



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113840538 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 07

(21) 申请号 202080036929.3

M • N • 博斯科 A • 帕汀

(22) 申请日 2020.05.20

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113840538 A

专利代理师 安佩东 黄革生

(43) 申请公布日 2021.12.24

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据
19175553.7 2019.05.21 EP

A23K 20/158 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.18

C11C 3/00 (2006.01)

C11C 3/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/064068 2020.05.20

A23K 50/40 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/234348 EN 2020.11.26

(56) 对比文件

US 5662953 A, 1997.09.02

CN 101119648 A, 2008.02.06

US 2004086621 A1, 2004.05.06

(73) 专利权人 雀巢产品有限公司
地址 瑞士沃韦

审查员 张铮

(72) 发明人 L • 阿克蒂斯高列达

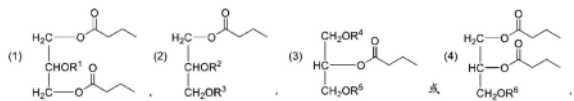
权利要求书2页 说明书17页 附图2页

(54) 发明名称

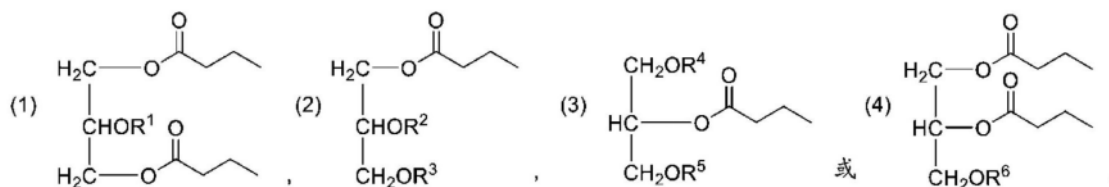
膳食丁酸酯

(57) 摘要

具有式(1)、(2)、(3)、(4)的化合物或其组合,其用于治疗或预防个体的心血管障碍,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地为具有16至20个碳的长链脂肪酸。



1. 包含具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物的组合物在制备用于治疗个体的动脉粥样硬化的药物中的用途,



其中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地为具有16至20个碳的长链脂肪酸。

2. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少50重量%。

3. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少60重量%。

4. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少70重量%。

5. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少80重量%。

6. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少90重量%。

7. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少95重量%。

8. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少99重量%。

9. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少50重量%。

10. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少60重量%。

11. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式 (2) 的化合物、所述具有式 (3) 的化合物和所述具有式 (4) 的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少70重量%。

12. 根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式 (1) 的化合物、所述具有式

(2)的化合物、所述具有式(3)的化合物和所述具有式(4)的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少80重量%。

13.根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式(1)的化合物、所述具有式(2)的化合物、所述具有式(3)的化合物和所述具有式(4)的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少90重量%。

14.根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式(1)的化合物、所述具有式(2)的化合物、所述具有式(3)的化合物和所述具有式(4)的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少95重量%。

15.根据权利要求1所述的组合物的用途,其中所述具有式(1)的化合物、所述具有式(2)的化合物、所述具有式(3)的化合物和所述具有式(4)的化合物占所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少99重量%。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中甘油三丁酸酯占所述组合物中总甘油三酯的小于10重量%。

17.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中甘油三丁酸酯占所述组合物中总甘油三酯的小于8重量%。

18.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中甘油三丁酸酯占所述组合物中总甘油三酯的小于5重量%。

19.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中所述组合物还包含膳食纤维。

20.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中所述组合物是营养组合物、膳食补充剂或宠物护理产品。

21.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和/或 R^6 为不饱和脂肪酸。

22.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和/或 R^6 为单不饱和的脂肪酸。

23.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和/或 R^6 选自油酸、棕榈酸或亚油酸。

24.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 均为油酸。

25.根据权利要求1至15中任一项所述的组合物的用途,其中所述组合物相对于丁酸、甘油三丁酸酯和/或丁酸盐具有改善的感官特性。

膳食丁酸酯

技术领域

[0001] 本发明涉及具有改善的感官特性的丁酸酯的膳食来源,该丁酸酯用于治疗 and/或预防心血管障碍。

背景技术

[0002] 心血管障碍占全球每年死亡人数的大约20%,并且仍然是发达国家和发展中国家(S.K.Wattanapitayakul等人,Pharmacology and Therapeutics,89,187-206(2001))死亡的主要原因。心血管障碍也是以后生活中残疾的主要原因。心血管障碍影响心脏或血管。主要的心血管障碍是动脉粥样硬化(也称为动脉硬化血管疾病),动脉粥样硬化是脂肪物质斑块沉积(动脉粥样化或动脉粥样硬化斑块)在中等大小和大动脉的壁上发展的病症,导致血流减少或阻塞。动脉粥样硬化是动脉硬化症的一种形式,这意味着动脉硬化。动脉硬化会干扰身体对血压的控制,从而增加高血压的风险。动脉的刚度防止原本会使血压恢复正常的扩张。高血压人群患中风、心脏病发作和肾衰竭的风险更大。

[0003] 动脉粥样硬化的主要成因尚不明,但是动脉粥样硬化是一种影响动脉血管的症候群,也是一种动脉壁的慢性炎症反应,很大程度上是因为巨噬细胞累积而功能性高密度脂蛋白(HDL)又未充分移除巨噬细胞中的脂肪和胆固醇所引起的,并且会被低密度脂蛋白(LDL,携带胆固醇和甘油三酯的血浆脂蛋白)加剧。动脉粥样硬化通常称为动脉的硬化或生垢。这是由于动脉内形成了多个斑块所致。

[0004] 在动脉粥样硬化影响向心脏供应血液的动脉(冠状动脉疾病)的情况下,这可导致胸痛(心绞痛)或心脏肌肉区域被破坏的心脏病发作(心肌梗塞)。富氧血液向心肌流动的减少可导致心力衰竭,心泵血不足的障碍,导致血流减少,静脉和肺中血液的备份(充血),以及可进一步弱化心脏的其他变化。冠状动脉循环无法向心肌和周围组织提供足够的循环被称为冠心病。

[0005] 影响大脑动脉的动脉粥样硬化会导致中风。当脑动脉被阻塞或破裂时发生中风,从而导致脑组织区域死亡(脑梗塞)。

[0006] 虽然在死亡率方面的主要心血管障碍是中风和心脏病发作,但心血管障碍也涵盖诸如主动脉瘤和外周血管疾病的病症,并且导致临床病症,包括肾血管疾病、血管痴呆和视网膜疾病。预防心血管障碍不仅涉及降低死亡率,而且还涉及预防残疾并改善生活质量。

[0007] 心血管障碍的初始治疗着重于饮食和生活方式干预,例如增加运动、食用低脂肪饮食和戒烟。

[0008] 已提出大量用于治疗或预防心血管障碍的化合物。这些包括:水杨酸盐(WO2009/006583),他汀类(J.K.Liao,International Journal of Cardiology,86,5-18(2002))、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(US5684016)、血管紧张素II受体阻滞剂(EP1604664)和钙通道阻滞剂(EP0089167)。

[0009] 遗憾的是,目前可用的治疗并不总是完全令人满意的,尤其是在功效方面和/或在可能与它们相关联的副作用方面。

[0010] 已知许多处于他汀类之下的患者仍处于CVD风险增加的状态。尽管LDL-C水平显著降低,但这些患者的hsCRP持续升高。这定义了所谓的“残留炎性风险”,并且已成为所关注的药理学靶标。该靶标的相关性证据来自Canakinumab抗炎血栓形成结果研究(CANTOS)试验。此处显示用IL-1 β 拮抗剂直接减少炎症独立于LDL-C值降低心血管事件率(P.M.Ridker, N Engl J Med. 2017 Sep 21; 377 (12) : 1119-1131)。然而,IL-1 β 拮抗剂治疗具有过高的成本和重要的副作用。

[0011] 因此,非常期望具有可用于治疗或预防心血管障碍而没有现有技术中所述的那些缺点的另外的组合物。

[0012] 在人大肠中,乙酸酯、丙酸酯和丁酸酯是由微生物群在抗性淀粉或膳食纤维发酵后产生的主要短链脂肪酸。一旦产生,SCFA作为能量源被肠的肠细胞吸收,但这些被吸收的脂肪酸的一部分到达体循环并调节多个生物系统和/或器官的生物活性。有证据表明,SCFA能够具有抗炎效果并且减弱多种炎性疾病的发展,所述炎性疾病包括炎性肠病、结肠癌和糖尿病(P.A.Gill, Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul; 48 (1) : 15-34)。

[0013] 然而,SCFA对动脉粥样硬化和后续心血管疾病的效应仍然知之甚少。动脉硬化症是描述由于动脉粥样硬化斑块形成到动脉中而导致的中动脉或大动脉的任何硬化(以及弹性损失)的通用术语。血管研究者早先记录了炎症在动脉粥样硬化中的作用。在动脉粥样硬化斑块引发期间,巨噬细胞释放促炎细胞因子,该细胞因子激活内皮细胞并募集另外的白细胞。这导致白细胞粘附到内皮细胞、白细胞转移到内皮下腔、以及斑块进展和成熟。内部斑块,来自活化白细胞(尤其是IL1和IL6)的炎性信号将最终触发斑块不稳定和破裂,如心肌梗塞中所见(P.M.Ridker, Circ Res. 2016 Jan 8; 118 (1) : 145-56, P.M.Ridker, Circ Res. 2019 Feb; 124 (3) : 437-450)。

[0014] 最近的临床试验数据现已证实,炎症是动脉粥样硬化的关键驱动力,如早前与流行病学数据一起提出的那样。炎症的循环生物标志物,包括高敏感性C反应蛋白(hsCRP)和白介素-6(IL-6),与心血管事件的风险增加相关联。这与胆固醇和其他传统风险因素无关。实际上,随机试验表明,除了它的血液降脂效应(低密度脂蛋白胆固醇,又名LDL-C)之外,他汀类治疗还减少了hsCRP。有趣的是,hsCRP降低的量级与心血管风险的降低成比例(P.M.Ridker, J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 16; 67 (6) : 712-723)。

[0015] 体外研究已证实,在攻击后,内皮炎性应答也通过SCFA预处理而减少。用SCFA预处理的LPS或TNF攻击的内皮细胞分泌较少的白介素-6,表达较少的血管细胞粘附蛋白1(VCAM1),并减少白细胞粘附。(M.Li, Front Pharmacol. 2018 May 23; 9:533)。

[0016] 在其他研究中,已发现在培养的内皮细胞中,丁酸酯显著减少由胆固醇晶体诱导的Nr1p3炎性体的形成和活化,而乙酸盐或丙酸盐不显著减少。进一步的体内研究表明,丁酸酯在与不良Nr1p3炎性体复合物形成和活化相关的颈动脉损伤的啮齿动物模型中对动脉壁具有保护作用。(X.Yuan, Redox Biol. 2018 Jun; 16:21-31)。

[0017] 这些体外和体内研究支持SCFA的抗炎作用,并使丁酸酯成为预防和/或治疗动脉粥样硬化的候选物。

[0018] 丁酸酯的常见来源是丁酸和甘油三丁酸酯,后者是由具有三个丁酸酯部分(butyrate moieties)和甘油主链的三个酯官能团构成的甘油三酯。丁酸和甘油三丁酸酯是通常视为安全的(GRAS)(分别为21CFR582.60和21CFR184.1903)食品添加剂,并且是许多

乳制品的天然组分。然而,丁酸与负面的感官品质有关,诸如呕吐样、粪便样和干酪样的香气属性。甘油三丁酸酯也具有负面的感官品质,特别是高苦味。这些令人不悦的味道和气味属性可使得包含这些化合物的组合物的口服给药特别困难。来自乳品的丁酸酯组分不能被富集,并且因此将需要消耗大量乳品脂肪,但出于实际和营养原因这是不可行的,尤其是因为这将导致来源于动物脂肪的大量不期望的热量。

[0019] 虽然目前丁酸酯可有益于预防和/或治疗动脉粥样硬化,但还没有方法来以具有可接受的感官特性的形式递送丁酸酯。

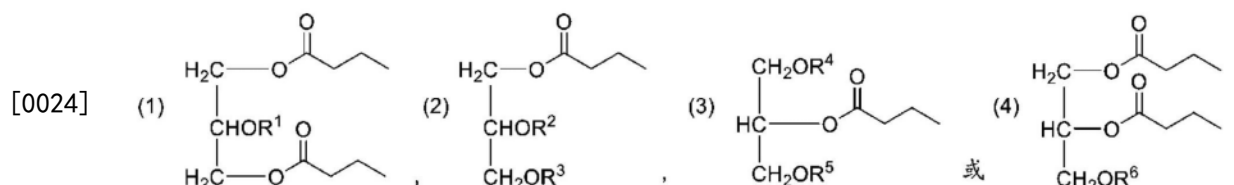
[0020] 因此,提供用于治疗或预防心血管障碍的、与可用解决方案相比具有改善的感官特性的丁酸酯的食品级来源将是有益的。

发明内容

[0021] 本发明提供作为丁酸酯来源的化合物,所述化合物具有改善的感官特性以用于预防或治疗心血管疾病,所述化合物相对于丁酸、丁酸盐和/或甘油三丁酸酯具有改善的气味和/或味道。该化合物可用作丁酸的膳食来源。该化合物可用于例如营养组合物、膳食补充剂、饮料和宠物护理产品中。

[0022] 所述化合物和组合物可用于通过降低残留炎性风险来预防或治疗心血管障碍,特别是动脉粥样硬化。心血管障碍可选自动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞、心绞痛、中风和/或心力衰竭。如上所述,中风和心肌梗塞(心脏病发作)是在死亡率方面的主要心血管障碍。冠心病和心力衰竭也是死亡和使健康衰竭的重要原因。动脉粥样硬化是许多其他心血管障碍的根本原因。许多人忍受血压高和心绞痛有规律的爆发,但生活质量常常受到影响,并且人们一直关注这些病症可能是中风、心力衰竭或心脏病发作的先决条件。因此,治疗或预防动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞、心绞痛、中风和/或心力衰竭将是有利的。

[0023] 根据本发明的第一方面,提供了具有下式的化合物



[0025] 或其组合,其用于预防或治疗个体的心血管障碍,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地为具有16至20个碳的长链脂肪酸。

[0026] 根据本发明的另一方面,提供了一种组合物,该组合物包含具有式(1)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物,或其组合,其用于预防或治疗个体的心血管障碍,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地为具有16至20个碳的长链脂肪酸。

[0027] 在一个实施方案中,组合物包含具有式(1)的化合物、具有式(2)的化合物、具有式(3)的化合物和具有式(4)的化合物。

[0028] 该组合物可包含具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物。

[0029] 该组合物可包含具有式(1)的化合物和具有式(3)的化合物。

[0030] 该组合物可包含具有式(1)的化合物和具有式(4)的化合物。

[0031] 该组合物可包含具有式(2)的化合物和具有式(3)的化合物。

[0032] 该组合物可包含具有式(2)的化合物和具有式(4)的化合物。

- [0033] 该组合物可包含具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物。
- [0034] 该组合物可包含具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物和具有式 (3) 的化合物。
- [0035] 该组合物可包含具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物和具有式 (4) 的化合物。
- [0036] 该组合物可包含具有式 (1) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物。
- [0037] 该组合物可包含具有式 (2) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物。
- [0038] 该组合物可包含具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物。
- [0039] 在一个实施方案中,具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物占组合物中总甘油三酯的至少50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%或99重量%。
- [0040] 在一个实施方案中,具有式 (1) 的化合物、具有式 (2) 的化合物、具有式 (3) 的化合物和具有式 (4) 的化合物占组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%或99重量%。
- [0041] 在一个实施方案中,甘油三丁酸酯占组合物中总甘油三酯的小于10重量%,优选地小于8重量%,更优选地占组合物中总甘油三酯的小于5重量%。
- [0042] 在一个实施方案中,组合物还包含膳食纤维和/或益生菌。
- [0043] 本发明的组合物可为营养组合物的形式,例如食物、饮料、宠物护理产品。
- [0044] 本发明的组合物可为膳食补充剂的形式。
- [0045] 在一个实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和/或 R^6 为不饱和脂肪酸,优选地为单不饱和的。
- [0046] 在一个实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和/或 R^6 选自油酸、棕榈酸或亚油酸,优选地 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 均为油酸。
- [0047] 本发明的化合物和组合物可用于预防或治疗心血管障碍。
- [0048] 本发明的化合物和组合物可用于通过降低残留炎性风险来预防心血管障碍的引发和/或发展,所述心血管障碍具体地讲是动脉粥样硬化和动脉粥样硬化相关障碍。
- [0049] 在一个实施方案中,化合物或它们的组合相对于丁酸、甘油三丁酸酯和/或丁酸盐具有改善的感官特性。
- [0050] 在一个实施方案中,将化合物提供给哺乳动物,优选地人类、宠物或农场动物。

附图说明

- [0051] 图1示出了脂肪酸从含有200mg的(A) 甘油三丁酸酯、(B) 高油酸葵花油和(C) 根据本发明的含丁酸酯部分的三酰基甘油 (TAG) 的混合物的乳液中的释放,用(i) 模拟肠液 (SIF) 或(ii) 依次用胃液 (SGF) 和模拟肠液 (SIF) 消化。
- [0052] 图2示出了甘油三丁酸酯、高油酸葵花油和根据本发明的含丁酸酯部分的TAG的混合物在SIF和SGF-SIF两者之后的脂质消化的总体程度。

具体实施方式

- [0053] 本文中所用,术语“包含”和“由…构成”与“包括”或“含有”同义,并且包括端值在内或是开放式的,并且不排除另外的未列举的成员、要素或步骤。术语“包含”和“由…构成”

也包括术语“由…组成”。

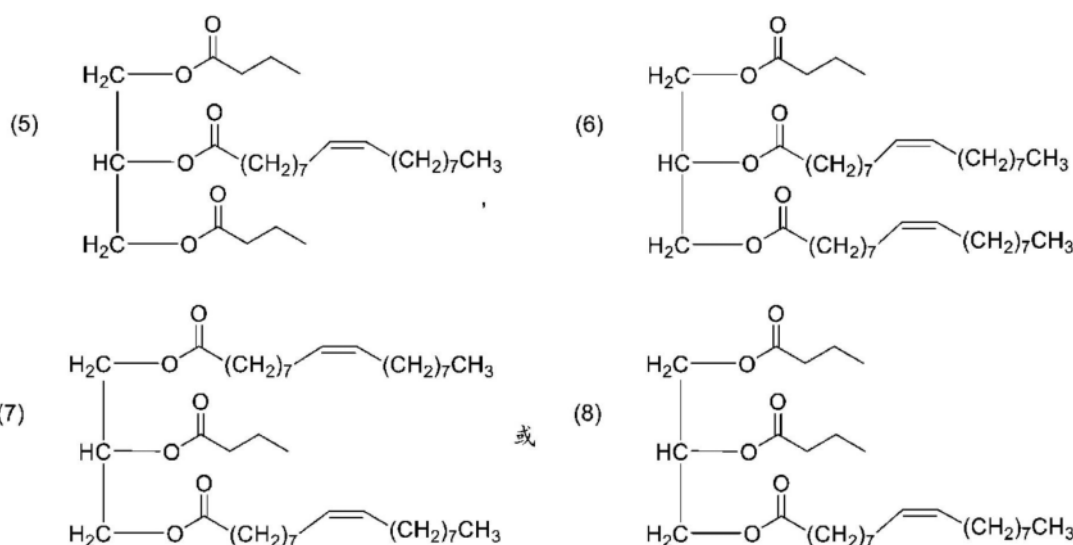
[0054] 甘油三酯

[0055] 甘油三酯(也称为三酰基甘油)是衍生自甘油和三种脂肪酸的三酯。在诸如消化期间的水解条件下,甘油三酯可能是脂肪酸的来源。例如,甘油三丁酸酯可能是每摩尔甘油三丁酸酯三摩尔丁酸的来源。

[0056] 脂肪酸是具有长尾(链)的羧酸。脂肪酸可以为不饱和的或者饱和的。未连接到其它分子的脂肪酸被称为游离脂肪酸(FFA)。

[0057] 术语“脂肪酸部分”是指由与甘油进行的酯化反应中的脂肪酸产生的甘油三酯的部分。用于本发明中的甘油三酯包含至少一个丁酸部分和至少一个长链脂肪酸部分。

[0058] 优选用于本发明的长链脂肪酸是具有16至20个碳原子的脂肪酸。长链脂肪酸的示例包括油酸、棕榈酸、硬脂酸和亚油酸。优选地,长链脂肪酸是油酸。例如,本发明提供具有下式的化合物



[0059]

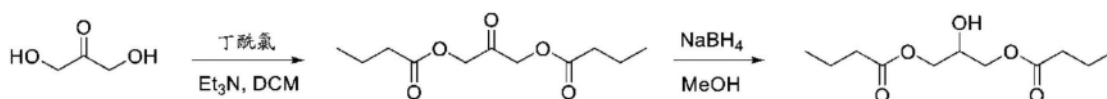
[0060] 或其组合,其用于治疗或预防个体的心血管障碍。

[0061] 本发明中可使用的甘油三酯的其他示例包括:1,3-二丁酰基-2-亚油酰基甘油、1,3-二丁酰基-2-硬脂酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-棕榈酰基甘油、1-棕榈酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-亚油酰基甘油、1-亚油酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1-油酰基-2-丁酰基-3-亚油酰基甘油、1-亚油酰基-2-丁酰基-3-油酰基甘油、1-丁酰基-2-亚油酰基-3-油酰基甘油、1-油酰基-2-亚油酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-硬脂酰基-3-油酰基甘油、1-油酰基-2-硬脂酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-硬脂酰基甘油、1-硬脂酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1,2-二油酰基-3-棕榈酰基甘油、1-棕榈酰基-2,3-二油酰基甘油、1,2-二油酰基-3-亚油酰基甘油和1-亚油酰基-2,3-二油酰基甘油。

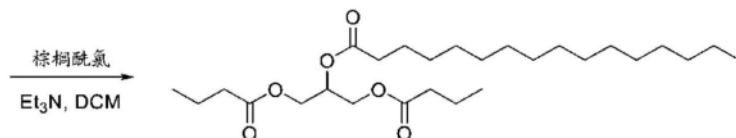
[0062] 本发明的甘油三酯可通过例如长链脂肪酸和丁酸与甘油的酯化来合成。

[0063] 本发明的甘油三酯可通过例如甘油三丁酸酯和另一种含长链脂肪酸的甘油三酯之间的酯交换来合成。在一个实施方案中,高油酸葵花油是长链脂肪酸的来源。这产生主要含丁酸酯部分和油酸酯部分的甘油三酯。这些化合物是不含乳、不含胆固醇且纯素食的。脂肪酸由于天然存在于胃肠道中的脂肪酶而从甘油三酯中释放出来。相对于丁酸盐,这些化合物不会在最终配方中添加额外的矿物盐。

[0064] 另选的甘油三酯合成方法可由本领域技术人员常规确定。以举例的方式,获得1,3-二丁酰基-2-棕榈酰基甘油(BPB)的方法如下所示:



[0065]



[0066] 本文可使用含单个丁酸酯部分的甘油三酯。另选地,可使用含不同丁酸酯部分的甘油三酯的混合物。

[0067] 组合物

[0068] 本发明的化合物可以组合物的形式施用。因此,本发明提供了用于治疗或预防个体的心血管障碍的组合物,该组合物包含本文所述的含丁酸酯部分的甘油三酯。

[0069] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合存在于如本文所定义的组合物中。

[0070] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少10重量%的量存在,并且具有式(2)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少10重量%的量存在。

[0071] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少15重量%的量存在,并且具有式(2)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少15重量%的量存在。

[0072] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少20重量%的量存在,并且具有式(2)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少20重量%的量存在。

[0073] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少20重量%的量存在,并且具有式(2)的化合物以组合物中总甘油三酯的至少30重量%的量存在。

[0074] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物占组合物中总甘油三酯的约20重量%至约40重量%,并且/或者具有式(2)的化合物占组合物中总甘油三酯的约30重量%至约40重量%。

[0075] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%或70重量%,优选地占组合物中总甘油三酯的约40重量%至约80重量%、或约50重量%至约75重量%。

[0076] 在一个实施方案中,组合物还包含具有式(3)的化合物,优选地其中具有式(3)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少2重量%、3重量%、4重量%或5重量%,并且/或者组合物还包含具有式(4)的化合物,优选地其中具有式(4)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少1重量%、2重量%或3重量%。

[0077] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物以占组合物中总含丁酸的甘油三酯的至少20重量%的量存在,并且具有式(2)的化合物以占组合物中总含丁酸的甘油三酯的至少30重量%的量存在。

[0078] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物占组合物中总含丁酸的甘油三酯的约30重量%至约50重量%,并且/或者具有式(2)的化合物占组合物中总含丁酸的甘油三酯的约40重量%至约60重量%。

[0079] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物占组合中总含丁酸的甘油三酯的至少20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、70重量%或80重量%,优选地占组合中总含丁酸的甘油三酯的约60重量%至约90重量%。

[0080] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总甘油三酯的至少10重量%,并且/或者具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的至少10重量%。

[0081] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总甘油三酯的至少15重量%,并且/或者具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的至少15重量%。

[0082] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总甘油三酯的至少15重量%,并且/或者具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的至少20重量%。

[0083] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总甘油三酯的至少20重量%,并且/或者具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的至少20重量%。

[0084] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总甘油三酯的约15重量%至约30重量%,并且/或者具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的约20重量%至约30重量%。

[0085] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物和具有式(6)的化合物占组合中总甘油三酯的至少20重量%、30重量%或40重量%,优选地占组合中总甘油三酯的约30重量%至约60重量%或约40重量%至约50重量%。

[0086] 在一个实施方案中,组合物还包含具有式(7)的化合物,优选地其中具有式(7)的化合物占组合中总甘油三酯的至少2重量%或3重量%,并且/或者组合物还包含具有式(8)的化合物,优选地其中具有式(8)的化合物占组合中总甘油三酯的至少2重量%或3重量%。

[0087] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量%,并且具有式(6)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量%。

[0088] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少15重量%,并且具有式(6)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少15重量%。

[0089] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少15重量%,并且具有式(6)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少20重量%。

[0090] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少20重量%,并且具有式(6)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少20重量%。

[0091] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的约15重量%至约30重量%,并且具有式(6)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的约20重量%至约30重量%。

[0092] 在一个实施方案中,组合物还包含具有式(7)的化合物,优选地其中具有式(7)的化合物占组合中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少2重量%或3重量%,并且/或者组合物还包含具有式(8)的化合物,优选地其中具有式(8)的化合物占组合中总的含丁酸酯

部分的甘油三酯的至少2重量%或3重量%。

[0093] 在一个实施方案中,本发明的组合物还可包含1,3-二丁酰基-2-亚油酰基甘油、1,3-二丁酰基-2-硬脂酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-棕榈酰基甘油、1-棕榈酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-亚油酰基甘油、1-亚油酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1-油酰基-2-丁酰基-3-亚油酰基甘油、1-亚油酰基-2-丁酰基-3-油酰基甘油、1-丁酰基-2-亚油酰基-3-油酰基甘油、1-油酰基-2-亚油酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-硬脂酰基-3-油酰基甘油、1-油酰基-2-硬脂酰基-3-丁酰基甘油、1-丁酰基-2-油酰基-3-硬脂酰基甘油、1-硬脂酰基-2-油酰基-3-丁酰基甘油、1,2-二油酰基-3-棕榈酰基甘油、1-棕榈酰基-2,3-二油酰基甘油、1,2-二油酰基-3-亚油酰基甘油和/或1-亚油酰基-2,3-二油酰基甘油。

[0094] 在一个实施方案中,甘油三丁酸酯占组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的小于10重量%,优选地小于8重量%,更优选地占组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的小于5重量%。

[0095] 本发明的组合物可为,例如,固体(例如粉末)、液体或凝胶形式。

[0096] 本发明的组合物可为,例如,片剂、糖衣丸、胶囊、胶丸、粉末、颗粒、溶液、乳液、悬浮液、包衣颗粒、喷雾干燥颗粒或丸剂的形式。

[0097] 该组合物可以呈药物组合物的形式并且可包含一种或多种合适的药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。本文所述组合物的此类合适的赋形剂的示例可见于由A Wade和PJ Weller编辑的《药物赋形剂手册》,第2版,1994年(“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller)中。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂在制药领域是众所周知的,并且描述于例如A.R. Gennaro编辑的《雷明顿的药物科学》,Mack出版公司,1985年(“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co.)中。

[0098] 药物组合物可包含以下物质作为载体、赋形剂或稀释剂或除了载体、赋形剂或稀释剂之外还包含以下物质:任何合适的粘结剂、润滑剂、悬浮剂、包衣剂和/或增溶剂。合适的粘结剂的示例包括淀粉、明胶、天然糖诸如葡萄糖、无水乳糖、自由流动乳糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素和聚乙二醇。合适的润滑剂的示例包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

[0099] 可以在组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料和甚至风味剂。防腐剂的示例包括苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸的酯。还可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

[0100] 该组合物可为营养组合物。

[0101] 表述“营养组合物”是指供给个体养分的组合物。这种营养组合物优选地为口服,并且可包含脂质或脂肪源及蛋白质源。它还可含有碳水化合物源。在一个实施方案中,营养组合物仅含有脂质或脂肪源。在其他具体实施方案中,营养组合物可包含脂质(或脂肪)源与蛋白质源、碳水化合物源或两者。

[0102] 在一些具体实施方案中,根据本发明的营养组合物是“肠内营养组合物”,即涉及在胃肠道进行施用的食料。胃引入可涉及使用穿过口/鼻通道的管或腹部中直接通向胃的管。这尤其可在医院或诊所中使用。

[0103] 在一些具体实施方案中,该组合物是口服营养补充剂(ONS)、完全营养配方、医药、医疗产品或食物产品。在一些具体实施方案中,该组合物以饮料形式施用给个体。所述组合

物可以粉末形式储存在小袋中,然后混悬在液体如水中以供采用。

[0104] 根据本发明的组合物可为膳食补充剂。

[0105] 术语“膳食补充剂”可用于补充个人的营养(其通常如此使用,但它也可加入到打算摄入的任何种类的组合物中)。补充剂可以是例如片剂、胶囊剂、锭剂或液体形式。补充剂可还含有保护性亲水胶体(诸如胶类、蛋白质、改性淀粉)、粘结剂、成膜剂、包囊剂/材料、壁/壳材料、基质化合物、包衣、乳化剂、表面活性剂、增溶剂(油类、脂肪类、蜡类、卵磷脂类等)、吸附剂、载体、填充剂、共化合物、分散剂、润湿剂、加工助剂(溶剂)、流动剂、掩味剂、增重剂、胶凝剂和凝胶形成剂。膳食补充剂可还含有常规的药物添加剂和佐剂、赋形剂和稀释剂,包括但不限于:水、任何来源的明胶、植物胶、木素磺酸盐、滑石、糖类、淀粉、阿拉伯树胶、植物油、聚亚烷基二醇、风味剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、润滑剂、着色剂、润湿剂、填充剂等。

[0106] 当该组合物是补充剂时,其可以单位剂型提供。

[0107] 根据本发明的组合物可为乳制品、液体饮料、饮料粉末、脱水汤粉、膳食补充剂、代餐物、营养棒、谷物、甜食产品或干燥宠物食品。

[0108] 该组合物还可包含膳食纤维。“膳食纤维”可包含至少一种非消化性低聚糖(例如益生元)。益生元可以组合物的0.3重量%至10重量%的量存在。膳食纤维和/或益生元可促进肠道微生物区系产生内源丁酸酯,从而提供附加的有益效果。

[0109] 益生元通常是非消化性的,在这个意义上讲,它们在胃或小肠中是不能被分解和吸收的,因而它们通过胃和小肠到达结肠时可保持完整,在结肠处通过有益菌选择性地发酵。益生元的示例包括某些低聚糖,诸如低聚果糖(FOS)、菊粉、低聚木糖(XOS)、聚右旋糖或它们的任何混合物。在具体实施方案中,益生元可为低聚果糖和/或菊粉。在具体实施方案中,益生元是FOS与菊粉的组合,例如在由BENE0-Orafti公司以商标**Orafti**[®]低聚果糖(以前为**Raftilose**[®])出售的产品中,或在由BENE0-Orafti公司以商标**Orafti**[®]菊粉(以前为**Raftiline**[®])出售的产品中。另一个示例是70%短链低聚果糖与30%菊粉的组合,这是由雀巢公司(Nestle)以商标“Prebio 1”注册的。本发明的营养组合物还可包含至少一种乳的低聚糖,其可以是BMO(牛乳低聚糖)和/或HMO(人乳低聚糖)。

[0110] 本发明的组合物还可包含至少一种益生菌(或益生菌菌株),诸如益生菌菌株。消耗益生菌菌株还可促进肠道微生物区系产生内源丁酸酯,从而提供附加的有益效果。

[0111] 最常用的益生微生物主要是以下属的大部分细菌和酵母:乳酸杆菌属菌种(*Lactobacillus* spp.)、链球菌属菌种(*Streptococcus* spp.)、肠球菌属菌种(*Enterococcus* spp.)、双歧杆菌属菌种(*Bifidobacterium* spp.)和酵母属菌种(*Saccharomyces* spp.)。

[0112] 在一些具体实施方案中,益生菌为益生菌菌株。在一些具体实施方案中,其为双歧杆菌和/或乳酸杆菌。

[0113] 以干重计,根据本发明的营养组合物可包含每g组合物 10^3 至 10^{12} cfu的益生菌菌株,更优选地 10^7 至 10^{12} cfu(诸如, 10^8 至 10^{10} cfu)的益生菌菌株。

[0114] 在一个实施方案中,益生菌是活的。在另一个实施方案中,益生菌是非复制的或失活的。其还可以是益生菌部分,例如细胞壁组分或益生菌代谢的产物。在一些其它实施方案

中,可同时存在活的益生菌和失活的益生菌。本发明的营养组合物可还包含至少一种噬菌体(细菌噬菌体)或噬菌体的混合物,这些噬菌体优选针对病原性链球菌(*Streptococci*)、嗜血杆菌(*Haemophilus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)和葡萄球菌(*Staphylococci*)。

[0115] 本发明的营养组合物通常包含蛋白质源、碳水化合物源和脂质源。然而,在一些实施方案中,特别是如果本发明的营养组合物是补充剂或强化剂,则可以仅存在脂质(或脂质源)。

[0116] 根据本发明的营养组合物可含有蛋白质源。可使用基于例如乳清、酪蛋白以及其混合物的蛋白质源,也可使用基于大豆的蛋白质源。就所关注的乳清蛋白质而言,蛋白质源可基于酸乳清或甜乳清或其混合物,并且可包含任何所需比例的 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白。在一些实施方案中,蛋白质源以乳清为主(即超过50%的蛋白质来自乳清蛋白质,诸如60%或70%)。该蛋白质可为完整的或水解的,或为完整蛋白质和水解蛋白质的混合物。在一些实施方案中,蛋白质源也可部分或完全地以添加的氨基酸的形式提供。

[0117] 所谓的术语“完整的”是指蛋白质的主要部分是完整的,即分子结构未发生改变,例如至少80%的蛋白质未发生改变,诸如至少85%的蛋白质未发生改变,优选至少90%的蛋白质未发生改变,甚至更优选至少95%的蛋白质未发生改变,诸如至少98%的蛋白质未发生改变。在一个具体实施方案中,100%的蛋白质未发生改变。

[0118] 在本发明的上下文中,术语“水解的”是指已被水解或分解成其组成氨基酸的蛋白质。

[0119] 该蛋白质可以是完全水解或部分水解的。如果需要水解的蛋白质,则可根据需要并且如本领域已知的那样进行水解过程。例如,可通过在一个或多个步骤中对乳清级分进行酶法水解来制备乳清蛋白质水解产物。如果用作原料的乳清级分基本上不含乳糖,则发现该蛋白质在水解过程期间经受少得多的赖氨酸封闭(lysine blockage)。这使得能够将赖氨酸封闭的程度从约15重量%的总赖氨酸减少至小于约10重量%的赖氨酸;例如约7重量%的赖氨酸,这大大地改善蛋白质源的营养质量。

[0120] 在一个具体实施方案中,组合物的蛋白质是水解的、充分水解的或部分水解的。蛋白质的水解程度(DH)可为2至20、8至40、或20至60、或20至80,或大于10、20、40、60、80或90。例如,含有水解程度小于约15%的水解产物的营养组合物可从雀巢公司(Nestle Company)以商标Peptamen[®]商购获得。

[0121] 在一些实施方案中,蛋白质是充分水解的。

[0122] 至少70%、80%、85%、90%、95%或97%的蛋白质可被水解。在一个具体实施方案中,100%的蛋白质被水解。

[0123] 在一个具体实施方案中,蛋白质作为氨基酸提供。

[0124] 在一个具体的实施方案中,组合物的蛋白质是基于植物的蛋白质。

[0125] 根据本发明的营养组合物可包含碳水化合物源。可使用通常存在于营养组合物中的任何碳水化合物源,诸如乳糖、蔗糖、甘蔗糖、麦芽糖糊精、淀粉以及它们的混合物。

[0126] 本发明的营养组合物可还含有被认为是日常饮食所必需的且以营养显著量的所必需的所有维生素和矿物质。已确定某些维生素和矿物质的最低需求。矿物质、维生素和任选地存在于本发明组合物中的其他营养物质的示例包括维生素A、维生素B1、维生素B2、维生素B3、维生素B6、维生素B12、维生素E、维生素K、维生素C、维生素D、叶酸、肌醇、烟酸、生物

素、泛酸、胆碱、钙、磷、碘、铁、镁、铜、锌、锰、氯、钾、钠、硒、铬、钼、牛磺酸和左旋肉碱。矿物质通常呈盐形式添加。特定矿物质和其它维生素的存在和量将根据目标群体而有所不同。

[0127] 如有必要,本发明的营养组合物可含有乳化剂和稳定剂,诸如大豆、卵磷脂、柠檬酸甘油单酯和柠檬酸甘油二酯等。本发明的营养组合物还可包含可能具有有益效果的其他物质,诸如乳铁蛋白、骨桥蛋白、TGFβ、sIgA、谷氨酰胺、核苷酸、核苷等。

[0128] 根据本发明的营养组合物可以任何合适的方式制备。例如,组合物可通过以下方式制备:将组分以适当的份数共混在一起,任选地与一种或多种载体共混,然后使用液化器混合干混的混合物以形成液体混合物。如果最终产物将是粉末,则可随后将液体混合物均质化、巴氏灭菌并任选地喷雾干燥。组合物可在巴氏灭菌之前或巴氏灭菌之后均质化。

[0129] 可将本发明的营养组合物以治疗有效剂量施用给个体诸如人,例如老年人。该治疗有效剂量可以由本领域的技术人员确定,并且将取决于本领域的技术人员已知的许多因素,诸如病症的严重程度和个体的体重以及一般状况。

[0130] 在本发明的一个实施方案中,营养组合物与运动或体力活动方案组合施用于个体。

[0131] 本发明的营养组合物可被配制成以动物犒赏物(例如,饼干)或膳食补充剂的形式施用于动物。组合物可以是干组合物(例如粗磨食物)、半湿组合物、湿组合物或它们的任何混合物。在另一个实施方案中,营养组合物为膳食补充剂,诸如肉汁、饮用水、饮料、酸奶、粉末、颗粒、糊剂、悬浮液、咀嚼物、小块、犒赏物、小吃、食丸、丸剂、胶囊、片剂或任何其他合适的递送形式。

[0132] 可在个体尚未发展出心血管障碍的情况下,将营养组合物以足以预防或至少部分地减少发展心血管障碍的风险的量施用给该个体。这样的量被定义为“预防有效剂量”。

[0133] 营养组合物优选作为个体饮食的补充剂每天施用或每周至少两次施用。在一个实施方案中,将组合物连续施用于个体持续数天。例如,可将该组合物在至少连续30天、60天或90天内每日施用给个体。又如,可将该组合物在更长时间内施用给个体,诸如1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年。

[0134] 在一个优选的实施方案中,将营养组合物施用给个体持续至少3个月,例如3个月至1年,并且优选至少6个月的一段时间。

[0135] 上述施用示例不需要无中断的连续每日施用。相反,在施用中可以存在一些短暂的中断,例如在施用期间中断两至四天。施用组合物的理想持续时间可以由本领域的技术人员确定。

[0136] 心血管障碍

[0137] 本发明提供通过降低残留炎性风险来预防和/或治疗心血管障碍的化合物、组合物和方法。

[0138] 心血管障碍影响心脏或血管。主要的心血管障碍是动脉粥样硬化(也称为动脉硬化血管疾病),动脉粥样硬化是脂肪物质斑块沉积(动脉粥样化或动脉粥样硬化斑块)在中等大小和大动脉的壁上发展的病症,导致血流减少或阻塞。动脉粥样硬化是动脉硬化症的一种形式,这意味着动脉硬化。动脉硬化会干扰身体对血压的控制,从而增加高血压的风险。动脉的刚度防止原本会使血压恢复正常的扩张。高血压人群患中风、心脏病发作和肾衰竭的风险更大。

[0139] 动脉粥样硬化是一种影响动脉血管的综合征,也是一种动脉壁的慢性炎症反应,很大程度上是因为巨噬细胞累积而功能性高密度脂蛋白(HDL)又未充分移除巨噬细胞中的脂肪和胆固醇所引起的,并且会被低密度脂蛋白(LDL,携带胆固醇和甘油三酯的血浆脂蛋白)加剧。动脉粥样硬化通常称为动脉硬化或生垢。这是由于动脉内形成了多个斑块所致。

[0140] 在动脉粥样硬化影响向心脏供应血液的动脉(冠状动脉疾病)的情况下,这可导致胸痛(心绞痛)或心脏肌肉区域被破坏的心脏病发作(心肌梗塞)。富氧血液向心肌流动的减少可导致心力衰竭,心泵血不足的障碍,导致血流减少,静脉和肺中血液的备份(充血),以及可进一步弱化心脏的其他变化。冠状动脉循环无法向心肌和周围组织提供足够的循环被称为冠心病。

[0141] 影响大脑动脉的动脉粥样硬化会导致中风。当脑动脉被阻塞或破裂时发生中风,从而导致脑组织区域死亡(脑梗塞)。

[0142] 虽然在死亡率方面的主要心血管障碍是中风和心脏病发作,但心血管障碍也涵盖诸如主动脉瘤和外周血管疾病的病症,并且导致临床病症,包括肾血管疾病、血管痴呆和视网膜疾病。预防心血管障碍不仅涉及降低死亡率,而且还涉及预防残疾并改善生活质量。

[0143] 应当理解,本发明的化合物、组合物和方法可有益于预防和/或治疗动脉粥样硬化和/或相关病症,具体地讲预防动脉粥样硬化的引发或发展。

[0144] 治疗方法

[0145] 应认识到,本文对治疗的所有提及包括治愈性、姑息性和预防性治疗;但在本发明的上下文中,对预防的提及更常与预防性治疗相关。治疗还可包括阻止疾病严重性的进展。

[0146] 在一个实施方案中,术语任何疾病或障碍的“治疗”是指改善该疾病或障碍(即,减慢或阻止或减少疾病或其临床症状中的至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指减轻或改善至少一个身体参数,包括患者可能无法识别的那些。在另一个实施方案中,“治疗”是指调节疾病或障碍,无论是身体上的(例如,可识别的症状的稳定)、生理上的(例如,身体参数的稳定)还是两者。在另一个实施方案中,“治疗”是指预防或延缓疾病或障碍的发作或发展或进展。如本文所用,如果此类个体将在生物学上、医学上或生活质量上受益于此类治疗,则个体“需要治疗”。

[0147] 个体

[0148] 术语“个体”是指任何动物,包括人和伴侣动物。一般来讲,个体是人或鸟类动物、牛科动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、山羊类动物、鼠科动物、绵羊类动物和猪类动物。个体可以是马或伴侣动物,例如猫或狗。优选地,个体是人类。

[0149] 优选哺乳动物,特别是人类的治疗。然而,人和兽类治疗均在本发明的范围之内。

[0150] 对于兽类个体,狗、猫和马科个体是优选的。

[0151] 施用

[0152] 优选地,本文所述的化合物和组合物经肠施用。

[0153] 经肠施用可以是口服、胃和/或直肠施用。

[0154] 在一个实施方案中,施用是口服或胃施用。在一个优选的实施方案中,施用是口服施用。

[0155] 一般来讲,本文所述的组合或组合物的施用可例如通过口服途径或另一种途径进

入胃肠道,例如可通过管饲施用。

[0156] 个体可以是哺乳动物,诸如人类、犬科动物、猫科动物、马科动物、山羊、牛科动物、绵羊、猪、鹿科动物和灵长类动物。优选地,个体是人类。

[0157] 感官特性

[0158] 本发明提供作为丁酸酯来源的化合物,该化合物具有改善的感官特性。具体地讲,该化合物相对于丁酸、丁酸盐和/或甘油三丁酸酯具有改善的气味和/或味道。在一个实施方案中,该化合物相对于甘油三丁酸酯具有改善的味道。在一个实施方案中,化合物相对于丁酸盐(例如丁酸钠)具有改善的气味。

[0159] 在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的气味。在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的味道。在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的气味和改善的味道。在一个实施方案中,改善的味道是减少的苦味。

[0160] 实施例

[0161] 实施例1-丁酸化甘油三酯(TAG)的制备

[0162] 通过在催化剂诸如甲醇钠的存在下,甘油三丁酸酯与高油酸葵花油之间的化学酯交换来生成包含丁酸化TAG的组合物。与高油酸葵花油相比,使用摩尔过量的甘油三丁酸酯。

[0163] 将甘油三丁酸酯、高油酸葵花油和催化剂这三种试剂在氮气气氛下一起混合到反应器中,然后在搅拌下于80°C加热3小时。一旦反应完成,用水洗涤产物若干次,然后在真空下干燥(25毫巴,60°C,2小时)。然后在漂白土的作用下对所得的油产物进行脱色步骤,并通过短程蒸馏(130°C,0.001-0.003毫巴)或通过注入蒸汽水的除臭(160°C,2毫巴,2小时)进行纯化。

[0164] 所得油组合物的成分(主要为甘油三酯)示于下表1中。这些甘油三酯由它们包含的三种脂肪酸表示。这些脂肪酸由它们的脂质数表示:丁酸酯为4:0,棕榈酸酯为16:0,硬脂酸酯为18:0,油酸酯为18:1,亚油酸酯为18:2。中间的脂肪酸位于甘油三酯中的sn-2位。例如,16:0-4:0-18:1代表既具有sn-2位丁酸酯又具有sn-1位棕榈酸酯和sn-3位油酸酯或者sn-1位油酸酯和sn-3位棕榈酸酯的两种不同甘油三酯。

[0165] TAG分布和区域异构体通过与高分辨率质谱仪联用的液相色谱进行分析。脂质类别的比例通过与蒸发光散射检测器(ELSD)联用的液相色谱进行评估。

[0166] 表1:TAG区域异构体分布[g/100g]

[0167] TAG区域异构体[g/100g]

[0168] 组合物

	4:0-4:0-4:0	< 0.4-4.7
	4:0-16:0-4:0	0.8-1.0
	4:0-18:2-4:0	4.0-6.3
	4:0-4:0-18:1	3.0-6.1
[0169]	4:0-18:1-4:0	16.2-27.0
	4:0-18:0-4:0	0.8-1.3
	4:0-22:0-4:0	≤ 0.4
	4:0-16:0-18:1	1.1-1.5
	16:0-4:0-18:1	0.5-0.7

	4:0-18:1-16:0	1.2-1.6
	4:0-18:1-18:2	2.6-3.1
	18:1-4:0-18:2	1.1-1.6
	4:0-18:2-18:1	2.9-3.6
	18:1-18:1-4:0	23.3-25.8
	18:1-4:0-18:1	3.3-4.8
	4:0-18:0-18:1	0.9-1.3
[0170]	4:0-18:1-18:0	0.8-1.1
	4:0-22:0-18:1	< 0.4-0.5
	18:1-18:1-16:0	0.6-1.4
	18:1-18:1-18:2	1.3-1.5
	18:1-18:2-18:1	0.5-0.7
	18:1-18:1-18:1	6.1-10.7
	18:1-18:1-18:0	0.5-0.8
	总计	93.1-94.1

[0171] 在组合物样品中,两种最丰富的TAG为4:0-18:1-4:0和18:1-18:1-4:0,它们合起来为约40g/100g至50g/100g。

[0172] 实施例2—含丁酸酯部分的甘油三酯的气味特性

[0173] 将包含具有丁酸酯部分的TAG (主要由油酸和丁酸脂肪酸组成) 的溶液与包含丁酸钠的溶液进行气味比较。

[0174] 样品制备

[0175] 制备包含具有丁酸酯部分的TAG (参见实施例1) 或包含丁酸钠的溶液,并在递送到感官小组之前于4°C储存。每个250mL溶液包含600mg丁酸 (相当于一个可商购获得的丁酸钠胶囊作为补充剂;2.4mg/mL浓度) 和1%w/v BEBA Optipro 1婴儿配方食品的酸化去离子水溶液。

[0176] 在检验前一天,通过将4mL的每种溶液(丁酸甘油三酯溶液;丁酸钠溶液)放入安捷伦样品瓶中来制备样品。

[0177] 方法

[0178] 进行“五中取二检验”。在该检验中,为小组成员提供五个样品。指示小组成员识别与其他三个样品不同的两个样品。样品的呈现顺序是随机的,以避免呈现顺序偏差。

[0179] 除了五中取二检验外,还向小组成员提供评论框,以允许他们评论感知到的差异的性质 (例如,气味强度、气味质量)。

[0180] 结果

[0181] 将五个样品同时呈现给小组成员。要求他们开盖,嗅闻,然后以给定的顺序盖上每个小瓶。结果示于表2中。

[0182] 表2

[0183]	响应的数量	正确响应的数量	显著性
	11	9	p<0.0001***

[0184] 使用由Fizz软件 (Biosystemes, France) 执行的二项式检验来计算P值。

[0185] 发现正确响应 (含丁酸酯部分的TAG不同于丁酸钠) 的小组成员提及丁酸钠闻起来

像“奶酪”，而对于含丁酸酯部分的TAG样品，这种“奶酪”气味显著降低并且气味相当中性。

[0186] 实施例3—含丁酸酯部分的甘油三酯的味道特性

[0187] 将包含具有丁酸酯部分的主要由油酸和丁酸脂肪酸组成的甘油三酯的溶液(参见实施例1)相对于包含甘油三丁酸酯的溶液进行感官基准测试。

[0188] 样品制备:

[0189] 将一勺(4.6g) BEBA Optipro 1婴儿配方食品添加到温水(按照说明冷却、煮沸的自来水)中,最终体积为150mL(大约3%w/v溶液)。分别称量每种甘油三酯形式的丁酸酯以递送600mg的丁酸酯,并且将婴儿配方食品添加至每种溶液,最终体积达50mL。

[0190] 溶液A包含具有丁酸酯部分的甘油三酯(参见实施例1);并且溶液B包含甘油三丁酸酯。

[0191] 方法

[0192] 一组小组成员进行重复的盲法品尝。

[0193] 在即将进行初步苦味评估之前制备样品,并且剧烈摇动每种溶液。同时用少量的相应溶液填充标记为A和B的品尝杯。

[0194] 将两个样品同时呈现给小组成员。要求他们以小口品尝方式品尝溶液,并以0-10的等级对感知到的苦味进行评级;其中0为未察觉到苦味,并且10类似于最大可想象的苦味。

[0195] 结果

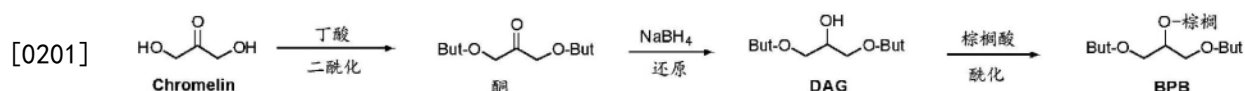
[0196] 小组成员将溶液A的苦味评级为 4.33 ± 1.52 ,平均值 $\pm$ SD。

[0197] 小组成员将溶液B的苦味评级为 8.33 ± 1.52 ,平均值 $\pm$ SD。

[0198] 这些数据表明,与婴儿配方食品中的甘油三丁酸酯相比,婴儿配方食品中含丁酸酯部分的TAG组合物的苦味明显更少。

[0199] 实施例4—1,3-二丁酰基-2-棕榈酰基甘油的的味道特性

[0200] 1,3-二丁酰基-2-棕榈酰基甘油(BPB)使用以下合成来合成为单一化合物:



[0202] 在描述性感官小组评估中对BPB进行了评估,发现其味道和气味是中性的。

[0203] 实施例5—含丁酸酯部分的甘油三酯的消化

[0204] 5.1乳液制备

[0205] 通过于40°C将Tween 80混合到油相中,然后与水相混合,制备由0.3重量%聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween® 80)稳定的10重量%的水包油乳液。然后使用超声探针匀化器产生乳液。

[0206] 5.2粒度测定

[0207] 使用得自英国乌斯特郡莫尔文的莫尔文仪器公司(Malvern Instruments (Malvern, Worcestershire, United Kingdom))的配备有Hydro SM的Mastersizer3000,通过激光散射测量每种脂质乳液的液滴尺寸。乳液粒度引用为两个值,体积表面平均直径D3,2(D3,2^{1/4}Pnidi 3/nidi 2)或体积长度平均直径D4,3(D4,3^{1/4}Pnidi 4/nidi 3)。乳液粒度结果为对两种新鲜制备的乳液的三次测量的平均值。

[0208] 5.3体外消化

[0209] 使含有200mg脂肪的脂质乳液(2mL)经受胃肠体外脂解。消化在恒温玻璃容器(37℃)中在由TIM 856双滴定管pH-STAT(法国雷迪美特(Radiometer Analytical, France))控制的pH-STAT设置中进行。对于胃消化,将样品与8.5mL模拟胃液(SGF)一起在37℃和5.5的pH下温育90分钟,该模拟胃液由150mM NaCl、450U/mL胃蛋白酶、18U/mL兔胃脂肪酶组成。通过添加18甘油三丁酸酯U/ml(TBU)活性(在pH 5.4时测定)的兔胃脂肪酶来引发消化。

[0210] 肠消化步骤在pH stat中进行,其中通过添加NaOH将pH保持恒定在6.8。将胆汁盐混合物(用tris缓冲液制备的胆汁盐)和钙溶液(20mM Ca、176 5mM tris、150mM NaCl)添加到SGF样品混合物中。将该混合物转移到pH-stat,其中将pH调节至约6.78。肠消化步骤在温度达到 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 时开始。将pH调节至pH 6.8,并且在该pH和温度下温育两分钟后,加入胰酶溶液。肠液的最终组成为10mM CaCl_2 、12mM混合胆汁盐、0.75mM磷脂、150mM NaCl和4mM三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液。肠消化步骤在得自雷迪美特(Radiometer)的滴定管理器中进行3小时。在消化的肠道阶段,使用pH-stat(TIM856, Radiometer)技术跟踪消化动力学,并表示为可滴定酸(而非脂肪酸),该酸可通过以下公式计算:

$$[0211] \quad \text{TA} = V_{\text{NaOH}} \times 0.05 \times 1000$$

[0212] TA:释放的总可滴定酸,mmol; V_{NaOH} :用于在3h内滴定释放的酸的NaOH体积,mL。

[0213] 5.6结果

[0214] 由于膳食脂质的消化涉及胃和肠来源的脂肪酶,使用以下两种消化模型评估脂质消化率:i)含猪胰脂肪酶(PPL)的模拟肠液(SIF),以及ii)在含兔胃脂肪酶(RGL)的模拟胃液(SGF)中,然后在含猪胰脂肪酶(PPL)的模拟肠液(SIF)中进行依次消化。所有脂质均使用聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(**Tween**[®] 80)进行乳化,并且具有类似的粒度分布和比表面积(图2),这意味着消化差异主要来自于甘油三酯分子结构。

[0215] 图1i A-C示出了在混合胆汁和钙的存在下,通过甘油三丁酸酯和高油酸葵花油之间的化学酯交换(参见实施例1)“C4-C18:1”并通过猪胰脂肪酶(来自胰酶)(SIF模型)生成的甘油三丁酸酯(C4)、高油酸葵花油(HOSF0,主要是C18:1)和根据本发明的含丁酸酯部分的甘油三酯的消化。脂质通常表现出相同的脂解行为,在前15分钟内经历初始的快速脂解期,在模拟肠消化的最后2.5小时内逐渐减慢。C4甘油三酯表现出 $223 \pm 59 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ 的初始最大脂解速率。高油酸葵花油的初始脂解速率 $34.5 \pm 2.3 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ 显著低于($p < 0.0001$)短链甘油三酯。C4-C18:1表现出 $153 \pm 47 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ 的初始水解速率,介于C4和C18:1的初始水解速率之间。总体而言,可以看出,在猪胰脂肪酶的存在下,所有甘油三酯都被快速且广泛地消化。

[0216] 接下来使用依次SGF(RGL)SIF(PPL)模型消化甘油三酯,SIF隔室中的消化示于图1ii A-C中。由于目标脂肪酸的电离有限,因此未在胃隔室中进行测量。与单独使用SIF消化时相比,C4和C18:1甘油三酯通常在消化3小时期间释放出较少量的可滴定酸。用甘油三丁酸酯的效果最大,与单独使用SIF时的初始脂解速率 $223 \pm 59 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ 相比,在SGF-SIF消化期间的初始脂解速率 $44.1 \pm 8.8 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ 显著降低($p < 0.0001$)。在甘油三丁酸酯的SGF-SIF消化后释放的酸总量 $381 \pm 20 \mu\text{mol}$ 几乎是仅SIF消化后释放的酸量 $958 \pm 12.5 \mu\text{mol}$ 的1/3。这些结果清楚地表明,在模型的胃隔室内存在甘油三丁酸酯的大量消化。

[0217] 当依次暴露于SGF和SIF时,含丁酸酯部分的甘油三酯C4-C18:1的SIF脂解速率为

$124 \pm 20 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$, 与单独的SIF ($124 \pm 20 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$) 相比显示出轻微但不显著的降低。最有趣的观察是次级脂肪酸链长对RGL预暴露引起SIF脂解减少的影响。最初, 甘油三丁酸酯在预暴露于SGF中的RGL之后, 在SIF脂解期间表现出总脂肪酸释放减少60.2% ($147 \pm 7.6 \mu\text{mol}$)。相比之下, C4-C18:1酯交换的甘油三酯表现出6.1% ($45 \pm 7.6 \mu\text{mol}$) 的降低。

[0218] 图2中示出了使用直接滴定和反向滴定的三种甘油三酯在SIF和SGF-SIF两者之后脂质消化的总体程度。因为许多脂肪酸在pH 6.8下仅部分电离, 所以直接滴定仅给出脂质消化程度的部分图片, 而需要反向滴定至pH 11.5或GC-FAME分析来估计完全消化程度。三种甘油三酯的反向滴定结果显示, 甘油三丁酸酯和包含丁酸酯部分的甘油三酯C4-C18:1分别经历了 $101.5 \pm 0.9\%$ 和 $101 \pm 1.6\%$ 的消化, 表明每个分子释放三个脂肪酸用于完全消化, 而高油酸葵花油经历了 $72.3 \pm 2\%$ 的消化, 表明每个分子释放两个脂肪酸用于完全消化。

[0219] 总的来说, 可以看出甘油三丁酸酯在胃中经历了广泛的水解, 而高油酸葵花油甘油三酯在胃中经历了非常有限的水解。令人惊讶地, 可以看出, 包含通过C4与长链脂肪酸的酯交换 (C4-C18:1) 生成的含丁酸酯部分的甘油三酯降低了C4脂肪酸的胃脂解程度。甘油三丁酸酯通过胃脂肪酶经历了约60%的脂解, 如在预暴露于SGF中的RGL之后SIF脂解期间总脂肪酸释放减少所表明的。相比之下, C4-C18:1含丁酸酯部分的甘油三酯在SGF-SIF中仅表现出6.1%的总脂肪酸释放减少。这些结果表明, C4与长链脂肪酸 (C4-C18:1) 的酯交换调节了丁酸在胃内的释放, 随后在消化后在肠中的释放, 并且结构脂质的设计改变了短链脂肪酸在胃肠道中递送的时间 (但不是程度)。

[0220] 在上述说明书中提到的所有出版物均以引用方式并入本文。在不脱离本发明的范围和精神的情况下, 本发明所公开的方法、细胞、组合物和用途的各种修改和变型对技术人员将是显而易见的。虽然已结合具体优选的实施方案对本发明进行了公开, 但是应当理解, 受权利要求书保护的本发明不应不当地受限于此类具体实施方案。实际上, 对技术人员显而易见的对用于实践本发明所公开的模式的各种修改旨在落在以下权利要求书的范围内。

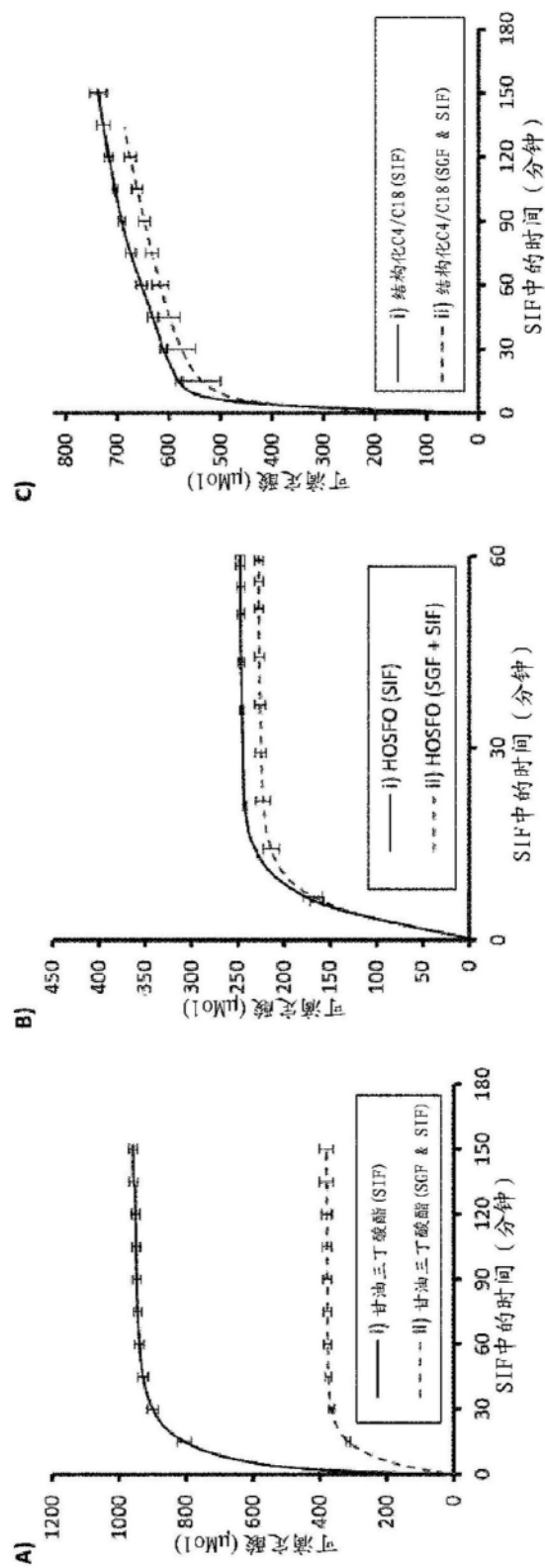


图1

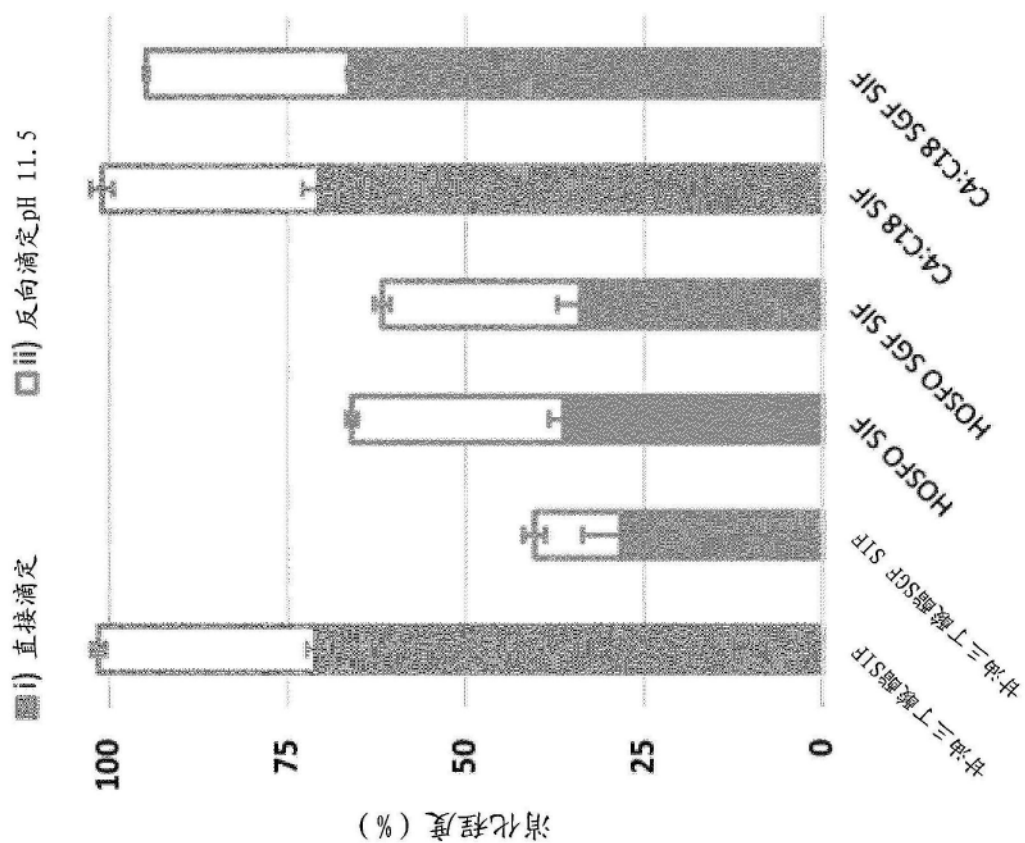


图2