por encima de 65 °C, la β-lactoglobulina se despliega e interactúa consigo misma y con otras proteínas debido a su grupo tiol libre que conduce a la formación de enlaces disulfuro entre las moléculas. La agregación de β-lactoglobulina con otras proteínas producirá una membrana más gruesa que la capa compacta y delgada (2-3 nm) formada por moléculas de β-lactoglobulina nativas. Como tanto el IMF de la invención como el IMF de control fueron tratados térmicamente a una temperatura superior a 65 °C, es más probable que la β-lactoglobulina esté presente como una molécula de proteína agregada. Los fosfolípidos insaturados forman una monocapa muy delgada de aproximadamente 2 nm y los fosfolípidos saturados, como la esfingomielina, forman monocapas de hasta 4 nm debido a cadenas de ácidos grasos más rectas. Por lo tanto, la interfaz de los glóbulos lipídicos IMF 3 de control está compuesta solo de caseínas y proteínas de suero, principalmente en estado agregado, y la interfaz de los glóbulos lipídicos de IMF de la invención probablemente esté compuesta de fosfolípidos, fragmentos de MFGM o proteínas y lípidos MFGM adsorbidos, y proteínas de leche nativas sin desnaturalizar y pocas micelas de caseína asociadas con la interfaz. Usando microscopía electrónica de transmisión, se caracterizaron los glóbulos lipídicos de la leche humana y los glóbulos de lípidos del IMF de la invención de acuerdo con la presente invención y el IMF 3 estándar actual. El IMF de la presente invención contiene glóbulos lipídicos que tienen un tamaño y un recubrimiento de fosfolípidos similar a la leche humana.

**Ejemplo 5:** La velocidad de vaciamiento gástrico aumenta y se observa una absorción posprandial de lípidos más temprana al ingerir preparados con glóbulos lipídicos grandes recubiertos con fosfolípidos en comparación con el preparado estándar

5 [0083] Unos voluntarios varones sanos en ayunas ( $n = 29$ ) ingirieron el IMF 1 concentrado o el IMF 3 concentrado descritos anteriormente en el apartado Composiciones de prueba, como única comida, con una carga de grasa de 38  
gramos en 400 ml a las 9.00 a.m. de un día de prueba. 15 individuos recibieron el IMF 1, 14 individuos recibieron el  
IMF 3. Después de la ingestión de la comida, se midieron los niveles de triacilgliceroles y lipoproteínas en plasma  
durante hasta 5 h. La prueba se configuró con un diseño cruzado. Después de 5 días, la prueba se repitió y los  
10 individuos recibieron el IMF alternativo.

[0084] Después de la comida, los niveles de triglicéridos en plasma a  $t = 15$  min disminuyeron ligeramente, ya que los  
sujetos estaban en ayunas desde el día anterior. Se observó un aumento por encima del nivel en  $t = 0$  a partir de los  
30 minutos en el grupo que consumió IMF 1 y después de 45 en el grupo que consumió IMF 3. Esto es indicativo de  
15 un tiempo de vaciamiento gástrico, y por lo tanto, de una liberación de lípidos del estómago al duodeno, más breve en  
el grupo que consumió IMF 1. El aumento de los triglicéridos fue el más rápido y el valor máximo fue más alto en el  
grupo que consumió IMF 1.

[0085] Los niveles de ácidos grasos libres (AGL) en plasma con el paso del tiempo fueron significativamente diferentes  
20 ( $p < 0,05$ ) con el IMF 1 en comparación con el IMF 3. Inicialmente, los niveles de AGL seguían disminuyendo, ya que  
los sujetos humanos habían estado en ayunas durante la noche. En el grupo que consumió IMF 1, la disminución de  
AGL se detuvo antes, en  $t = 45$ , y comenzó a aumentar, en comparación con el grupo que consumió IMF 3, en el que  
el AGL dejó de disminuir después de 90 minutos. Esto es indicativo de un cambio más rápido de la oxidación de grasas  
en carbohidratos, pero también indica un tiempo de vaciamiento gástrico más corto o una velocidad de vaciamiento  
25 gástrico más rápida.

[0086] Con respecto a la respuesta posprandial de la colecistoquinina plasmática (CCK), se observó una diferencia  
estadísticamente significativa entre el control (IMF3) y el producto activo IMF1 ( $P = 0,012$ ). Después del consumo de  
IMF3, la concentración de CCK fue inicialmente ( $a = 30$  min) significativamente más baja (3,73 pmol/l versus 7,70 pmol/l  
para IMF3) y a  $t = 90$  estadísticamente significativamente más alta (5,97 pmol/l versus 2,51 pmol/l para IMF3) Por lo  
tanto, se observó una respuesta anterior de la CCK en el grupo de control IMF3 en comparación con el grupo IMF 1.  
Los niveles máximos, las áreas bajo la curva (AUC) y el AUC incremental no fueron significativamente diferentes entre  
los dos grupos de dieta. La CCK inhibe el vaciamiento gástrico, prolonga la retención gástrica y, por lo tanto, retrasa el  
suministro de nutrientes al duodeno, por lo que una respuesta más lenta indica que hay menos inhibición del  
35 vaciamiento gástrico y, por lo tanto, una mayor velocidad de vaciamiento gástrico, después del consumo de IMF1.

[0087] Los niveles en plasma de apoB48 aumentaron con la ingestión de comida, lo que es indicativo del nivel de  
quilomicrones, ya que cada quilomicroón secretado por las células epiteliales intestinales contiene una molécula de  
apoB48. La concentración máxima de quilomicrones formados parece ser ligeramente inferior en el grupo que consume  
40 IMF 1. Esto es indicativo de una mayor carga de triglicéridos del quilomicroón cuando se consume el IMF 1. También  
en lactantes alimentados con leche materna se observó una relación estadísticamente más alta de triglicéridos/apoB48  
en comparación con los lactantes alimentados con un preparado para lactantes estándar similar al IMF 3 del ejemplo  
1 (datos no mostrados).

[0088] El número de partículas grandes de VLDL ( $> 60$  nm) disminuyó en el IMF 1 pero no en el IMF 3, durante las  
primeras 2 horas de la respuesta posprandial y había vuelto al nivel de referencia después de 5 horas. Esta fracción  
comprende tanto partículas de VLDL como quilomicrones. En contraste, el número de pequeñas partículas de VLDL  
(27-35 nm) disminuyó cuando los sujetos consumieron el producto IMF 3 ( $p = 0,023$ ). De nuevo, estas observaciones  
apuntan hacia quilomicrones más grandes tras la ingestión del IMF 3.  
50

[0089] La evaluación de la saciedad por puntuación analógica visual no dio resultados diferentes entre el grupo de  
productos IMF 1 e IMF 3. Además, la cantidad total de triglicéridos absorbidos (según lo determinado por el área bajo  
la curva) no difirió entre el IMF 1 y el IMF 3.

[0090] Estos ejemplos son indicativos de una velocidad de vaciamiento gástrico mejorada, es decir, aumentada, y/o de  
una velocidad de absorción de triglicéridos posprandial mejorada, es decir, más temprana y aumentada, una proporción  
aumentada de triglicéridos/apoB48 o una carga aumentada de triglicéridos en los quilomicrones y/o una agregación  
disminuida y más lenta en el estómago, después de consumir una composición nutricional que comprende glóbulos  
lipídicos que son más grandes que los convencionales, o con un área superficial específica menor que la convencional,  
55 y que comprenden un recubrimiento que comprende fosfolípidos derivados de la leche. Al alimentar a lactantes o niños  
pequeños con un preparado con glóbulos lipídicos más parecidos a los glóbulos lipídicos de la leche humana en cuanto  
al tamaño y al recubrimiento, se observa un patrón de absorción de lípidos que se cree que es más similar al de la  
60

leche humana. Estas diferencias pueden resultar en beneficios para la salud a corto y a largo plazo. Este efecto se produce a pesar de que el preparado tiene glóbulos lipídicos de nueva formación durante los pasos de homogeneización suave e incluso al someterse, en presencia de proteínas, a un tratamiento térmico.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición nutricional que comprende carbohidratos, proteínas y glóbulos lipídicos, en donde la proteína comprende caseína y los glóbulos lipídicos comprenden triglicéridos derivados de grasas vegetales y fosfolípidos derivados de leche de mamíferos no humanos y en donde los glóbulos lipídicos tienen
- un diámetro modal de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , o
  - un área de superficie específica de 0,5 a 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos, o
  - un diámetro modal de 2 a 6  $\mu\text{m}$  y un área de superficie específica de 0,5 a 15  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos
- 10 y en donde los glóbulos lipídicos comprenden un recubrimiento que comprende los fosfolípidos, para su uso para
- mejorar la absorción posprandial de lípidos y/o
  - incrementar la velocidad posprandial de absorción de lípidos.
- 15 2. Composición nutricional para su uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad de lípidos es de al menos un 15% en peso basado en el peso seco de la composición.
- 20 3. Composición nutricional para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de fosfolípidos es de al menos un 0,5% en peso basado en los lípidos totales.
- 25 4. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los fosfolípidos comprenden al menos un 15% en peso de esfingomielina basado en los fosfolípidos totales.
- 30 5. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los fosfolípidos comprenden al menos un 2% en peso de fosfatidilserina basado en los fosfolípidos totales.
- 35 6. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende grasa láctea de mamífero no humano.
- 40 7. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lípido comprende al menos un 10% en peso de ácido linoleico y al menos un 1% en peso de ácido alfa-linolénico.
- 45 8. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lípido comprende al menos un 0,3% en peso de ácido butírico basado en los ácidos grasos totales.
- 50 9. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición nutricional es un preparado para lactantes, un preparado de continuación y/o una leche de crecimiento.
- 55 10. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es para proporcionar alimento a sujetos humanos con una edad inferior a 36 meses.
11. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los glóbulos lipídicos comprenden una monocapa que comprende fosfolípidos derivados de grasa láctea.
12. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los fosfolípidos se proporcionan como membranas de glóbulos grasos de la leche.
13. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los glóbulos lipídicos tienen un área superficial específica de 1,0 a 8,0  $\text{m}^2/\text{g}$  de lípidos.
14. Composición nutricional para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición nutricional está en forma de polvo.

Fig. 1

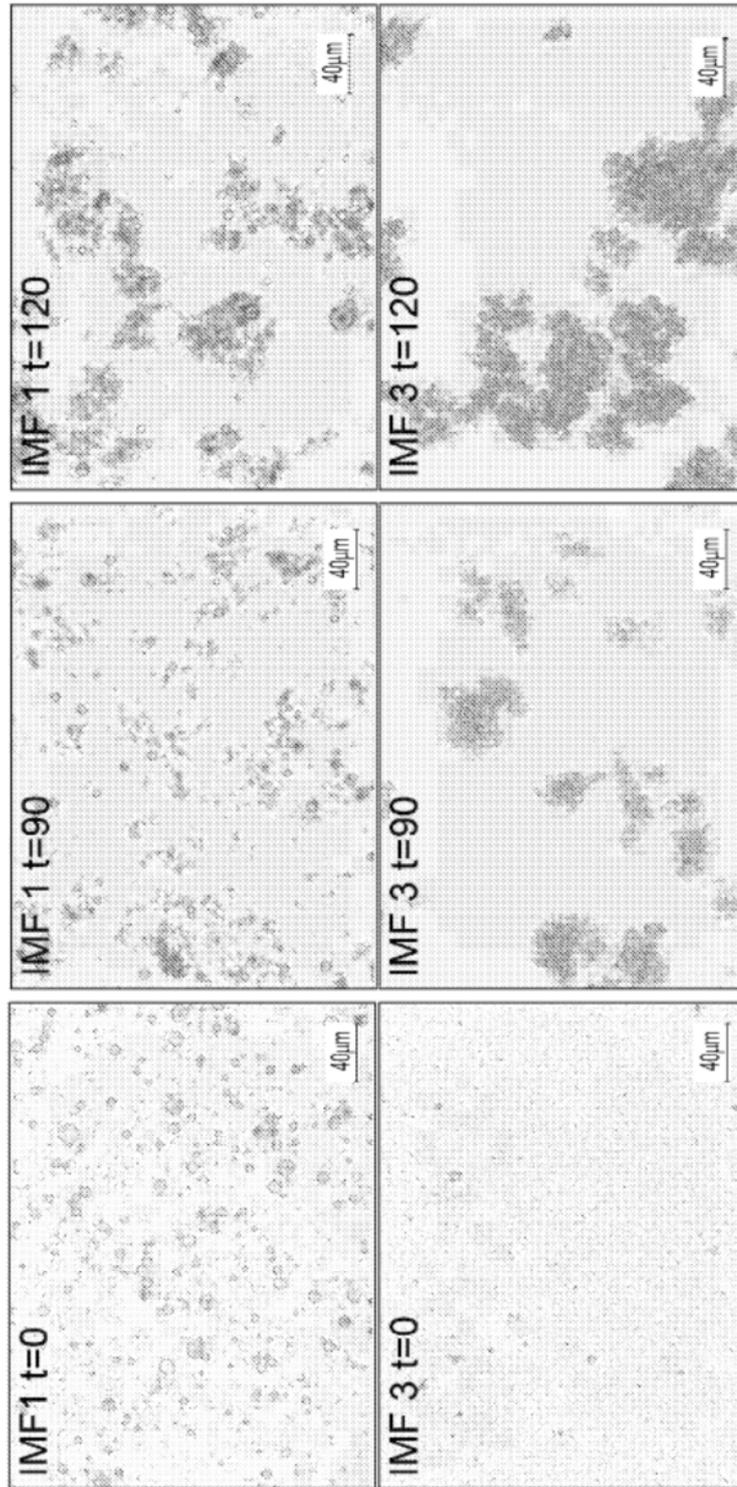


Fig. 2

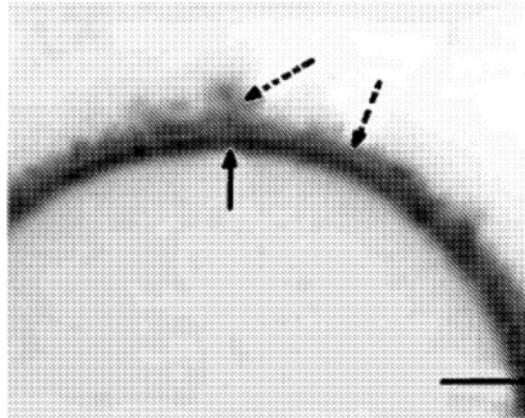


Fig. 3a

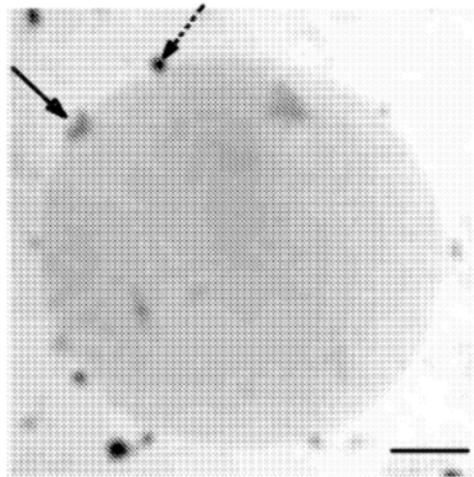


Fig. 3b

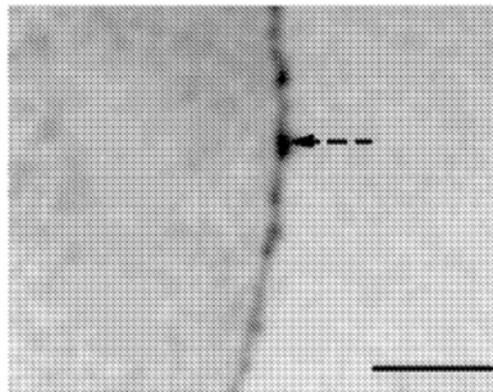


Fig. 4

