РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 560 861** (13) **C2**

(51) МПК
A23D 7/01 (2006.01)
A23D 9/05 (2006.01)
A23J 7/00 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012144021/13, 17.03.2011**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.03.2011

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
17.03.2010 NL PCT/NL2010/050142

(43) Дата публикации заявки: **27.04.2014** Бюл. № 12

(45) Опубликовано: **20.08.2015** Бюл. № **23**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2010027258 A1, 11.03.2010. WO 2005051091 A1, 09.06.2005. WO 2006114790 A2, 02.11.2006. WO 20080003330 A1, 03.01.2008**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **17.10.2012**

(86) Заявка PCT:
NL 2011/050188 (17.03.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/115491 (22.09.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ВАН ДЕР БЕК Элине Марлен (NL),
АБРАХАМСЕ-БЕРКЕВЕЛД Марике (NL),
СХИППЕР Аннемик Лидевей (NL),
СПЕЛМАНС Гелске (NL)

(73) Патентообладатель(и):
Н.В. НЮТРИСИА (NL)

(54) ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В МЕМБРАНАХ КЛЕТОК МОЗГА

(57) Реферат:

Изобретение относится к детскому питанию. Предложен способ изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из: i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга у субъекта-человека путем введения питательной композиции, содержащей 10-50 мас.% растительных липидов на сухую массу композиции и липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды. При этом указанные липидные шарики имеют 1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно от 1,0 до 10 мкм, и/или 2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 об.% от общего объема липидов. Предложен также способ улучшения когнитивных

RU 2560861 C2

RU 2560861 C2

функций субъекта-человека, когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 36 месяцев, путем введения указанному субъекту-человеку в возрасте от 0 до 36 месяцев вышеуказанной питательной композиции. 3 н. и 23 з.п. ф-лы, 7 табл., 6 пр.

RU 2560861 C2

RU 2560861 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 560 861** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A23D 7/01 (2006.01)
A23D 9/05 (2006.01)
A23J 7/00 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012144021/13, 17.03.2011**

(24) Effective date for property rights:
17.03.2011

Priority:
(30) Convention priority:
17.03.2010 NL PCT/NL2010/050142

(43) Application published: **27.04.2014** Bull. № **12**

(45) Date of publication: **20.08.2015** Bull. № **23**

(85) Commencement of national phase: **17.10.2012**

(86) PCT application:
NL 2011/050188 (17.03.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/115491 (22.09.2011)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
VAN DER BEK Ehline Marlen (NL),
ABRAKhAMSE-BERKEVELD Marike (NL),
SKhIPPER Annemik Lidevej (NL),
SPELMANS Gelske (NL)

(73) Proprietor(s):
N.V. NJuTRISIA (NL)

RU 2560861 C2

(54) INFANT FOOD FOR IMPROVEMENT OF FATTY ACIDS COMPOSITION IN BRAIN CELL MEMBRANES

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to infant food. One proposes a method for modification of fatty acids compound in brain cell membranes which is chosen from the group consisting of: i) brain cell membranes fluidity increase, ii) PUFA content increase in brain cell membranes, iii) LC-PUFA content increase in brain cell membranes, iv) n6/n3 LC-PUFA ratio decrease in brain cell membranes, v) n6/n3 PUFA ratio decrease in brain cell membranes, vi) n3 PUFA ratio increase in brain cell membranes, vii) n3 LC-PUFA ratio increase in brain cell membranes and viii) DHA ratio increase in brain cell membranes with the subject human by way of administration of a nutritional composition containing 10-50 wt % of vegetal lipids per the composition dry weight and lipid globules with a nucleus including the said vegetal lipids. The said lipid globules have 1) modal diameter weighted by volume equal to more than 1.0 mcm, preferably, 1.0 - 10 mcm and/or 2) diameter equal to 2-12 mcm in an amount of at least 45, more preferably, at least 55 vol % of the total lipids volume.

EFFECT: proposed is a method to improve the subject human's cognitive functions when the said subject human has reached an age of over 36 months by way of administration of the above nutritional composition to the subject human at an age of 0-36 months.

26 cl, 7 tbl, 6 ex

RU 2560861 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к питанию, в частности к детскому питанию, включающему специальные липидные шарики, для улучшения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга.

Уровень техники

Кормление грудью является предпочтительным способом питания младенцев. Однако существуют обстоятельства, которые делают кормление грудью невозможным или менее желательным. В таких случаях детские смеси являются хорошей альтернативой. Композиция современных детских смесей приспособлена таким образом, что она отвечает многим из специальных требований к питанию, как быстрый рост и развитие младенца.

Однако, по-видимому, могут быть сделаны улучшения в отношении состава детских молочных смесей. Раннее питание, которое применяют во время определенного периода младенчества, когда происходит быстрый рост и развитие организма, имеет эффект отпечатка или программирования, и поэтому имеет долговременные метаболические последствия. Дети, вскормленные грудью, имеют сниженный риск страдания ожирением в дальнейшем в жизни. Вскормленные грудью дети имеют преимущество в визуальных тестах и тестах, связанных с развитием, перед младенцами, вскормленными смесью, и имеют улучшенное развитие нервной системы, по сравнению с младенцами, вскормленными смесью. Также имеются сообщения о длительном периоде связи между кормлением грудным молоком и познавательной способностью или неврологическим статусом в дальнейшем в жизни.

Это различие в развитии нервной системы между вскормленными грудью и вскормленными бутылочкой младенцами было, главным образом, приписано присутствию полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью (LC-PUFA), таких как докозагексаеновая кислота (DHA) и арахидоновая кислота (ARA) в грудном молоке. Поэтому наиболее актуальные детские молочные смеси теперь также включают подобные LC-PUFA. Было также показано, что подобные LC-PUFA лучше включаются в мембраны, когда они присутствуют в диете в форме фосфолипидов вместо триглицеридов.

В WO 2008/005033 раскрыта детская смесь, включающая жиры, белки, углеводы, витамины, и минералы, включая ганглиозиды, фосфолипиды, (связанную липидами) сиаловую кислоту, докозагексаеновую кислоту и арахидоновую кислоту, для раннего мозгового развития, такого как ускоренная нейронная миграция.

В WO 2005/051091 раскрыта особая смесь глицерофосфолипидов в комбинации со сфингомиелином и/или холестерином, которая повторяет смесь человеческого грудного молока и присутствует в виде жировых шариков, для применения в производстве детских смесей. Данная смесь, как заявляется, полезна для развития познавательных функций и функций зрительного восприятия плода, младенца и ребенка.

В WO 2009/057121 раскрыт способ улучшения, стимуляции или поддержания развития мозга и сетчатки у младенцев, включающий введение композиции, содержащей по меньшей мере один триглицерид, по меньшей мере один фосфолипид и по меньшей мере одну полиненасыщенную жирную кислоту с длинной цепью (LC-PUFA); где по меньшей мере приблизительно 1% LC-PUFA в композиции конъюгировано с указанным по меньшей мере одним фосфолипидом.

В WO 2009/051502 раскрыто применение одного или более комплексных липидов, включающих ганглиозиды для достижения специфической пользы для здоровья, включая поддержание или улучшение когнитивного развития, или поддержание или ускорение

роста субъекта в эмбриональном, младенческом или детском периоде.

В US 2008-292724 раскрыто, что при введении композиции, которая содержит: a) фракцию липидов, включающую по меньшей мере одну из кислот докозагексаеновую (DHA), докозапентаеновую кислоту (DPA) и эйкозапентаеновую (EPA); b) белковую фракцию, включающую белковый материал нечеловеческого происхождения, которая обеспечивает по меньшей мере цистеин и/или таурин; и c) минеральную фракцию, включающую по меньшей мере один из элементов марганца и молибдена, здоровье таких субъектов улучшается. Улучшаются свойства мембран клеток, что позволяет эффективное лечение нарушений, среди которых когнитивная дисфункция и другие заболевания нервной системы, невропатии.

В WO 2009/138680 раскрывается, что присутствие по меньшей мере 30% молочного жира в сочетании с растительными маслами в детском питании может быть использовано среди прочего для увеличения накопления DHA в мембранах клеток мозга и улучшения мозгового развития и когнитивной функции. Необязательно присутствуют молочные фосфолипиды.

В WO 2008/081934 раскрыто средство, способствующее развитию мозга младенцев, которое включает эффективное количество фосфолипидов или сфингомиелинов, полученных из молока.

В WO 2007/073193 раскрыто, что в IMF (заменитель грудного молока, ЗГМ) с низким уровнем n6 PUFA, необходимых для предотвращения ожирения в дальнейшем в жизни, включение небольшого количества n6 LC-PUFA в мембраны нервных клеток происходит более эффективно, поскольку обеспечивает липидные мембранные компоненты, такие как холестерин, фосфолипиды и/или сфинголипиды.

Benoit et al., 2010, Food Chem, 120:684-691, раскрывают, что PC является эффективным носителем для накопления DHA в мембранах и что в этом отношении также специфическая структуризация большинства PL в грудном молоке, в нативной мембране жировых шариков молока, которая не может быть воспроизведена в детской смеси, может иметь функциональное значение для младенца.

Сущность изобретения

Используя моделирование на грызунах, авторы обнаружили, что даже после длительного периода, в течение которого все животные были на одинаковой диете Западного стиля, эффекты предыдущей ранней диеты, примененной во время ранней стадии развития, все еще присутствовал в отношении профиля жирных кислот в мембранах клеток мозга. Так как прирост жирных кислот в мозге и их оборот в мозге представляет собой непрерывный процесс в течение жизни, было неожиданным то, что наблюдался такой долговременный эффект ранних диет. Самое удивительное обнаружение, однако, было то, что этот эффект наблюдался с детскими диетами ранней стадии развития с подобной композицией жиров, отличающихся только архитектурой липидных шариков диеты. Долговременные эффекты на композицию жирных кислот в мембранах клеток мозга наблюдались в связи с размерами липидных шариков. Лучшие результаты были получены с ранней диетой, включающей большие липидные шарики, покрытые фосфолипидами, которая приводит к долговременному увеличению процента PUFA и LC-PUFA в мембранах клеток мозга, в частности DHA, характерному для мембран с увеличенной текучестью. Предпочтительно, липидные шарики одновременно должны быть увеличенными в размере и окруженными покрытием, включающим фосфолипиды, и для того, чтобы наблюдать долговременный эффект улучшения состава жирных кислот мозга, по сравнению с липидными шариками, присутствующими в стандартных IMF.

Этот эффект воспроизводимо обнаружен в нескольких независимых экспериментах. В других экспериментах на животных прямое влияние размера и покрытия липидных шариков на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга наблюдалось даже после 5 дней кормления молодого животного. Увеличенная текучесть мембран, содержание LC-PUFA и соотношение n3/n6 PUFA в мембранах клеток мозга, как известно, коррелирует с улучшенной когнитивной и поведенческой функцией. Следовательно, настоящее изобретение может быть использовано для улучшения этих функций или для лечения и/или предотвращения когнитивных или поведенческих расстройств.

Улучшение когнитивных способностей было в действительности продемонстрировано на животных, которым вводили композиции настоящего изобретения, как продемонстрировано сокращенной версией теста водного лабиринта Морриса.

Настоящее изобретение, таким образом, относится к питанию, в частности, к детскому питанию, включающему липиды в форме крупных липидных шариков, предпочтительно покрытых полярными липидами, включающими фосфолипиды, для применения для развития когнитивной или поведенческой функций, включая мелкую моторику и остроту зрения.

Подробное описание

Настоящее изобретение, таким образом, относится к способу i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и/или viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, субъекта-человека, путем введения питательной композиции, содержащей

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, у субъекта-человека, путем введения питательной композиции, содержащей

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ является нетерапевтическим.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как применение композиции, содержащей липиды, или применение липидов для изготовления питательной композиции для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и/или viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, у субъекта-человека, причем вышеуказанная питательная композиция содержит

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как питательная композиция, содержащая

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов,

для применения для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержании PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержании LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношении n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношении n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержании n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержании n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и/или viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, субъекта-человека.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предназначено для предотвращения и/или лечения нарушений, ассоциированных с уменьшенной текучестью мембрана клеток мозга и/или ассоциированных с уменьшенным содержанием PUFA в мембранах клеток мозга, и/или содержанием LC-PUFA. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, нарушение является психиатрическим, психологическим и/или нейробиологическим нарушением. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предназначено для улучшения i) когнитивной функции, ii) поведенческой функции, iii) остроты зрения, iv) мелкой моторики.

В одном аспекте изобретение относится к способу предотвращения и/или лечения

нарушения, ассоциированного с уменьшенной текучестью мембран клеток мозга и/или ассоциированного с уменьшенным содержанием PUFA в мембранах клеток мозга, и/или содержанием LC-PUFA, и/или увеличенным соотношением n6/n3 LC-PUFA, и/или увеличенным соотношением n6/n3 PUFA, путем введения к субъекту-человеку питательной композиции, содержащей

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

В одном аспекте настоящее изобретение, таким образом, относится к способу лечения и/или предотвращения нарушений, выбранных из группы, состоящей из дефицита внимания, СДВГ (ADHD), аутизма, дислексии, депрессии, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), булимии, алкогольной или наркотической зависимости, пограничного расстройства личности, панического расстройства, социофобии, затрудненного обучения, умеренного когнитивного расстройства, расстройства памяти и обучения, расстройства развития языка, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона субъекта-человека, включающему введение субъекту-человеку пищевой композиции, содержащей

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как применение композиции, содержащей липиды, или применение липидов для изготовления питательной композиции для лечения и/или предотвращения нарушения, выбранного из группы, состоящей из дефицита внимания, СДВГ, аутизма, дислексии, депрессии, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, ОКР, булимии, алкогольной или наркотической зависимости, пограничного расстройства личности, панического расстройства, социофобии, затрудненного обучения, умеренного когнитивного расстройства, расстройства памяти и обучения, расстройства развития языка, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона субъекта-человека, причем указанная питательная композиция содержит

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как питательная композиция, содержащая

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов,

для применения в лечении и/или предотвращении дефицита внимания, СДВГ, аутизма, дислексии, депрессии, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, ОКР, булимии, алкогольной или наркотической зависимости, пограничного расстройства личности, панического расстройства, социофобии, затрудненного обучения, умеренного когнитивного расстройства, расстройства памяти и обучения, расстройства развития языка, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона субъекта-человека.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения i) когнитивной функции, ii) поведенческой функции, iii) остроты зрения, iv) мелкой моторики, включающему введение субъекту-человеку питательной композиции, содержащей

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

В одном варианте осуществления данного аспекта способ является нетерапевтическим.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как применение композиции, содержащей липиды, или применение липидов для изготовления питательной композиции для улучшения i) когнитивной функции, ii) поведенческой функции, iii) остроты зрения, iv) мелкой моторики субъекта-человека, причем указанная питательная композиция содержит

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов.

Настоящее изобретение может также быть сформулировано как питательная композиция, содержащая

10-50% масс. растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно 1,0-10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45, более предпочтительно по меньшей мере 55 объемных % от общего объема липидов,

для применения для улучшения i) когнитивной функции, ii) поведенческой функции, iii) остроты зрения, iv) мелкой моторики субъекта-человека.

Для ясности следует отметить, что настоящее изобретение определено с точки зрения специфических ингредиентов, а именно, растительными липидами и необязательно фосфолипидами и полярными липидами, и тем, как эти ингредиенты скомпонованы, а именно каким образом фосфолипиды или полярные липиды покрывают шарики липида определенного размера. Вследствие этого, ингредиенты и способ, которым они скомпонованы, перекрываются.

Через все описание, где использована фраза «настоящая композиция», следует понимать как относящуюся к такой, которая применяется в способе согласно настоящему изобретению, или, другими словами, для применения с целью достигнуть указанного(ых) эффекта(ов).

Липидный компонент

Настоящая композиция содержит липиды. Липиды обеспечивают предпочтительно 30-60% от общего количества калорий композиции. Более предпочтительно настоящая композиция содержит липиды, обеспечивающие 35-55% от общего количества калорий, еще более предпочтительно настоящая композиция содержит липиды, обеспечивающие 40-50% от общего количества калорий. Когда в жидкой форме, например, как готовая для кормления жидкость, композиция предпочтительно содержит 2,1-6,5 г липидов на 100 мл, более предпочтительно 3,0-4,0 г на 100 мл. На основе сухой массы настоящая композиция предпочтительно содержит 10-50% масс., более предпочтительно 12,5-40% масс. липидов, еще более предпочтительно 19-30% масс. липидов.

Липиды включают полярные липиды (такие как фосфолипиды, гликолипиды, сфингомиелин и холестерин), моноглицериды, диглицериды, триглицериды и свободные жирные кислоты. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 75% масс., более предпочтительно по меньшей мере 85% масс. триглицеридов на общую массу липидов.

Липиды настоящего изобретения включают растительные липиды. Присутствие растительных липидов преимущественно устанавливает оптимальный профиль жирных кислот, высокий по содержанию (поли)ненасыщенных жирных кислот и/или наиболее напоминающий жировой состав грудного молока человека. Использование липидов только от коровьего молока или других домашних млекопитающих не обеспечивает оптимальный профиль жирных кислот. Предпочтительно настоящая композиция включает по меньшей мере один, предпочтительно по меньшей мере два липидных источника, выбранных из группы, состоящей из льняного масла (масло льняного семени), рапсового масла (такого как рапсовое масло, рапсовое масло с низким содержанием эруковой кислоты и масло канолы), масла шалфея, периллового масла, масла портулака, масла брусники, облепихового масла, конопляного масло, подсолнечного масла, подсолнечного масло с высоким содержанием олеина, сафлорового масла, сафлорового масла с высоким содержанием олеина, оливкового масла, масла из семян черной смородины, масла синяка, кокосового масла, пальмового масла и пальмового масло из косточек плодов. Предпочтительно настоящая композиция включает по меньшей мере один, предпочтительно по меньшей мере два липидных источника выбранных из группы, состоящей из льняного масла, масла канолы, кокосового масла, подсолнечного масла и подсолнечного масла с высоким содержанием олеина. Коммерчески доступные растительные липиды, как правило, предлагаются в форме непрерывной масляной фазы. Когда в жидкой форме, например, как готовая для кормления жидкость, композиция предпочтительно содержит 2,1-6,5 г растительных липидов на 100 мл, более предпочтительно 3,0-4,0 г на 100 мл. На основе сухой массы настоящая композиция предпочтительно включает 10-50% масс., более предпочтительно

12,5-40% масс. растительных липидов, еще более предпочтительно 19-30% масс. Предпочтительно композиция содержит 50-100% масс. растительных липидов на общую массу липидов, более предпочтительно 70-100% масс., еще более предпочтительно 75-97% масс. Следовательно, следует отметить, что настоящая композиция также может включать нерастительные липиды. Подходящие и предпочтенные нерастительные липиды подробно уточняются ниже.

Размеры липидных шариков

Согласно настоящему изобретению, липиды присутствуют в композиции в форме липидных шариков, эмульгированных в водной фазе. Предпочтительно, липидные шарики включают ядро и покрытие. Ядро включает растительные жиры и предпочтительно включает по меньшей мере 90% масс. триглицеридов, и более предпочтительно по существу состоит из триглицеридов. Предпочтительно, покрытие включает фосфолипиды и/или полярные липиды. Не все фосфолипиды и/или полярные липиды, которые предпочтительно присутствуют в композиции, должны быть обязательно включены в покрытие, но предпочтительно, чтобы это была их основная часть. Предпочтительно более чем 50% масс., более предпочтительно более чем 70% масс., еще более предпочтительно более чем 85% масс., наиболее предпочтительно более чем 95% масс. фосфолипидов и/или полярных липидов, которые присутствуют в композиции, включены в покрытие шариков липида. Не все растительные липиды, которые присутствуют в композиции, должны обязательно быть включены в ядро липидных шариков, но предпочтительно, чтобы это была их основная часть, предпочтительно более чем 50% масс., более предпочтительно более чем 70% масс., еще более предпочтительно более чем 85% масс., еще более предпочтительно более чем 95% масс., наиболее предпочтительно более чем 98% масс. растительных липидов, которые присутствуют в композиции, включены в ядро липидных шариков.

Липидные шарики настоящего изобретения имеют

1. Взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно более 3,0 мкм, более предпочтительно 4,0 мкм или более, предпочтительно от 1,0 до 10 мкм, более предпочтительно от 2,0 до 8,0 мкм, еще более предпочтительно от 3,0 до 8,0 мкм, наиболее предпочтительно от 4,0 мкм до 8,0 мкм, и/или

2. Распределение по размеру таким образом, что по меньшей мере 45 объемных %, предпочтительно по меньшей мере 55 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 65 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 объемных % имеют диаметр от 2 до 12 мкм. Более предпочтительно по меньшей мере 45 объемных %, предпочтительно по меньшей мере 55 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 65 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 объемных % имеют диаметр от 2 до 10 мкм. Еще более предпочтительно по меньшей мере 45 объемных %, предпочтительно по меньшей мере 55 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 65 объемных %, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 объемных % имеют диаметр от 4 до 10 мкм.

Процент липидных шариков базируется от общего объема липидов. Модальный диаметр относится к диаметру, который больше всего представлен в общем объеме липидов, или к пиковому значению при графическом представлении, содержащем на X-оси диаметр и на Y-оси объем (%).

Объем липидных шариков и их распределение по размеру могут соответственно быть определены с использованием анализатора величины частиц, такого как Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, UK), например, способом, описанным в Michalski et al., 2001, Lait 81: 787-796.

Полярные липиды

Настоящее изобретение предпочтительно включает полярные липиды. Полярные липиды являются амфифильными по своей природе и включают глицерофосфолипиды, гликосфинголипиды, сфингомиелин и/или холестерин. Более предпочтительно композиция содержит фосфолипиды (сумма глицерофосфолипидов и сфингомиелина). Полярные липиды в настоящем изобретении относятся к сумме глицерофосфолипидов, гликосфинголипидов, сфингомиелина и холестерина. Согласно настоящему изобретению полярные липиды предпочтительно присутствуют в качестве покрытия для липидных шариков. Под 'покрытием' подразумевается, что слой наружной поверхности липидных шариков включает полярные липиды, тогда как эти полярные липиды фактически отсутствуют в ядре липидной шарики. Присутствие полярных липидов в качестве покрытия или наружного слоя липидной шарики в питании, которое вводят в ранний период жизни, как показано, преимущественно приводит к дальнейшему увеличению включения LC-PUFA в мембраны клеток головного мозга в дальнейшем в жизни.

Настоящая композиция предпочтительно включает глицерофосфолипиды. Глицерофосфолипиды представляет собой класс липидов, образованный жирными кислотами, этерифицированными по гидроксильным группам атомов углерода-1 и атомов углерода-2 остова остатка глицерина, и отрицательно-заряженной фосфатной группы, присоединенной к атому углерода-3 глицерина через эфирную связь, и необязательно, холиновой группой (в случае фосфатидилхолина, PC), группой серина (в случае фосфатидилсерина, PS), группой этаноламина (в случае фосфатидилэтаноламина, PE), группой инозитола (в случае фосфатидилинозитола, PI) или группой глицерина (в случае фотфатидилглицерина, PG), присоединенных к фосфатной группе. Лизофосфолипиды представляют собой класс фосфолипидов с единственной ацилированной жирной цепью. Предпочтительно настоящая композиция содержит PC, PS, PI и/или PE, более предпочтительно по меньшей мере PC.

Настоящая композиция предпочтительно включает фосфосфинголипиды, предпочтительно сфингомиелин. Сфингомиелины содержат молекулу фосфорилхолина или фосфорилэтаноламина, этерифицированную по 1 гидроксильной группе церамида. Они классифицируются и как фосфолипиды и как сфинголипиды, но не классифицируются ни как глицерофосфолипиды, ни как гликосфинголипиды.

Настоящая композиция предпочтительно включает гликосфинголипиды. Термин гликосфинголипиды в настоящем изобретении в особенности относится к гликолипидам, содержащим аминоспирт сфингозин. Остов сфингозина O-связан с заряженной головной группой, такой как этаноламин, серин или холиновый остов. Остов также является амидно-связанным с ацильной группой жирной кислоты. Гликосфинголипиды являются церамидами с одним или более остатками сахаров, присоединенных β-гликозидными связями в положении 1 гидроксила. Предпочтительно настоящая композиция содержит ганглиозиды, более предпочтительно по меньшей мере один ганглиозид, выбранный из группы, состоящей из GM3 и GD3.

Сфинголипиды в настоящем изобретении определены как сумма сфингомиелина и гликосфинголипидов. Фосфолипиды в настоящем изобретении определены как сумма сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Фосфолипиды предпочтительно получены из молочных липидов. Предпочтительно массовое соотношение фосфолипиды: гликосфинголипиды составляет от 2:1 до 10:1, более предпочтительно от 2:1 до 5:1.

Предпочтительно настоящая композиция дополнительно содержит фосфолипиды, и предпочтительно композиция содержит липидные шарики с ядром, включающим растительные липиды, и покрытием, включающим указанные фосфолипиды.

Предпочтительно настоящая композиция содержит 0,5-20% масс. фосфолипидов на общую массу липидов, более предпочтительно 0,5-10% масс., более предпочтительно 1-10% масс., еще более предпочтительно 1-5% масс., еще более предпочтительно 2-10% масс., еще более предпочтительно 2-5% масс., еще более предпочтительно 0,5-5% масс. и еще более предпочтительно от 1-3% масс. фосфолипидов на общую массу липидов. Предпочтительно настоящая композиция содержит 0,1-10% масс. гликосфинголипидов на общую массу липидов, более предпочтительно 0,5-5% масс., еще более предпочтительно 2-4% масс. Предпочтительно настоящая композиция содержит 0,5-10% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды) на общую массу липидов, более предпочтительно 1,0-10% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды), более предпочтительно 0,5-6% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды), более предпочтительно 0,5-3,5% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды), более предпочтительно 1,0-6% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды), более предпочтительно 1,0-3,5% масс. (гликосфинголипиды плюс фосфолипиды) на общую массу липидов.

Настоящая композиция предпочтительно дополнительно содержит холестерин. Настоящая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере 0,005% масс. холестерина на общую массу липидов, более предпочтительно по меньшей мере 0,02% масс., более предпочтительно по меньшей мере 0,05% масс., еще более предпочтительно по меньшей мере 0,1% масс. Предпочтительно количество холестерина не превышает 10% масс. на общую массу липидов, более предпочтительно не превышает 5% масс., еще более предпочтительно не превышает 1% масс. на общую массу липидов.

Предпочтительно настоящая композиция дополнительно содержит 0,6-25% масс. полярных липидов на общую массу липидов, где полярные липиды представляют собой сумму фосфолипидов, гликосфинголипидов и холестерина, более предпочтительно 0,6-12% масс., более предпочтительно 1-10% масс., еще более предпочтительно 2-10% масс., еще более предпочтительно 3,0-10% масс. полярных липидов на общую массу липидов, где полярные липиды представляют собой сумму фосфолипидов, гликосфинголипидов и холестерина. Предпочтительно композиция содержит липидные шарики с ядром, включающим растительные липиды, и покрытием, включающим указанные полярные липиды.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящая композиция предпочтительно содержит 0,5-20% масс. фосфолипидов на общую массу липидов и/или 0,6-25% масс. полярных липидов на общую массу липидов, где полярные липиды представляют сумму фосфолипидов, гликосфинголипидов и холестерина, и композиция содержит липидные шарики с ядром, включающим растительные липиды, и покрытием, включающим указанные полярные липиды.

Предпочтительными источниками для получения фосфолипидов, гликосфинголипидов и/или холестерина являются липиды яйца, молочного жира, жира пахты и жира сыворотки масла (такого как жир бета-сыворотки). Предпочтительным источником фосфолипидов, особенно PC, является лецитин сои и/или лецитин подсолнечника. Настоящая композиция предпочтительно содержит фосфолипиды, полученные из молока. Предпочтительно настоящая композиция содержит фосфолипиды и гликосфинголипиды, полученные из молока. Предпочтительно холестерин также получен из молока. Предпочтительно полярные липиды получены из молока. Полярные липиды, полученные из молока, включают полярные липиды, выделенные из липидов молока, липидов сливок, липидов сыворотки масла (липидов бета-сыворотки), липидов сыворотки, липидов сыра и/или липидов пахты. Липиды пахты, как правило, образуются

во время изготовления пахты. Липид сыворотки масла или бета-сывороточный липид, как правило, образуются во время изготовления безводного молочного жира из масла. Предпочтительно фосфолипиды, гликосфинголипиды и/или холестерин получены из молочных сливок. Композиция предпочтительно включает фосфолипиды, гликосфинголипиды и/или холестерин, полученные из молока коров, кобыл, овец, коз, буйволиц, лошадей и верблюдиц. Наиболее предпочтительно использовать липидный экстракт, выделенный из коровьего молока. Использование полярных липидов из молочного жира преимущественно включает полярные липиды из мембран шариков жира молока, которые являются более близкими к таковым в грудном молоке. Полярные липиды, полученные из жирного молока, преимущественно улучшают состав жирных кислот в мозге в большей степени, чем полярные липиды из других источников. Полярные липиды расположены на поверхности липидного шарика, т.е. в виде покрытия или наружного слоя. Подходящим способом определения того, расположены ли полярные липиды на поверхности шариков липидов, является лазерная сканирующая микроскопия, как приведено в примере 1. Сопутствующее применение полярных липидов, полученных из молока домашних животных, и триглицеридов, полученных из растительных липидов, таким образом, дает возможность изготавливать покрытые липидные шарики с покрытием, более близким к таковому в грудном молоке, одновременно обеспечивая оптимальный профиль жирных кислот. Подходящими коммерчески доступными источниками для молочных полярных липидов являются BAEF, SM2, SM3 и SM4 порошки от Corman, Salibra Glanbia, и LacProdan MFGM-10 или PL20 от Arla. Предпочтительно источник молочных полярных липидов включает по меньшей мере 4% масс. фосфолипидов на общую массу липидов, более предпочтительно 7-75% масс., наиболее предпочтительно 20-70% масс. фосфолипидов на общую массу липидов. Предпочтительно массовое соотношение фосфолипидов к белку выше 0,10, более предпочтительно выше 0,20, еще более предпочтительно выше 0,3. Предпочтительно по меньшей мере 25% масс., более предпочтительно по меньшей мере 40% масс., наиболее предпочтительно по меньшей мере 75% масс. полярных липидов получены из полярных липидов молока.

Состав жирных кислот

В настоящем описании LA относится к линолевой кислоте и/или ацильной цепи (18:2 n6); ALA относится к α-линоленовой кислоте и/или ацильной цепи (18:3 n3); LC-PUFA относится к полиненасыщенным жирным кислотам с длинной цепью и/или ацильным цепям, включающим по меньшей мере 20 атомов углерода в ацильной цепи жирных кислот и с 2 или более ненасыщенными связями; DHA относится к докозагексаеновой кислоте и/или ацильной цепи (22:6, n3); EPA относится к эйкозапентаеновой кислоте и/или ацильной цепи (20:5 n3); ARA относится к арахидоновой кислоте и/или ацильной цепи (20:4 n6); DPA относится к докозапентаеновой кислоте и/или ацильной цепи (22:5 n3). Жирные кислоты со средней цепью (MCFA) относятся к жирным кислотам и/или ацильным цепям с длиной цепи 6, 8 или 10 атомов углерода.

LA предпочтительно присутствует в достаточном количестве, чтобы стимулировать здоровый рост и развитие, но все же в количестве, настолько низком, насколько возможно из-за нежелательного высокого соотношения n6/n3. Композиция, следовательно, предпочтительно содержит менее 15% масс. LA на общую массу жирных кислот, предпочтительно от 5 до 14,5% масс., более предпочтительно от 6 до 10% масс. Предпочтительно композиция содержит более чем 5% масс. LA на общую массу жирных кислот. Предпочтительно ALA присутствует в достаточном количестве, чтобы стимулировать здоровый рост и развитие младенца. Настоящая композиция поэтому

предпочтительно содержит по меньшей мере 1,0% масс. ALA на общую массу жирных кислот. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 1,5% масс. ALA на общую массу жирных кислот, более предпочтительно по меньшей мере 2,0% масс. Предпочтительно композиция содержит менее 10% масс. ALA, более предпочтительно менее 5,0% масс. на общую массу жирных кислот. Массовое соотношение LA/ALA должно быть хорошо уравновешено для обеспечения нормального роста и развития. Следовательно, настоящая композиция предпочтительно содержит массовое соотношение LA/ALA от 2 до 15, более предпочтительно от 2 до 7, более предпочтительно от 4 до 7, более предпочтительно от 3 до 6, еще более предпочтительно от 4 до 5,5, еще более предпочтительно от 4 до 5.

Настоящая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере 3% масс. MCFA на общую массу жирных кислот, более предпочтительно по меньшей мере 10% масс., еще более предпочтительно 15% масс. Настоящая композиция преимущественно содержит менее 50% масс. MCFA на общую массу жирных кислот, более предпочтительно менее 40% масс., еще более предпочтительно менее 25% масс.

Предпочтительно настоящая композиция содержит n3 LC-PUFA, поскольку эффективное включение n3 LC-PUFA в мембраны клеток мозга улучшает их текучесть. Более предпочтительно настоящая композиция содержит EPA, DPA и/или DHA, еще более предпочтительно DHA. Поскольку низкая концентрация DHA, DPA и/или EPA уже является эффективной и нормальный рост и развитие являются важными, то содержание n3 LC-PUFA в настоящей композиции, предпочтительно не превышает 15% масс. на общую массу жирных кислот, предпочтительно не превышает 10% масс., еще более предпочтительно не превышает 5% масс. Предпочтительно настоящая композиция содержит по меньшей мере 0,2% масс., предпочтительно по меньшей мере 0,5% масс., более предпочтительно по меньшей мере 0,75% масс. n3 LC-PUFA от общего содержания жирных кислот. В одном варианте осуществления настоящая композиция предпочтительно включает DHA в количестве 0,1-0,6% масс. от общего содержания жирных кислот.

Поскольку группа n6 жирных кислот, особенно арахидоновая кислота (ARA) и LA, в качестве ее предшественника, конкурирует с группой n3 жирных кислот, особенно с DHA и EPA и ALA, в качестве их предшественников, то настоящая композиция содержит относительно низкие количества ARA. Содержание n6 LC-PUFA предпочтительно не превышает 5% масс., более предпочтительно не превышает 2,0% масс., более предпочтительно не превышает 0,75% масс., еще более предпочтительно не превышает 0,5% масс. на общую массу жирных кислот. Несмотря на это, поскольку, согласно настоящему изобретению, включение в мембраны клеток мозга улучшено, все еще может быть достигнут выгодный эффект в отношении текучести мембран клеток мозга. Поскольку ARA важна для оптимального функционирования мембран у младенцев, особенно мембран мозговых тканей, количество n6 LC-PUFA составляет предпочтительно по меньшей мере 0,02% масс., более предпочтительно по меньшей мере 0,05% масс., более предпочтительно по меньшей мере 0,1% масс. на общую массу жирных кислот, более предпочтительно по меньшей мере 0,2% масс. Присутствие ARA выгодно в композиции с низким содержанием LA, поскольку оно восстанавливает дефицит LA. Присутствие предпочтительно низкого количества ARA полезно в питании, которое будет вводиться младенцам младше 6 месячного возраста, поскольку для этих младенцев детские смеси вообще единственный источник питания. В одном варианте осуществления настоящая композиция предпочтительно содержит ARA в количестве 0,1-0,6% масс. от общего содержания жирных кислот.

Предпочтительно в дополнение к растительным липидам, присутствуют липиды, выбранные из рыбьего жира (предпочтительно жира тунца) и масел одноклеточных (таких как масло водорослей, микробное масло и грибковое масло). Эти источники масла являются пригодными в качестве источников LC-PUFA. Предпочтительно в качестве источников n3 LC-PUFA используются масла одноклеточных, включая масла водорослей и масла микробов, поскольку эти источники масел имеют выгодное соотношение EPA/DHA. Более предпочтительно использовать рыбий жир (еще более предпочтительно жир тунца) в качестве источника n3 LC-PUFA, поскольку рыбий жир имеет более высокую концентрацию EPA. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один липид, выбранный из группы, состоящей из рыбьего жира, жира моллюсков, масла водорослей, грибкового масла и микробного масла.

Способ получения липидных шариков

Настоящая композиция содержит липидные шарики. Размер липидных шариков может быть изменен путем регулирования стадий способа, при помощи которого изготовлена настоящая композиция. Подходящий и предпочтительный способ получения липидных шариков, покрытых полярными липидами, состоит в повышении количества полярных липидов по сравнению с количеством обычно присутствующем в детской смеси и иметь в присутствии эти полярные липиды во время процесса гомогенизации, где гомогенизирована смесь водной фазы и масляной фазы. Обычные количества фосфолипидов/полярных липидов в детской смеси составляют приблизительно 0,15% масс./0,2% масс. на общую массу жира. Количество фосфолипидов увеличено по меньшей мере до 0,5% масс., более предпочтительно по меньшей мере до 1,0% масс. на общую массу жира или количество полярных липидов увеличено по меньшей мере до 0,6% масс., более предпочтительно по меньшей мере до 1,0% масс. на общую массу жира. В стандартном заменителе грудного молока липидная фракция (обычно включающая растительный жир, небольшое количество полярных липидов и жирорастворимых витаминов) примешана в водную фракцию (обычно включающую воду, обезжиренное молоко, сыворотку, усваиваемые углеводы, такие как лактоза, водорастворимые витамины и минералы, и необязательно неусваиваемые углеводы) путем гомогенизации. Если какая-либо гомогенизация не имела места, липидная часть будет отстаиваться очень быстро, т.е. отделяться от водной части и накапливаться сверху. Гомогенизация представляет собой процесс дробления жировой фазы до меньших размеров таким образом, чтобы она больше не отделялась быстро от водной фазы, но сохранялась в стабильной эмульсии. Это достигается путем продавливания молока под высоким давлением через небольшие отверстия.

Способ включает следующие стадии:

1. Смешивание ингредиентов

Ингредиенты композиции смешивают, например, предпочтительно смешиванием. В сущности, липидная фаза, включающая растительные липиды, и водная фаза добавляют вместе. Ингредиенты дополнительно предпочтительно включают полярные липиды, более предпочтительно фосфолипиды. Ингредиенты водной фазы могут включать воду, обезжиренное молоко (порошок), сыворотку (порошок), молоко с низким содержанием жира, лактозу, водорастворимые витамины и минералы. Предпочтительно водная фаза включает неусваиваемые олигосахариды. Предпочтительно водную фазу устанавливают при pH от 6,0 до 8,0, более предпочтительно при pH 6,5-7,5. Предпочтительно полярные липиды, в частности фосфолипиды, получают из молока. Преимущественно, имеющиеся полярные липиды

присутствуют в водной смеси перед гомогенизацией, что приводит к эффективному покрытию липидных шариков, состоящих по существу из триглицеридов с покрытием из полярных липидов.

Предпочтительно липидная фаза включает 50-100% масс. растительных липидов на общую массу липидной фазы. Вместо водной фазы, полярные липиды, более предпочтительно фосфолипиды, могут также присутствовать в липидной фазе или в обеих фазах. Альтернативно, полярные липиды могут быть добавлены отдельно к водной фазе и липидной фазе. Предпочтительно массовое соотношение фосфолипидов к общей массе липидов составляет 0,5-20% масс., более предпочтительно 0,5-10% масс., еще более предпочтительно 3-8% масс. Предпочтительно массовое соотношение полярных липидов к общей массе липидов составляет 0,6-25% масс., более предпочтительно 0,6-12% масс.

Водную и липидную фазы предпочтительно нагревают перед совместным добавлением, предпочтительно при температуре от 40°C до 80°C, более предпочтительно от 55°C до 70°C, еще более предпочтительно от 55°C до 60°C. Смесь также поддерживают при этой температуре и смешивают. Подходящим способом смешивания является использование Ultra-Turrax T50 в течение приблизительно 30-60 с при 5000-10000 оборотов в минуту. Затем половина воды может быть добавлена к этой смеси до достижения желаемого % сухого остатка. Желаемый % сухого остатка составляет, например, 15%. Альтернативно, липидную фазу добавляют к водной фазе непосредственно перед гомогенизацией.

Минералы, витамины и стабилизирующие смолы могут быть добавлены в различные моменты процесса, в зависимости от их чувствительности к нагреванию. Смешивание может, например, быть выполнено при помощи мешалки с большими сдвиговыми усилиями. В способе настоящего изобретения обезжиренное молоко (казеин) предпочтительно не присутствует на данной стадии и его добавляют к композиции после гомогенизации жировой фракции в водную фракцию (включающую соединения, такие как сыворотка, белок молочной сыворотки, лактоза).

2. Пастеризация

Предпочтительно смесь затем пастеризуют. Пастеризация включает короткую стадию нагревания в контролируемых условиях, при которых микроорганизмы не выживают. Температуру 60-80°C, более предпочтительно 65-75°C поддерживают в течение по меньшей мере 15 с, при этом обычно в достаточной степени снижается количество вегетативных клеток микроорганизмов. Несколько способов пастеризации известны и коммерчески осуществимы. Альтернативно, эта стадия также может быть выполнена перед смешиванием как на стадии 1 и/или заменена стадией нагревания до 60°C на стадии 1.

3. Гомогенизация

Затем необязательно пастеризованную смесь, включающую растительные липиды, полярные липиды и водную фазу, гомогенизируют. Гомогенизация представляет собой процесс, который увеличивает однородность эмульсии и ее стабильность, путем снижения размера липидных шариков в смеси. Эта стадия способа может быть выполнена при использовании различного смесительного оборудования, которое прикладывает большое сдвиговое усилие к продукту. Такой тип смешивания раздрабливает шарики липида в меньшие шарики. Полученную смесь предпочтительно гомогенизируют в две стадии.

Поскольку размер липидных шариков более крупный, чем в стандартной смеси, то стадии гомогенизации предпочтительно выполняют при относительно низком давлении.

Например, при 60°C при давлении 5-100, предпочтительно 30-100 бар, и 5-50 бар, соответственно, с общим давлением 35-150 бар. Альтернативно, полученную смесь предпочтительно гомогенизируют в две стадии при относительно низкой температуре, от 15 до 40°C, предпочтительно приблизительно при 20°C, при давлении 5-50 и 5-50 бар, соответственно, с общим давлением 5-100 бар. Это значительно ниже, чем стандартные давления, которые, как правило, составляют от 250 до 50 бар, соответственно, таким образом, полное давление составляет 300 бар. Какое давление применить будет зависеть от конкретного используемого гомогенизатора. Подходящий способ состоит в том, чтобы использовать давление 100 бар на первой стадии и 50 бар на второй стадии в гомогенизаторе Niro Suavi NS 2006 H при температуре 60°C. Подходящий путь состоит в том, чтобы применить давление 5 бар на первой стадии и 20 бар на второй стадии в гомогенизаторе Niro Suavi NS 2006 H при температуре 20°C.

Затем необязательно другие ингредиенты, не являющиеся липидами, могут быть добавлены.

4. Стерилизация

Затем эмульсию, полученную на стадии 3, предпочтительно стерилизуют. Предпочтительно стерилизация имеет место на автоматической линии при ультравысоких температурах (УВТ) и/или в соответствующих емкостях, для получения смеси в форме стерильной жидкости. Подходящим путем для УВТ обработки является обработка при 120-130°C в течение по меньшей мере 20 с. Альтернативно, стадию 4 стерилизации проводят перед стадией 3 гомогенизации.

Предпочтительно композицию, полученную вышеуказанным способом, сушат впоследствии спреем.

Альтернативно, эмульсию, полученную на стадии 3, концентрируют испарением, затем стерилизуют при ультравысоких температурах и впоследствии сушат спреем с получением высушенного спреем порошка, которым заполняют соответствующие емкости.

Различие в покрытии липидных шариков может быть дополнительно определено по дзэта потенциалу. Дзэта потенциал (ζ потенциал) измеряет различие в милливольтах (мВ) в электрокинетическом потенциале между слоем поверхностного натяжения и отдаленной зоной электронейтральности и является мерой величины отталкивания или притяжения между частицами в дисперсии. Его значение также связано со стабильностью коллоидной дисперсии. Высокий абсолютный дзэта потенциал будет подтверждать стабильность, т.е. раствор или дисперсия будут противостоять агрегации.

Усваиваемый углеводный компонент

Композиция предпочтительно содержит усваиваемые углеводы. Усваиваемые углеводы предпочтительно обеспечивают 30-80% от общих калорий композиции. Предпочтительно усваиваемые углеводы обеспечивают 40-60% от общих калорий. В жидкой форме, например, как готовая для кормления жидкость, композиция предпочтительно включает 3,0-30 г усваиваемых углеводов на 100 мл, более предпочтительно 6,0-20 г, еще более предпочтительно 7,0-10,0 г на 100 мл. На основе сухой массы настоящая композиция предпочтительно содержит 20-80% масс., более предпочтительно 40-65% масс. усваиваемых углеводов.

Предпочтительными источниками усваиваемых углеводов являются лактоза, глюкоза, сахароза, фруктоза, галактоза, мальтоза, крахмал и мальтодекстрин. Лактоза представляет собой основной усваиваемый углевод, присутствующий в грудном молоке. Настоящая композиция предпочтительно включает лактозу. Настоящая композиция предпочтительно содержит усваиваемые углеводы, где по меньшей мере 35% масс.,

более предпочтительно по меньшей мере 50% масс., более предпочтительно по меньшей мере 75% масс., еще более предпочтительно по меньшей мере 90% масс., наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% масс. усваиваемых углеводов представляют собой лактозой. На основе сухой массы настоящая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере 25% масс. лактозы, предпочтительно по меньшей мере 40% масс.

Неусваиваемые олигосахариды

Предпочтительно настоящая композиция содержит неусваиваемые олигосахариды со степенью полимеризации (СП) от 2 до 250, более предпочтительно от 3 до 60. Неусваиваемые олигосахариды преимущественно улучшают кишечную микрофлору.

Неусваиваемые олигосахариды предпочтительно выбраны из группы, состоящей из фрукто-олигосахаридов (таких как инулин), галакто-олигосахаридов (таких как транс-галакто-олигосахариды или бета-галакто-олигосахариды), глюко-олигосахаридов (таких как гентио-, нигеро- и циклодекстрин-олигосахариды), арабино-олигосахаридов, маннан-олигосахаридов, ксило-олигосахаридов, фуко-олигосахаридов, арабиногалакто-олигосахаридов, глюкоманнан-олигосахаридов, галактоманнан-олигосахаридов, сиаловой кислоты, включая олигосахариды и олигосахариды на основе уроновой кислоты. Предпочтительно композиция содержит аравийскую камедь в комбинации с неусваиваемыми олигосахаридами.

Предпочтительно настоящая композиция содержит фрукто-олигосахариды, галакто-олигосахариды и/или олигосахариды на основе галактуроновой кислоты, более предпочтительно галакто-олигосахариды, наиболее предпочтительно транс-галакто-олигосахариды. В предпочтительном варианте осуществления настоящая композиция содержит смесь транс-галакто-олигосахаридов и фрукто-олигосахаридов.

Предпочтительно настоящая композиция содержит галакто-олигосахариды со СП 2-10 и/или фрукто-олигосахариды со СП 2-60. Галакто-олигосахариды предпочтительно выбраны из группы, состоящей из транс-галакто-олигосахаридов, лакто-N-тетраозы (LNT), лакто-N-неотетраозы (нео-LNT), фукозил-лактозы, фукозилированной LNT и фукозилированной нео-LNT. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящий способ включает введение транс-галакто-олигосахаридов ($[галактозил]_n$-глюкоза; где n равно целому числу от 1 до 60, т.е. 2, 3, 4, 5, 6, …., 59, 60; предпочтительно n выбрано из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). Транс-галакто-олигосахариды (TOS), например, продаются под торговой маркой Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). Сахариды транс-галакто-олигосахаридов предпочтительно соединены β-связью.

Фрукто-олигосахариды представляют собой неусваиваемые олигосахариды, включающие цепь соединенных β-связью остатков фруктозы со СП или средней СП 2-250, более предпочтительно 10-100. Фрукто-олигосахариды включают инулин, леван и/или смешанный тип полифруктанов. Особенно предпочтительный фрукто-олигосахарид представляет собой инулин. Фрукто-олигосахарид, подходящий для применения в композициях, также уже является коммерчески доступным, например, Raftiline®HP (Orafti).

Олигосахариды на основе уроновой кислоты предпочтительно получают путем разложения пектина. Олигосахариды на основе уроновой кислоты представляют собой предпочтительно галактуроновые олигосахариды. Следовательно, настоящая композиция предпочтительно включает продукты разложения пектина со СП от 2 до 100. Предпочтительно продукты разложения пектина получены из пектина яблока, пектина свеклы и/или пектина цитрусовых. Предпочтительно композиция содержит

транс-галакто-олигосахариды, фрукто-олигосахариды и продукты разложения пектина. Массовое соотношение транс-галакто-олигосахаридов:фрукто-олигосахаридов: продуктов разложения пектина составляет предпочтительно (20-2):1:(1-3), более предпочтительно (12-7):1:(1-2).

Предпочтительно, композиция содержит от 80 мг до 2 г неусваиваемых олигосахаридов на 100 мл, более предпочтительно от 150 мг до 1,50 г, еще более предпочтительно от 300 мг до 1 г на 100 мл. Композиция предпочтительно включает от 0,25% масс. до 20% масс., более предпочтительно от 0,5% масс. до 10% масс., еще более предпочтительно от 1,5% масс. до 7,5% масс. на сухую массу. Более низкое количество неусваиваемых олигосахаридов будет менее эффективным в обеспечении полезного пребиотического эффекта, тогда как слишком большое количество приведет к побочным эффектам вздутия и брюшного дискомфорта.

Белковый компонент

Настоящая композиция предпочтительно включает белки. Белковый компонент предпочтительно обеспечивает 5-15% от общего количества калорий. Предпочтительно настоящая композиция содержит белковый компонент, который обеспечивает 6-12% от общего количества калорий. Более предпочтительно содержание белка в композиции ниже 9% от общего количества калорий, более предпочтительно композиция содержит от 7,2 до 8,0% белка от общего количества калорий, еще более предпочтительно от 7,3 до 7,7% от общего количества калорий. Концентрация белка в питательной композиции определяется суммой белка, пептидов и свободных аминокислот. Композиция предпочтительно содержит менее 12% масс. белков, более предпочтительно от 9,6 до 12% масс., еще более предпочтительно 10-11% масс. на сухую массу композиции. На основе готового к употреблению жидкого продукта композиция предпочтительно содержит менее 1,5 г белка на 100 мл, более предпочтительно от 1,2 до 1,5 г, еще более предпочтительно от 1,25 до 1,35 г.

Источник белка должен быть выбран таким образом, чтобы были выполнены минимальные требования по содержанию незаменимых аминокислот и обеспечен удовлетворительный рост. Следовательно, источники белка на основе белков молока коров, таких как сыворотка, казеин и их смесь, и белки из сои, картофеля или горошка предпочтительны. В случае, когда используются белки молочной сыворотки, источник белка предпочтительно основан на кислой сыворотке или нейтральной сыворотке, изоляте белка молочной сыворотки или их смеси, и может включать α-лактальбумин и β-лактоглобулин. Более предпочтительно, источник белка основан на кислой сыворотке или нейтральной сыворотке, из которой был удален казеино-гликомакропептид (CGMP). Удаление CGMP из нейтрального белка молочной сыворотки преимущественно снижает содержание треонина в нейтральном белке молочной сыворотки. Сниженное содержание треонина также преимущественно достигается при использовании кислой сыворотки. Необязательно источник белка может быть дополнен свободными аминокислотами, такими как метионин, гистидин, тирозин, аргинин и/или триптофан, чтобы улучшить профиль аминокислот. Предпочтительно используют обогащенный α-лактальбумином белок молочной сыворотки, чтобы оптимизировать профиль аминокислот. Используя источники белка с оптимизированным профилем аминокислот, близким к профилю человеческого грудного молока, дает возможность обеспечения всеми незаменимыми аминокислотами при сниженной концентрации белка, ниже 9% от общего количества калорий, предпочтительно от 7,2 до 8,0% от общего количества калорий, и все еще будет обеспечивать удовлетворительный рост. Если нейтральная сыворотка, из которой был удален CGMP, используется в качестве

источника белка, ее предпочтительно дополняют свободным аргинином в количестве 0,1-3% масс. и/или свободным гистидином в количестве 0,1-1,5% масс. на общую массу белка.

Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 3% масс. казеина на сухую массу. Предпочтительно казеин является интактным и/или негидролизованным.

Питательная композиция

Предпочтительно настоящая композиция особенно подходит для удовлетворения ежедневной потребности в питании у людей в возрасте младше 36 месяцев, особенно младенцев в возрасте младше 24 месяцев, еще более предпочтительно младенцев в возрасте младше 18 месяцев, наиболее предпочтительно в возрасте младше 12 месяцев. А именно, питательная композиция предназначена для питания или применяется для кормления субъекта-человека. Настоящая композиция содержит липиды, и предпочтительно белки и предпочтительно усваиваемый компонент углеводов, где компонент липида предпочтительно обеспечивает 30-60% от общего количества калорий, белковый компонент предпочтительно обеспечивает 5-20%, более предпочтительно 5-15% от общего количества калорий, и усваиваемый углеводный компонент предпочтительно обеспечивает 25-75% общего количества калорий. Предпочтительно настоящая композиция содержит липидный компонент, обеспечивающий 35-50% от общего количества калорий, белковый компонент, обеспечивающий 6-12% от общего количества калорий, и компонент усваиваемых углеводов, обеспечивающий 40-60% от общего количества калорий. Общее количество калорий определено как сумма калорий, полученных из белков, липидов и усваиваемых углеводов.

Настоящая композиция не является человеческим грудным молоком. Настоящая композиция содержит растительные липиды. Композиции настоящего изобретения предпочтительно включают другие фракции, такие как витамины, минералы согласно международным директивам для детских смесей.

В одном варианте осуществления композиция представляет собой порошок, подходящий для того, чтобы сделать жидкую композицию после разведения водным раствором, предпочтительно водой. Предпочтительно настоящая композиция представляет собой порошок, который будет разведен водой. Было неожиданно обнаружено, что размер и покрытие полярными липидами липидных шариков оставались такими же после стадии сушки и последующего разведения.

Чтобы соответствовать энергетическим потребностям младенцев, композиция предпочтительно содержит 50-200 кКал/100 мл жидкости, более предпочтительно 60-90 кКал/100 мл жидкости, еще более предпочтительно 60-75 кКал/100 мл жидкости. Подобная энергетическая плотность обеспечивает оптимальное соотношение между потреблением калорий и воды. Осмолярность настоящей композиции составляет предпочтительно от 150 до 420 мОсмоль/л, более предпочтительно 260-320 мОсмоль/л. Низкая осмолярность направлена на снижение стресса желудочно-кишечного тракта. Стресс может вызвать образование адипоцитов.

Предпочтительно композиция существует в жидкой форме с вязкостью ниже 35 мПа*с, более предпочтительно ниже 6 мПа*с, как измерено в вискозиметре Брукфильда при 20°C при скорости сдвига 100 $с^{-1}$. Соответственно, композиция находится в порошкообразной форме, которая может быть разведена водой с образованием жидкости, или в жидкой концентрированной форме, которая должна быть разбавлена водой. Когда композиция существует в жидкой форме, предпочтительный объем, для введения на ежедневной основе, составляет диапазон приблизительно от 80 до 2500 мл, более предпочтительно приблизительно от 450 до 1000 мл в сутки.

Младенец

Композиция настоящего изобретения предназначена предпочтительно для применения для младенцев. Из-за благоприятных эффектов для развивающегося ребенка, преимущественным является установление присутствующего программирующего эффекта на включение n3 и n6 LC-PUFA жирных кислот в мембраны клеток мозга в раннем периоде жизни. А именно, настоящая композиция предпочтительно вводится субъекту-человеку в течение первых 3 лет жизни. В одном варианте осуществления применения согласно настоящему изобретению, питательная композиция предназначена для кормления или применения для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев. Настоящая композиция преимущественно вводят человеку в возрасте 0-24 месяцев, более предпочтительно в возрасте 0-18 месяцев, наиболее предпочтительно человеку в возрасте 0-12 месяцев.

Предпочтительно композиция предназначена для применения для преждевременно рожденных младенцев, или которые являются слишком маленькими для своего гестационного возраста. Такие младенцы испытывают после рождения наверстывание роста, которое требует дополнительного внимания к надлежащему управлению жирами. Предпочтительно настоящая композиция предназначена для применения для младенцев, которые являются крупными для своего гестационного возраста, поскольку для таких младенцев требуется надлежащее распределение потребляемого жира.

Применение

Настоящая композиция предпочтительно вводится орально младенцам. Предпочтительно считается, что настоящее изобретение имеет благоприятный эффект на когнитивную и/или поведенческую функцию в возрасте выше 36 месяцев и на общее состояние мозга в дальнейшем в жизни. В одном варианте осуществления настоящий способ предназначен для достижения эффектов, описанных в настоящем описании, когда указанный субъект-человек старше возраста 36 месяцев, предпочтительно, когда указанный субъект-человек старше возраста 5 лет, в частности старше 13 лет, более конкретно, старше 18 лет. В одном варианте осуществления настоящий способ или настоящая питательная композиция предназначены для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев и для достижения эффектов, описанных в настоящем описании, когда указанный субъект-человек находится в возрасте старше 36 месяцев, предпочтительно, когда указанный субъект-человек находится в возрасте старше 5 лет, в частности старше 13 лет, более конкретно старше 18 лет. В одном варианте осуществления настоящий способ предназначен для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга субъекта-человека, улучшения когнитивной функции, предпочтительно функции памяти и/или функции развития языка, более предпочтительно функции памяти и обучения, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики субъекта-человека, когда указанный субъект-человек находится в возрасте старше 36 месяцев, предпочтительно, когда указанный субъект-человек находится в возрасте старше 5 лет, в частности старше 13 лет, более конкретно старше 18 лет. В одном варианте осуществления настоящий способ или настоящая питательная композиция предназначены для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев, и для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга,

выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга субъекта-человека, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга субъекта-человека, улучшения когнитивной функции, предпочтительно функции памяти и/или функции развития языка, более предпочтительно функции памяти и обучения, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики субъекта-человека, когда указанный субъект-человек находится в возрасте старше 36 месяцев, предпочтительно в возрасте старше 5 лет, в частности старше 13 лет, более конкретно старше 18 лет. В одном варианте осуществления увеличение текучести мембран клеток мозга, увеличение содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличение содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличение содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличение содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличение содержания DHA в мембранах клеток мозга, уменьшение соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и улучшение когнитивной функции, предпочтительно функции памяти и/или функции развития языка, более предпочтительно функции памяти и обучения, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики возникает в дальнейшем в жизни. Под в дальнейшем в жизни подразумевается возраст, превышающий возраст, в котором питание было использовано, предпочтительно по меньшей мере с одного года.

Когнитивная функция в настоящем изобретении предпочтительно относится к любому понятию, выбранному из группы, состоящей из функции памяти (такой как кратковременная память, долговременная память), способности к обучению, бдительности, внимания и способности концентрироваться, более предпочтительно функции памяти и/или функции развития языка, более предпочтительно функции памяти и обучения.

Авторы неожиданно обнаружили, что когда мышей во время ранней стадии развития и детства кормили питательными композициями, включающими крупные липидные шарики, предпочтительно покрытые полярными липидами, то отличный и значимый эффект на состав в мембранах клеток мозга обнаруживается в дальнейшем в жизни, по сравнению с мышами, которых во время ранней стадии развития и детства кормили питательной композицией, имевшей подобный состав жирных кислот, но не полярные липиды, в особенности присутствующие в форме покрытия. На 42 день, который является моментом времени, соответствующим детству человека, не наблюдали каких-либо существенных различий в показателях роста (веса) между группами, но через 42 дня, обе группы кормили диетой Западного стиля с высоким содержанием жиров. Удивительно, что на 98 день, который является моментом времени, соответствующим раннему взрослению у человека, мыши, которых перед сменой питания на диету Западного стиля кормили питательной композицией настоящего изобретения, имели значимые увеличения количеств PUFA, LC-PUFA и DHA в мембранах клеток мозга, чем мыши, которые получали контрольную композицию. Следовательно, настоящее открытие может быть использовано для предотвращения и/или лечения расстройств, связанных с уменьшением текучести мембран клеток мозга и/или связанных с уменьшением содержания PUFA мембран клеток мозга и/или содержания LC-PUFA, или увеличением соотношения n6/n3 PUFA. Более конкретно, настоящее открытие может быть использовано для предотвращения и/или лечения психиатрических,

психологических и/или нейробиологических нарушений. Особенные эффекты настоящего открытия, которые могут ожидаться ранее в жизни, заключаются в улучшении остроты зрения и/или мелкой моторики. Также настоящее открытие имеет благоприятное воздействие на улучшение когнитивной функции и/или поведенческой функции. Более того, благоприятное воздействие настоящего открытия на нарушение обмена жиров, в конечном счете, приводящее к повышенной полезности жирных кислот особенно в мембранах клеток головного мозга, настоящее изобретение предназначено для лечения и/или предотвращения дефицита внимания, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), дислексии, аутизма, депрессии, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), булимии, алкогольной или наркотической зависимости, пограничного расстройства личности, панического расстройства, социофобии, затрудненного обучения, умеренного когнитивного расстройства, расстройства памяти и обучения, расстройства развития языка, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Поскольку неоптимальный состав жирных кислот в мозге, как полагают, очень важна для развития СДВГ, дислексии и аутизма, настоящее изобретение предназначено предпочтительно для лечения и/или предотвращения одного из нарушений, выбранного из группы, состоящей из СДВГ, дислексии и аутизма. Поскольку неоптимальный состав жирных кислот в мозге, как полагают, очень важен для развития умеренного когнитивного расстройства, расстройств памяти и обучении, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, то настоящее изобретение предназначено предпочтительно для лечения и/или предотвращения одного из расстройств, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного расстройства, расстройств памяти и обучения, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, более предпочтительно расстройств памяти и обучения. Авторы доказали этот принцип, путем демонстрации улучшенной эффективности решения задач водного лабиринта Морриса крысами, которые потребляли питательную композицию настоящего изобретения.

Хотя питательная композиция является в особенности подходящей для младенцев благодаря долговременным эффектам и повышенной адаптивной способности мозга во время ранней стадии развития, питательная композиция является также подходящей для других субъектов-людей. Полагают, что в дальнейшем в жизни [состав] мозга также может быть адаптирован. Прямое воздействие диеты на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга уже наблюдалось после 5 дней введения диеты настоящего изобретения. Поэтому в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения настоящая питательная композиция также может быть применена для других субъектов-людей, предпочтительно для пациентов, страдающих одним из нарушений, указанных выше, и/или для пожилых людей. Пожилые люди в настоящем изобретении определены как люди в возрасте 50 или старше, более предпочтительно 60 или выше, еще более предпочтительно 65 или выше.

В настоящем описании и формуле изобретения глагол "включать, содержать" и его сопряжения использованы в неограничивающем смысле, означающем, что элементы после этого слова включены, но элементы, не указанные конкретно, не исключены. Кроме того, ссылка на элемент в единственном числе не исключает возможности присутствия более чем одного из элементов до тех пор, пока контекст ясно не указывает на то, что это был один и только один из элементов. Единственное число, таким образом, обычно означает "по меньшей мере один".

Пример 1: Способ получения ЗГМ (IMF) из липидных шариков, отличающихся по строению

Получали заменитель грудного молока, содержащий на 1 кг порошка приблизительно 4800 кКал, 248 г липидов, 540 г усваиваемых углеводов, 55 г неусваиваемых олигосахаридов и 103 г белка.

Композицию получали с использованием смеси растительных масел, деминерализованного порошка сыворотки, лактозы, неусваиваемых олигосахаридов (галакто-олигосахаридов и фрукто-олигосахаридов с длинной цепью в массовом соотношении 9/1). Витамины, минералы и микроэлементы использовали, как известно в данной области техники. Для диет 3-6 использовали также порошок сыворотки пахты, включающей полярные липиды молочного происхождения. Водную фазу получали смешением всех компонентов, кроме инулина и масляной смеси и для диет 3-5 также сыворотки пахты, в воде, при комнатной температуре, путем перемешивания. Гидроксид калия использовали для установления pH 6,8-7,0. Масса сухого вещества смеси составляла приблизительно 27%. Смесь нагревали до 60°C. Смесь растительных масел также нагревали до 60°C и добавляли к водной фазе и смешивали в Ultra-Turrax T50 приблизительно 30-60 с при 5000-10000 оборотах в минуту.

Затем масляно-водную смесь гомогенизировали при давлении 100 бар на первой стадии и 50 бар на второй стадии в гомогенизаторе Niro Suavi NS 2006 H для диет 1, 3 и 5. Для диет 2 и 3 и 4 полученную смесь гомогенизировали в две стадии при давлении 5 и 20 бар, соответственно. Температура составляла 60°C. Продукт обрабатывали СВТ при 125°C в течение 30 с. Продукт сушили до порошка путем сушки спреем. Инулин с длинной цепью примешивали сухим в порошок. Для диеты 3 и 4 порошок сыворотки пахты также примешивали сухим в порошок.

Количество растительных глицерофосфолипидов составляло 0,2% масс. от общего количества жира для диет 1 и 2. Диеты 1 и 2 не содержали сфинголипиды и холестерин. Диеты 3 и 4 включали приблизительно 1,83% масс. глицерофосфолипидов от общего количества жира, приблизительно 90% которых получали из порошка пахты, и приблизительно 10% уже присутствовали в стандартном IMF, полученном из растительных масел, и дополнительно включающем сфинголипиды, полученные из молока, большинство которых (приблизительно 0,47% масс. от общего количества жира) являлось сфингомиелином; остальное представляло собой гликосфинголипиды. Диеты 3 и 4 включали приблизительно 0,05% масс. холестерина, полученного из молока, от общего количества жира. Диеты 5 и 6 включали половину по количеству полярных липидов, полученных из молока, от общего количества жира диет 3 и 4.

Размер липидных шариков измеряли при использовании Mastersizer 20000 (Malvern Instruments, Malvern, UK) и показан в таблице 1. Покрытие липидных шариков полярными липидами в диетах 5 и 6 и отсутствие покрытия в диетах 1, 2, 3 и 4 было подтверждено методом лазерной конфокальной сканирующей микроскопии. При помощи лазерной конфокальной сканирующей микроскопии было проверено, что более крупные липидные шарики настоящего изобретения были покрыты фосфолипидами как перед сушкой спреем, так и после разведение порошка, высушенного спреем, с водой. В обоих случаях липидные шарики диет 4 и 6 были покрыты слоем фосфолипидов. В качестве флуоресцентных зондов использовали Annexin V Alexa Fluor 488 (InVitrogen, молекулярные зонды) для мечения фосфолипидов, и NileRed (Sigma-Aldrich) для мечения триглицеридов. После введения метки в молочные образцы добавляли установочную среду Vectrashield (Vector laboratories inc., Burliname USA) для снижения подвижности частиц и для снижения фотообесцвечивания. Наблюдения осуществляли с использованием лазерного сканирующего микроскопа Zeiss с длинами волн возбуждения 488/543/633 нм и набора фильтров эмиссии для диапазона полос 505-530 нм, и для

диапазона полос 560-615. При этом размер липидных шариков был одинаковым перед сушкой и после разведения высушенного спреем порошка водой.

Таблица 1
Характеристики липидных шариков для различных типов молока

IMF (заменитель грудного молока)	Взвешенный по объему модальный диаметр, мкм	Объемный % шариков с диаметром от 2 до 12 мкм
1. Стандартный IMF (небольшие липидные шарики)	0,5	5,1
2. Экспериментальный IMF (крупные липидные шарики)	4,0	72,2
3. Экспериментальный IMF (небольшие липидные шарики, свободные полярные липиды)	0,4	3,9
4. Экспериментальный IMF (крупные липидные шарики, свободные полярные липиды)	5,0	74,8
5. Экспериментальный IMF (небольшие липидные шарики, покрытые полярными липидами)	0,5	4,3
6. Экспериментальный IMF (крупные липидные шарики, покрытые полярными липидами)	4,3	70,3

После хранения 5 месяцев при комнатной температуре размеры липидных шариков в диетах 1, 3 и 5 не были изменены, с взвешенным по объему модальным диаметром 0,5, 0,4 и 0,5, соответственно. Также взвешенный по объему модальный диаметр диет 2, 4 и 6 был довольно стабилен, составляя 4,8 мкм, 7,9 мкм и 6,6 мкм, соответственно.

Пример 2

Потомство самок линии C57/BL6 отлучали от матери, начиная с 15 дня. Экспериментальные диеты для отлученных от матери продолжали до 42 дня. С 42 дня по 98 день всех детенышей неограниченно кормили одинаковой диетой на основе AIN-93G со скорректированной липидной фракцией (содержащей 10% масс. липидов, из которых 50% масс. полутвердых жиров и 1% холестерина на общую массу липидов), что является свойственным диете Западного стиля.

Экспериментальные диеты, которые использовали для отлученных от матери, представляли собой:

1) контрольную диету на основе заменителя грудного молока (IMF). Эта диета включала 282 г стандартного IMF (IMF 1 из примера 1) на кг с размерами липидных шариков, как указано в примере 1. Остальная часть диеты содержала белок AIN-93G, углеводы и волокна. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF;

2) экспериментальную диету на основе IMF. Эта диета включала 282 г экспериментального IMF (IMF 2 из примера 1) на кг с размером липидных шариков, как указано в примере 1. Остальная часть диеты состояла из белка AIN-93G, углеводов и волокон. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF;

3) экспериментальную диету на основе IMF. Эта диета включала 282 г экспериментального IMF (IMF 3 из примера 1) на кг, с размером липидных шариков, как указано в примере 1, и включала фосфолипиды в свободной форме. Остальная часть диеты состояла из белка AIN-93G, углеводов и волокон. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF;

4) экспериментальную диету на основе IMF. Эта диета включала 282 г экспериментального IMF (IMF 4 из примера 1) на кг, с размером липидных шариков, как указано в примере 1, и включала фосфолипиды в свободной форме. Остальная часть диеты состояла из белка AIN-93G, углеводов и волокон. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF;

5) экспериментальную диету на основе IMF. Эта диета включала 282 г экспериментального IMF (IMF 5 из примера 1) на кг, с размером липидных шариков как указано в примере 1, и с фосфолипидами, присутствующими в качестве покрытия

вокруг липидных шариков. Остальная часть диеты состояла из белка AIN-93G, углеводов и волокон. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF;

6) экспериментальную диету на основе IMF. Эта диета включала 282 г экспериментального IMF (IMF 6 из примера 1) на кг, с размером липидных шариков как указано в примере 1, и с фосфолипидами, присутствующими в качестве покрытия вокруг липидных шариков. Остальная часть диеты состояла из белка AIN-93G, углеводов и волокон. Все липиды, присутствующие в диете, были получены из IMF.

На 42 день всех мышей переводили на "диету западного стиля", включающую 4016 кДж на 100 г, 10% масс. липидов, 1% масс. холестерина на общую массу жира, 60% масс. усваиваемых углеводов, 4,75% масс. волокон, и 17,9% масс. белков, вплоть до 98 дня.

Состав жирных кислот в экспериментальных диетах был практически одинаков в отношении насыщенных, мононенасыщенных, полиненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью, с расчетным содержанием линолевой кислоты (LA) 14% масс. в диетах 1 и 2, и 13,2% масс. в диетах 3, 4, 5 и 6, на общую массу жирных кислот, с содержанием альфа-линолевой кислоты (ALA) 2,6% масс. в диетах 1 и 2, и 2,5% масс. в диетах 3, 4, 5 и 6, на общую массу жирных кислот, и с LA/ALA соотношением 5,4 в диетах 1 и 2, и 5,3 в диетах 3, 4, 5 и 6, соответственно. Количество DHA составляло 0,2% масс. для всех 6-ти диет, и количество ARA составляло 0,35% масс. в диетах 1 и 2 и 0,36% масс. в диетах 3, 4, 5 и 6. В диете Западного стиля количество LA составляло 11,9% масс., количество ALA составляло 1,3% масс. на общую массу жирных кислот, и соотношение LA/ALA составляло 9,15.

Мышей взвешивали два раза в неделю. Рацион питания определяли раз в неделю в ходе всего эксперимента. Для определения состава организма (т.е. массу жира (МЖ) и массу тела без жира (БЖМ)) проводили сканирование DEXA (двуэнергическая рентгеновская абсорбциометрия) под общим наркозом в возрасте 6, 10 и 14 недель, спустя 42, 70 и 98 дней после рождения, соответственно, при помощи денситометрии, используя блок формирования изображений PIXImus (GE Lunar, Madison, Wl, USA). В возрасте 98 дней самцов мыши умерщвляли, и все органы, включая мозг, анализировали и взвешивали. 1 полушарие каждого мозга гомогенизировали (Utra-Turrax T25 basic, IKA, VWR international) в 50 объемах холодной деминерализованной воды (MiliQ). Затем профиль жирных кислот мозга (FA) определяли количественно посредством анализа газовой хроматографией. 1 мл гомогената мозга экстрагировали согласно методике Bligh & Dyer (дихлорметан/метанольная экстракция). Липиды преобразовывали в метиловые эфиры при помощи концентрированной серной кислоты в метаноле. Метиловые эфиры жирных кислот (FAME) экстрагировали из метанольного раствора гексаном и анализировали на газовом хроматографе (ГХ), снабженном детектором ионизации пламени (FID).

Результаты

На 98 день определяли профиль жирных кислот мозга. В таблице 2 показан общий профиль жирных кислот мозга (SFA, MUFA, PUFA, LC-PUFA, n3, n6, соотношение n6/n3, n3 LC-PUFA, n6 LC-PUFA, соотношение n6/n3 LC-PUFA) и в таблице 3 показан профиль специфических LC-PUFA (DHA, EPA, ARA, ALA, C22:4 n6, C22:5 n3 и C22:5 n6).

При сравнении различий между индивидуальными программирующими диетами, каких-либо программирующих эффектов диеты не было обнаружено на % SFA и % MUFA, но % всех других параметров в профиле жирных кислот были изменены; PUFA, LC-PUFA, n6 PUFA, n3 PUFA, соотношение n6/n3 PUFA, n6 LC-PUFA, n3 LC-PUFA и соотношение n6/n3 LC-PUFA. Многие из этих эффектов относились к несколько

отличающемуся профилю жирных кислот мозга животных, которые были выращены на диете с крупными липидными шариками без фосфолипидов (диета 2) по сравнению с другими диетами. Диета 2 привела к более низкому содержанию PUFA, LC-PUFA, n6 PUFA, n3 PUFA, n6 и n3 LC-PUFA, чем другие диеты ($p<0,05$).

Таблица 2
Состав жирных кислот в мембранах клеток мозга в дальнейшем в жизни после ранней диеты с различными липидными шариками

Диета	Диета 1	Диета 2	Диета 3	Диета 4	Диета 5	Диета 6
	небольшие липидные шарики	крупные липидные шарики	небольшие липидные шарики, свободные полярные липиды	крупные липидные шарики, свободные полярные липиды	небольшие липидные шарики, покрытые полярными липидами	крупные липидные шарики, покрытые полярными липидами
SFA	40,23±0,39	41,17±0,46	40,43±0,50	40,06±0,48	40,25±0,42	40,06±0,35
MUFA	24,25±0,37	25,09±0,44	24,11±0,40	24,91±0,37	24,31±0,61	23,81±0,54
PUFA	25,79±0,17	24,59±0,38	26,02±0,33	25,59±0,23	25,75±0,56	26,34±0,35
LC-PUFA	24,53±0,19	23,40±0,39	24,92±0,34	24,42±0,24	24,61±0,58	25,16±0,38
n6	11,29±0,13	10,89±0,12	11,53±0,16	11,19±0,12	11,34±0,19	11,48±0,20
n3	14,40±0,10	13,59±0,28	14,24±0,22	14,18±0,14	14,19±0,28	14,64±0,17
n6/n3	0,78±0,010	0,80±0,011	0,81±0,013	0,79±0,008	0,80±0,009	0,78±0,010
n6 LC	10,60±0,11	10,30±0,12	10,99±0,15	10,61±0,12	10,77±0,27	10,84±0,21
n3 LC	13,83±0,12	12,99±0,29	13,70±0,24	13,59±0,15	13,63±0,30	14,10±0,20
n6/n3 LC	0,77±0,007	0,80±0,012	0,80±0,014	0,78±0,007	0,79±0,007	0,77±0,010

Кроме того, соотношение n6/n3 в мозге животных, получавших диету 3, было выше, чем при диете 1 ($p=0,043$) (PL эффект) и при диете 4 ($p=0,083$) (эффект размера). Отношение n6/n3 LC-PUFA было выше в мозге животных, которые получали диету 5 по сравнению с диетой 1 ($p=0,082$) (эффект покрытия PL) и диетой 6 ($p=0,093$) (эффект размера).

% специфических LC-PUFA, DHA, EPA, ARA, ALA, C22:4 n6, C22:5 n3 и C22:5 n6 показан в таблице 3. LA не была обнаружена в мозге.

Не наблюдалось какого-либо эффекта программирующей диеты на % ALA, ARA и n3 C22:5. % C22:5 n6 был изменен при помощи программирующей диеты ($p<0,001$), % C22:5 n6 был ниже в группах с диетой 1 и 2, чем в группах с диетами 3-6 ($p<0,001$), что подчеркивает, что добавление PL к диете приводит к более высокому % C22:5 n6. Наблюдался также эффект программирующей диеты на % C22:4 n6 ($p=0,003$), % C22:4 n6 был выше у животных в группе с диетой 3, чем в группе с диетой 1 ($p=0,059$, тенденция) и в группе с диетой 4 ($p=0,061$, тенденция). % DHA был также изменен диетой ($p=0,038$), % DHA в мозге животных в группе с диетой 2 был ниже, чем в группах с диетой 1 ($p=0,008$), с диетой 4 ($p=0,086$, тенденция) и с диетой 6 ($p=0,001$), в группе с диетой 6 был также выше, чем с диетой 4 ($p=0,091$, тенденция). Для % EPA значимый эффект диеты также присутствовал ($p=0,050$), % EPA был ниже в группе с диетой 1, чем в группе с диетой 3 ($z=-1,815$, $p=0,069$, тенденция), в группе с диетой 4 ($p=0,033$), в группе с диетой 5 ($p=0,029$) и в группе с диетой 6 ($p=0,074$, тенденция). Наблюдали также различие в % EPA между групп с диетой 2 и с диетой 4 ($p=0,050$), эти эффекты подчеркивают ранее описанный эффект PL в диете на содержание EPA.

Таблица 3

Диета	Диета 1	Диета 2	Диета 3	Диета 4	Диета 5	Диета 6
	небольшие липидные шарики	крупные липидные шарики	небольшие липидные шарики, свободные полярные липиды	крупные липидные шарики, свободные полярные липиды	небольшие липидные шарики, покрытые полярными липидами	крупные липидные шарики, покрытые полярными липидами
C18:3 n3 (ALA)	0,47±0,02	0,49±0,02	0,45±0,02	0,48±0,02	0,46±0,03	0,44±0,03
C18:2 n6 LA						
C20:4 n6	7,62±0,12	7,40±0,12	7,86±0,13	7,58±0,11	7,66±0,22	7,71±0,18

(ARA)						
C20:5 n3 (EPA)	0,006±0,003	0,006±0,003	0,021±0,008	0,032±0,011	0,023±0,007	0,016±0,005
C22:6 n3 (DHA)	13,40±0,13	12,52±0,30	13,25±0,24	13,08±0,15	13,17±0,32	13,64±0,12
C22:4 n6 (DTA)	2,22±0,03	2,20±0,02	2,30±0,03	2,23±0,02	2,29±0,04	2,23±0,04
C22:5 n6 ("DPA")	0,04±0,01	0,05±0,01	0,19±0,01	0,17±0,02	0,17±0,01	0,17±0,01
C22:5 n3 (DPA)	0,14±0,019	0,16±0,006	0,15±0,008	0,16±0,004	0,15±0,005	0,17±0,005

В стратегии применения крупных липидных шариков для того, чтобы достигнуть влияния на развитие ожирения в дальнейшем в жизни, было обнаружено, что состав жирных кислот в мембранах клеток мозга не был улучшен по сравнению со стандартным заменителем грудного молока. Также стандартный IMF с точки зрения размера липидных шариков, где липидные шарики имели фосфолипидное покрытие, не вызвал улучшения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга. Однако только в случае применения крупных липидных шариков, покрытых фосфолипидами или полярными липидами, наблюдалось улучшение состава жирных кислот в мембранах клеток мозга в отношении содержания LC-PUFA, в то время как полезный эффект на развитие ожирения в дальнейшем в жизни был также достигнут, как и полезный эффект на накопление минералов в костях.

Таким образом, диета с крупными шариками липида, покрытыми фосфолипидами и/или полярными липидами, преимущественно дополнительно показала консолидированные эффекты улучшения долговременных воздействий на развитие ожирения, внутреннее ожирение, массу худого тела, на накопление минералов в костях и плотность костной ткани, по сравнению с диетой, включающей небольшие липидные шарики, покрытые, главным образом, белком.

В целом, профиль жирных кислот в мозге мышей, подвергнутых в ранний период жизни диете 6 с крупными шариками липида, покрытыми полярными липидами, был наилучшим с самым высоким % PUFA (и n3, и n6) и LC-PUFA (и n3, и n6), и, таким образом, с улучшенной текучестью и относительно низким соотношением n6/n3 PUFA, и низким соотношением n6/n3 LC-PUFA. Эти эффекты были особенно очевидными по сравнению с крупными липидами без PL (диета 2). Диета с крупными липидными шариками со свободными PL (диета 4) показала промежуточные эффекты, указывая на то, что локализация PL в качестве покрытия вокруг липидных шариков играет роль. Когда использовали небольшие липидные шарики, эти эффекты были намного менее выраженными. Каких-либо эффектов свободных PL и PL в форме покрытия не наблюдали со свободными PL или покрывающими PL в небольших шариках липида, и благодаря небольшому увеличению n6 LC-PUFA в присутствии PL, соотношение n6/n3 LC-PUFA было немного увеличено в присутствии PL, что является нежелательным. Кроме того, из-за n3-PUFA, группа с диетой 6 выгодно имела самое высокое количество DHA и DPA с относительно более низким количеством EPA и ALA. Можно сделать заключение, что как и размер липидных шариков должен быть увеличен, так и они должны быть окружены покрытием, включающим фосфолипиды, чтобы наблюдалось улучшенное долговременное влияние на состав жирных кислот мозга по сравнению с шариками липида, присутствующими в стандартном IMF.

Пример 3: Влияние различных липидных шариков в диете на долговременный состав жирных кислот в мембранах клеток мозга

Эксперимент примера 2 повторяли аналогичным способом. Различие в размерах липидных шариков было достигнуто путем различия в давлении при гомогенизации,

как описано в примере 1. Давление при гомогенизации составляло 10/5 для диет 2, 4 и 6 и 550/50 для диет 1, 3, и 5. Взвешенный по объему модальный диаметр липидных шариков диет 1, 3, и 5 варьировал от 0,23 до 0,28 мкм. Менее чем 10 объемных % имели диаметр от 2 до 12 мкм. Взвешенный по объему модальный диаметр липидных шариков при диетах 2, 4 и 5 варьировал от 3,0 до 4,4 мкм. Более 50 объемных % имели диаметр от 2 до 12 мкм. Источником фосфолипидов для диет 3-6 являлся SM2 порошок от Corman, который использовали в конечной концентрации приблизительно 1,3% фосфолипида от общего объема липидов. Диеты были аналогичны диетам примера 2, за исключением диеты Западного стиля, которая была более нездоровой, включая 4520 кДж на 100 г, 20% масс. липидов, 1% масс. холестерина на общую массу жира, 52% масс. усваиваемых углеводов, 4,75% масс. волокон и 17,9% масс. белков, вплоть до 98 дня.

Состав жирных кислот экспериментальных диет был очень схож в отношении насыщенных, мононенасыщенных, полиненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью и аналогичен эксперименту 2. В возрасте 98 дней состав жирных кислот в мембранах клеток мозга определяли, как в примере 2. Также в день 98 образцы крови собирали, и определяли состав жирных кислот в мембранах эритроцитов.

Результаты

На 98 день определяли профиль жирных кислот в мозге. В таблице 4 показан общий профиль жирных кислот мозга и в таблице 5 показан профиль специфических жирных кислот.

Таблица 4
Состав жирных кислот в мембранах клеток мозга в дальнейшем в жизни после ранней диеты с различными липидными шариками

Диета	Диета 1	Диета 2	Диета 4	Диета 6
	небольшие липидные шарики	крупные липидные шарики	крупные липидные шарики, свободные полярные липиды	крупные липидные шарики, покрытые полярными липидами
PUFA	26,66 (0,15)	26,67 (0,13)	26,91 (0,14)	26,98 (0,22)
LC-PUFA	25,51 (0,16)	25,52 (0,15)	25,81 (0,15)	25,88 (0,23)
n6	12,15 (0,07)	12,11 (0,11)	12,21 (0,07)	12,25 (0,13)
n3	14,42 (0,12)	14,46 (0,09)	14,61 (0,12)	14,64 (0,13)
n6/n3	0,843 (0,01)	0,838 (0,01)	0,837 (0,01)	0,837 (0,01)
n6 LC	11,60 (0,06)	11,56 (0,11)	11,70 (0,07)	11,72 (0,13)
n3 LC	13,82 (0,13)	13,86 (0,10)	14,02 (0,13)	14,08 (0,14)
n6/n3 LC	0,840 (0,01)	0,835 (0,01)	0,835 (0,01)	0,833 (0,01)
C20:4 n6 (ARA)	8,21 (0,07)	8,16 (0,09)	8,28 (0,06)	8,33(0,11)
C22:6 n3 (DHA)	13,36 (0,14)	13,38 (0,11)	13,53 (0,12)	13,64 (0,15)
C22:4 n6 (DTA)	2,42 (0,02)	2,40 (0,02)	2,43 (0,03)	2,41 (0,04)

После сравнения различий между индивидуальными диетами диета 2 показала улучшение соотношения n6/n3 LC-PUFA, показанное при небольшом уменьшении в уровнях n6 LC-PUFA и в увеличении уровней n3 LC-PUFA. Это показательно для улучшенного эффекта крупных липидных шариков.

Количество PUFA и LC-PUFA было выше в диетах 4 и 6 (крупные, покрытые фосфолипидами, липидные шарики), диета 6 имела наилучшее воздействие на увеличение PUFA, LC-PUFA, n3 PUFA и n3 LC-PUFA. Это показательно для улучшенного воздействия на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга в дальнейшем в жизни, в результате присутствия покрытия из полярных липидов вокруг более крупных липидных шариков. Эти изменения отражены в количествах основных PUFA в мембранах клеток мозга, которыми являются ARA и DHA и DTA. Увеличение DHA наблюдается при диетах 2, 4 и 6. Количество DHA при диете 6 преимущественно даже более увеличено, по сравнению с диетами 2 и 4.

Какого-либо эффекта на состав жирных кислот в мембранах эритроцитов не наблюдалось (данные не приведены). Поскольку состав жирных кислот является отражением состава жирных кислот в диете, это является показательным для специфических долговременных эффектов ранней диеты на состав мембран клеток мозга. Этот эффект все еще присутствует даже после длительного периода при менее здоровой диете с низким содержанием LC-PUFA и высоким соотношением n6/n3 PUFA.

Пример 4: Прямое влияние диет с различными шариками липидов на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга

Использовали мышей и диеты, подобно примеру 2. Диеты вводили с 15 дня по 28 день. На 28 день состав жирных кислот в мембранах клеток мозга определяли, подобно примеру 2.

В этом эксперименте определяли прямое влияние диет на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга. Диета была подобна диете примера 2. В качестве источника фосфолипидов использовали 80% сыворотки пахты (Corman SN2), и 20% лецитина сои. Количество добавленных фосфолипидов составляло 2,9% масс. на общую массу жира.

Взвешенный по объему модальный диаметр липидных шариков диет 1, 3, и 5 варьировал от 0,49 до 0,60 мкм. Менее 5 объемных % имели диаметр от 2 до 12 мкм. Взвешенный по объему модальный диаметр липидных шариков в диетах 2, 4 и 5 варьировал от 4,4 до 7,9 мкм. Более 55 объемных % имели диаметр от 2 до 12 мкм.

Полученный в результате состав жирных кислот в мембранах клеток мозга показан в таблице 5.

Таблица 5
Состав жирных кислот в мембранах клеток мозга после диет с различными липидными шариками

Диета	Диета 1	Диета 2	Диета 4	Диета 6
	небольшие липидные шарики	крупные липидные шарики	крупные липидные шарики, свободные полярные липиды	крупные липидные шарики, покрытые полярными липидами
PUFA	27,73 (0,20)	27,75 (0,26)	27,77 (0,15)	27,68 (0,16)
LC-PUFA	26,71 (0,22)	26,75 (0,30)	26,79 (0,18)	26,69 (0,19)
n6	13,80 (0,11)	13,61 (0,14)	13,58 (0,14)	13,41 (0,11)
n3	13,85 (0,15)	14,05 (0,20)	14,10 (0,12)	14,19 (0,10)
n6/n3	1,00 (0,01)	0,97 (0,02)	0,96 (0,01)	0,945 (0,01)
n6 LC	13,25 (0,12)	13,08 (0,14)	13,07 (0,14)	12,90 (0,12)
n3 LC	13,38 (0,16)	13,58 (0,22)	13,64 (0,13)	13,71 (0,11)
n6/n3 LC	0,99 (0,01)	0,97 (0,02)	0,96 (0,01)	0,94 (0,01)
ARA	12,94 (0,18)	13,17 (0,23)	13,22 (0,13)	13,22 (0,12)
DHA	9,45 (0,11)	9,35 (0,14)	9,34 (0,12)	9,25 (0,13)
DTA	2,40 (0,03)	2,35 (0,04)	2,39 (0,04)	2,29 (0,02)

Из результатов может быть сделан вывод, что состав жирных кислот в мембранах клеток мозга был улучшен после потребления диеты, в которой липидные шарики были крупнее, см. эффект диеты 2 против эффекта диеты 1 на уменьшение n6 LC-PUFA, увеличение n3 LC-PUFA, в частности DHA, и уменьшенные соотношения n6/n3 LC-PUFA.

Дальнейшее улучшение наблюдалось, когда фосфолипиды присутствовали (диета 4), и фосфолипиды были наиболее эффективными, когда присутствовали в форме покрытия (диета 6). Также уровни LC-PUFA были увеличены при диете 4, и еще более улучшены при диете 6. Это является признаком того, что фосфолипиды являются наиболее эффективными, когда присутствуют в форме покрытия крупных липидных шариков.

Пример 5: Прямое влияние диет с различными липидными шариками на состав жирных кислот в мембранах клеток мозга

Диеты 1 и 6 подобно примерам 2, 3 и 4 потребляли в течение 5 дней детеныши крысы

Wistar (день 16-21 после рождения). Количество фосфолипидов составляло 1,6% масс. на общую массу жира. В качестве источника фосфолипидов использовали сухой порошок паты. Модальный диаметр липидных шариков в диете 1 составлял 0,5 мкм и в диете 6 - 3,0 мкм.

Состав жирных кислот в мембранах клеток мозга определяли, как в примере 2. Результаты показаны в таблице 6.

Таблица 6
Состав жирных кислот в мембранах клеток мозга после 5 дней диеты с различными липидными шариками

	Диета 1 Небольшие непокрытые липидные шарики	Диета 6 Крупные покрытые липидные шарики
PUFA	30,48 (0,26)	30,53 (0,18)
LC-PUFA	29,13 (0,26)	29,15 (0,18)
n6 PUFA	17,45 (0,22)	17,22 (0,10)
n3 PUFA	12,98 (0,17)	13,26 (0,09)
n6/n3 PUFA	1,35 (0,03)	1,30 (0,01)*
n6 LC-PUFA	16,45 (0,21)	16,17 (0,10)
n3 LC-PUFA	12,64 (0,17)	12,92 (0,09)
n6/n3 LC-PUFA	1,30 (0,03)	1,25 (0,01)**
ARA	12,27 (0,17)	12,56 (0,10)*
DHA	11,08 (0,13)	10,83 (0,09)
DTA	3,41 (0,06)	3,33 (0,04)

* p>0,1, ** p>0,05

Из результатов может быть сделан вывод, что даже после потребления в течение 5 дней питательной композиции настоящего изобретения наблюдался улучшенный эффект в отношении LC-PUFA, DHA и соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга. Количества n6 LC-PUFA преимущественно уменьшилось.

Пример 6: Эффект на когнитивную функцию диеты с различными липидными шариками

Применяли ту же самую диету, как в примере 4. Эту диету давали крысам Wistar. Самцы крысы потребляли корм с 16 дня по 42 день. На 42 день самцов крысы подвергали короткой версии теста водного лабиринта Морриса. Тесты водного лабиринта Морриса, также известные как задачи по ориентировке в воде Морриса, широко применяются в области поведенческой нейробиологии, и являются поведенческой процедурой для изучения когнитивной функции, в частности пространственного обучения и памяти. В этом эксперименте животных обучали определению местонахождения скрытой платформы, ориентируясь на сигналы внешней среды. Коротко, платформу погружали на поверхность воды в неподвижном положении в круглом водном резервуаре. Резервуар располагался в комнате с сигналами, закрепленными на стенах, которые были видимы с водной поверхности резервуара. Животным разрешали сидеть на погруженной платформе в течение 60 секунд, чтобы получить представление об окружающей среде. Непосредственно после этого, животных помещали в воду резервуара, и они должны были определить местонахождение погруженной платформы в течение 60 секунд. Животных дрессировали в 4 последовательных испытаниях с различным местом начала каждого испытания. Место начала каждого испытания было одинаково для всех животных. Измеряли время для определения местонахождения платформы за каждое испытание. Результаты показаны в таблице 7.

Таблица 7
Время для достижения платформы в задаче водного лабиринта Морриса (продолжительность в секундах)

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

Из таблицы 7 может быть сделан вывод, что функция улучшена у крыс, потреблявших композицию настоящего изобретения. Особенно выраженной была кривая обучения, которая была намного круче при употреблении диеты настоящего изобретения. Это является показательным для улучшенной когнитивной функции, в частности для функции памяти, более конкретно, для функции памяти и обучения, памяти и пространственного обучения.

Формула изобретения

1. Способ изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из: i) увеличения текучести мембран клеток мозга, ii) увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, iii) увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, iv) уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, v) уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vi) увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, vii) увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга и viii) увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга у субъекта-человека путем введения питательной композиции, содержащей

10-50 мас.% растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно от 1,0 до 10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45 об.%, более предпочтительно по меньшей мере 55 об.% от общего объема липидов.

2. Способ улучшения когнитивных функций субъекта-человека, когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 36 месяцев, путем введения указанному субъекту-человеку в возрасте от 0 до 36 месяцев питательной композиции, содержащей

10-50 мас.% растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно от 1,0 до 10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45 об.%, более предпочтительно по меньшей мере 55 об.% от общего объема липидов.

3. Способ по п. 1 или 2, где питательная композиция содержит

0,5-20 мас.% фосфолипидов на общую массу липидов и/или

0,6-25 мас.% полярных липидов на общую массу липидов, где полярные липиды представляют собой сумму фосфолипидов, гликосфинголипидов и холестерина,

и содержит липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, и покрытием, включающим указанные фосфолипиды или полярные липиды.

4. Способ по п. 1 или 2, где композиция содержит n3 LC-PUFA в количестве по меньшей мере 0,2 мас.% от общего содержания жирных кислот, и оно не превышает 15 мас.% от общего содержания жирных кислот.

5. Способ по п. 1 или 2, где композиция содержит DHA в количестве 0,1-0,6 мас.% от общего содержания жирных кислот.

6. Способ по п. 1 или 2, где композиция содержит n6 LC-PUFA в количестве по меньшей мере 0,02 мас.% от общего содержания жирных кислот, и оно не превышает 5 мас.% общего содержания жирных кислот.

7. Способ по п. 1 или 2, где композиция содержит ARA в количестве 0,1-0,6 мас.% от

общего содержания жирных кислот.

8. Способ по п. 1 или 2, где питательная композиция содержит линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA:ALA от 4 до 7.

9. Способ по п. 3, где фосфолипиды получены из молока.

10. Способ по п. 1, где композиция предназначена для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев.

11. Способ по п. 1 или 2, который предназначен для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, улучшения когнитивной функции, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики, когда указанный субъект-человек достигает возраста свыше 36 месяцев, предпочтительно когда указанный субъект-человек достигает возраста свыше 5 лет.

12. Способ по п. 1 или 2, где композиция предназначена для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев и которая предназначена для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, улучшения когнитивной функции, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики, когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 36 месяцев, предпочтительно когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 5 лет.

13. Способ по п. 1 или 2, где композиция представляет собой порошок, подходящий для получения жидкой композиции после восстановления водным раствором, предпочтительно водой.

14. Применение композиции, содержащей липид, для изготовления питательной композиции для предотвращения и/или лечения нарушения, ассоциированного с уменьшенной текучестью мембран клеток мозга, и/или ассоциированного с уменьшенным содержанием PUFA в мембранах клеток мозга, и/или содержанием LC-PUFA, и/или увеличенным соотношением n6/n3 LC-PUFA, и/или увеличенным соотношением n6/n3 PUFA, причем указанная питательная композиция содержит

10-50 мас.% растительных липидов на сухую массу композиции и

липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, где указанные липидные шарики имеют

1) взвешенный по объему модальный диаметр более 1,0 мкм, предпочтительно от 1,0 до 10 мкм, и/или

2) диаметр 2-12 мкм в количестве по меньшей мере 45 об.%, более предпочтительно по меньшей мере 55 об.% от общего объема липидов.

15. Применение по п. 14, где нарушение представляет собой психиатрическое, психологическое и/или нейробиологическое нарушение.

16. Применение по п. 14 или 15 для лечения и/или предотвращения нарушения,

выбранного из группы, состоящей из дефицита внимания, СДВГ, аутизма, дислексии, депрессии, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, булимии, алкогольной или наркотической зависимости, пограничного расстройства личности, панического расстройства, социофобии, затрудненного обучения, умеренного когнитивного расстройства, расстройства обучения и памяти, расстройства развития языка, слабоумия, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона у субъекта-человека.

17. Применение по п. 14 или 15, где указанная композиция содержит

0,5-20 мас.% фосфолипидов на общую массу липидов и/или

0,6-25 мас.% полярных липидов на общую массу липидов, где полярные липиды представляют собой сумму фосфолипидов, гликосфинголипидов и холестерина,

и содержит липидные шарики с ядром, включающим указанные растительные липиды, и покрытием, включающим указанные фосфолипиды или полярные липиды.

18. Применение по п. 14 или 15, где композиция содержит n3 LC-PUFA в количестве по меньшей мере 0,2 мас.% от общего содержания жирных кислот, и оно не превышает 15 мас.% от общего содержания жирных кислот.

19. Применение по п. 14 или 15, где композиция содержит DHA в количестве 0,1-0,6 мас.% от общего содержания жирных кислот.

20. Применение по п. 14 или 15, где композиция содержит n6 LC-PUFA в количестве по меньшей мере 0,02 мас.% от общего содержания жирных кислот, и оно не превышает 5 мас.% общего содержания жирных кислот.

21. Применение по п. 14 или 15, где композиция содержит ARA в количестве 0,1-0,6 мас.% от общего содержания жирных кислот.

22. Применение по п. 14 или 15, где питательная композиция содержит линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA:ALA от 4 до 7.

23. Применение по п. 17, где фосфолипиды получены из молока.

24. Применение по п. 14 или 15, где композиция предназначена для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев.

25. Применение по п. 14 или 15, где композиция предназначена для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, улучшения когнитивной функции, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики, когда указанный субъект-человек достигает возраста свыше 36 месяцев, предпочтительно когда указанный субъект-человек достигает возраста свыше 5 лет.

26. Применение по п. 14 или 15, где композиция предназначена для кормления субъекта-человека в возрасте от 0 до 36 месяцев и которая предназначена для изменения состава жирных кислот в мембранах клеток мозга, выбранного из группы, состоящей из увеличения текучести мембран клеток мозга, увеличения содержания PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 LC-PUFA в мембранах клеток мозга, уменьшения соотношения n6/n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 PUFA в мембранах клеток мозга, увеличения содержания n3 LC-PUFA в мембранах клеток

мозга, увеличения содержания DHA в мембранах клеток мозга, улучшения когнитивной функции, поведенческой функции, остроты зрения и мелкой моторики, когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 36 месяцев, предпочтительно когда указанный субъект-человек достиг возраста свыше 5 лет.