



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2008130365/13, 22.12.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.12.2005 EP 05077972.7**02.11.2006 NL PCT/NL2006/050274**(43) Дата публикации заявки: **27.01.2010** Бюл. № 3(45) Опубликовано: **10.03.2012** Бюл. № 7(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 2006009437 A, 26.01.2006. WO**
2006069918 A, 06.07.2006. US 2005019372 A1,
27.01.2005. RU 2205546 C2, 10.06.2003.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **23.07.2008**(86) Заявка РСТ:
NL 2006/050328 (22.12.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/073192 (28.06.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ЗВЕЙСЕН Ренате Мария Луиз (NL),**СЕЙБЕН Йоханнес Вильгельмус****Кристина (NL),****БЕМ Гюнтер (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

Н.В. НЮТРИСИА (NL)**(54) ПИТАТЕЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к профилактике ожирения у ребенка на более позднем этапе его жизни. Предложено применение определенной композиции в питании не страдающего ожирением младенца в возрасте менее 36 месяцев. Композиция содержит липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов. При этом липидный компонент включает: линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении

LA/ALA от 2 до 7; менее чем 14,5 мас.% LA в пересчете на общую массу жирных кислот; от 2 до 10 мас.% ALA в пересчете на общую массу жирных кислот, от 0,02 до 0,8 мас.% n-6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LC-PUFA) в пересчете на общую массу жирных кислот и от 0,2 до 15 мас.% n-3 LC-PUFA в пересчете на общую массу жирных кислот. Причем массовое соотношение n-6 LC-PUFA и n-3 LC-PUFA составляет менее 1,5. Изобретение позволяет предотвратить возникновение ожирения на

RU 2 4 4 4 2 1 0 C 2

RU 2 4 4 4 2 1 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A23L 1/29 (2006.01)*A23L 1/305* (2006.01)*A23C 9/20* (2006.01)*A23C 23/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008130365/13, 22.12.2006**(24) Effective date for property rights:
22.12.2006

Priority:

(30) Priority:

23.12.2005 EP 05077972.7**02.11.2006 NL PCT/NL2006/050274**(43) Application published: **27.01.2010 Bull. 3**(45) Date of publication: **10.03.2012 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **23.07.2008**

(86) PCT application:

NL 2006/050328 (22.12.2006)

(87) PCT publication:

WO 2007/073192 (28.06.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**ZVEJSEN Renate Marija Luiz (NL),
SEJBEN Jokhannes Vil'khel'mus Kristina (NL),
BEM Gjunter (DE)**

(73) Proprietor(s):

N.V. NJuTRISIA (NL)**(54) BABY NUTRITIONAL COMPOSITIONS INTENDED FOR PREVENTION OF ADIPOSITY**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to prevention of baby adiposity at a later stage of one's life. One proposes application of a specified composition in alimentation of a baby not suffering from adiposity at an age of no less than 36 months. The composition contains a lipid component, a protein component and a component consisting of digestible carbohydrates. The lipid component includes: linoleic acid (LA) and alfa-linolenic acid (ALA), the weight ratio of LA/ALA being 2 - 7; less than 14.5 wt % of LA in

conversion to total weight of fatty acids; 2 wt % - 10 wt % of ALA in conversion to total weight of fatty acids, 0.02 - 0.8 wt % of n-6 long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) in conversion to total weight of fatty acids and 0.2 wt % - 15 wt % of n-3 LC-PUFA in conversion to total weight of fatty acids. The weight ratio of n-6 LC-PUFA to n-3 LC-PUFA is 1.5.

EFFECT: invention allows to prevent occurrence of adiposity at a later stage of one's life.

14 cl, 5 tbl, 4 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к профилактике ожирения на более позднем этапе жизни введением определенной питательной композиции младенцам, не страдающим ожирением, в возрасте менее 3 лет.

Уровень техники

Грудное вскармливание является предпочтительным способом вскармливания младенцев. Однако существуют обстоятельства, при которых грудное вскармливание невозможно или нежелательно. В таких случаях хорошей альтернативой является смесь для детского питания. Композиции современных смесей для детского питания адаптированы таким образом, что отвечают определенным потребностям в питательных веществах для быстрого роста и развития младенца.

Несмотря на это все еще сохраняется необходимость в улучшении состава молочной смеси для детского питания. Например, мало известно о воздействии ингредиентов смеси для детского питания на ожирение на более позднем этапе жизни. Настоящее изобретение относится к такому здоровью в будущем.

В WO 2005063050 описан способ увеличения мышечной массы тела и уменьшения жировой массы тела у младенцев введением младенцу, рожденному в срок или преждевременно, смеси для детского питания, включающей источник DHA и ARA. В WO 2006057551 описано детское питание, включающее, по меньшей мере, один ингибитор протеазы, способ получения такого детского питания и применения детского питания для лечения и/или профилактики детского ожирения и вторичных расстройств в результате детского ожирения. В WO 03005836 описаны диетические продукты для питания младенцев, детей и взрослых с адекватными уровнями и соотношениями среднецепочечных жирных кислот и омега-полиненасыщенных жирных кислот. Потребление этих диетических продуктов вносит свой вклад в профилактику ожирения у развивающихся индивидуумов и вносит вклад в снижение жировой массы тела у индивидуумов, пытающихся сбросить вес или снизить жировую массу тела (например, индивидуумы с ожирением). В WO 2006069918 описан способ непрерывного снижения уровня циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в первые несколько месяцев жизни младенца введением младенцу питательной композиции, включающей белки в таком количестве, что композиция содержит менее чем около 2,25 г белка на 100 ккал. Поскольку IGF-1 известен как ключевая контрольная точка в питательном регулировании роста, это может стать способом снижения риска развития ожирения на более позднем этапе жизни. В документе «Aillaud et al., 2006, Progress in Lipid research 45:203-206», описывается роль n-6 полиненасыщенных жирных кислот в чрезмерном развитии жировой ткани и во взаимосвязи с ожирением.

Раскрытие изобретения

В грудном возрасте телесный жир, в частности подкожный жир, выполняет важную функцию поддержания адекватной температуры тела и хранения энергии. Кроме того, как правило, снижение жировой массы тела у младенцев нежелательно, потому что может нанести вред нормальному росту и развитию. Следовательно, главной целью настоящего изобретения является создание питания для младенца, которое гарантирует поддержание нормальной массы тела, роста и развития в грудном возрасте, но при этом снижает отложение избыточного телесного жира на более позднем этапе жизни (то есть после грудного возраста), предпочтительно в юности и/или зрелом возрасте.

Авторы настоящего изобретения экспериментально установили, что введение на

ранних этапах жизни питания, липидный компонент которого содержит относительно низкое количество линолевой кислоты (LA) и в котором имеется низкое соотношение «линолевая кислота/альфа-линоленовая кислота (LA/ALA)», в результате ведет к снижению накопления жировой массы, в частности к снижению накопления висцеральной жировой массы на более позднем этапе жизни. В этих экспериментах мыши получали специальное питание (с низким содержанием LA и низким соотношением LA/ALA) на ранних этапах жизни, в то время как контрольная группа не получала специального питания. На более позднем этапе жизни группы животных получали одинаковый рацион с высоким содержанием насыщенного жира. Неожиданно было обнаружено, что не отмечается воздействия на рост и общую жировую массу тела в грудном возрасте, но по сравнению с контрольной группой в юном и зрелом возрасте общая жировая масса тела и висцеральная жировая масса была снижена у мышей, получавших экспериментальное питание в грудном возрасте. Результаты экспериментов указывают на воздействие питательной композиции для младенцев на развитие ожирения на более позднем этапе жизни, в частности в возрасте старше 36 месяцев, то есть в детстве (возраст 3-12 лет), юности (возраст 13-18 лет) и зрелом возрасте (возраст старше 18 лет).

Следовательно, настоящее изобретение относится к способу профилактики развития ожирения у младенцев в возрасте старше 36 месяцев, другими словами, профилактики ожирения на более позднем этапе жизни. Указанный способ включает введение младенцу в возрасте менее 36 месяцев питательной композиции, содержащей липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, где липидный компонент включает линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 7; менее чем 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот; и, по меньшей мере, 1 мас.% ALA от общей массы жирных кислот. Также настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, где липидный компонент включает (i) линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 7; (ii) менее чем 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот; и (iii), по меньшей мере, 1 мас.% ALA от общей массы жирных кислот, для получения питательной композиции для (не страдающего ожирением) младенца в возрасте менее 36 месяцев, предназначенной для профилактики ожирения. Настоящее изобретение предпочтительно относится к композиции для питания не страдающего ожирением человека в возрасте менее 36 месяцев, где указанная композиция содержит липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, где липидный компонент включает линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 7; менее чем 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот; и более 1 мас.% ALA от общей массы жирных кислот, и предназначена для профилактики развития расстройств, в частности ожирения, когда указанный человек находится в возрасте старше 36 месяцев.

Однако введение смеси для детского питания с низким содержанием LA по настоящему изобретению может в результате привести к дефициту. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что включение среднецепочечных жирных кислот (MCFA) в композицию по настоящему изобретению с низким содержанием LA младенцу в возрасте менее 36 месяцев дает преимущество для снижения или преодоления дефицита жира из-за пониженного введения LA. LA представляет собой незаменимую жирную кислоту, что означает невозможность ее образования в теле

человека. Поскольку композиция по настоящему изобретению включает относительно низкое содержание LA, важно то, что LA, входящая в состав композиции по настоящему изобретению, не конвертируется в энергию (окислением жира) и, следовательно, не доступна для анаболических целей. Для снижения окисления LA в композицию с низким содержанием LA по настоящему изобретению может быть введена MCFA. MCFA легко могут быть мобилизованы в кровоток для обеспечения долгосрочной энергии вместо того, чтобы отложиться в качестве жира, и, следовательно, они уменьшают окисление LA. Дополнительно неожиданно было обнаружено, что композиция, богатая среднецепочечными жирными кислотами (MCFA) также снижает жировую массу тела на более позднем этапе жизни, не оказывая при этом воздействия на состав тканей тела и рост в период младенчества. Однако MCFA снижает не только накопление висцеральной жировой массы, но и ведет к снижению накопления общей жировой массы на более позднем этапе жизни. Включение MCFA, таким образом, предотвращает дефицит LA и оказывает положительное воздействие на ожирение на более позднем этапе жизни. Следовательно, MCFA входят в ограниченном количестве в состав композиции по настоящему изобретению.

Дополнительно авторы настоящего изобретения обнаружили, что разработка питания для младенцев с низким уровнем содержания LA и низким соотношением LA/ALA для профилактики ожирения на более позднем этапе жизни может ухудшить биодоступность и нарушить встраивание LA и n-6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LC-PUFA), биосинтезируемых из LA, такой как арахидоновая кислота (AA), в мембранах нервных тканей, таких как ткани мозга и сетчатки. Такое введение очень важно для младенцев, в частности для развития зрительной системы, мозга, интеллекта и когнитивных навыков на более позднем этапе жизни. Следовательно, в качестве альтернативного пути профилактики побочных эффектов композиции с низким содержанием LA по настоящему изобретению было обнаружено, что введение n-6 LC-PUFA, в частности AA, в композицию по настоящему изобретению для младенца в возрасте менее 36 месяцев имеет преимущество. Кроме того, было обнаружено, что обогащение питания n-3 LC-PUFA, такой как докозагексаеновая кислота (DHA) и эйкозапентаеновая кислота (EPA), также в результате ведет к снижению общей жировой массы тела (на более позднем этапе жизни), не оказывая влияния на общую жировую массу тела и рост в младенчестве. Следовательно, n-3 LC-PUFA также преимущественно вводят в композиции для уменьшения развития ожирения на более позднем этапе жизни. Дополнительной целью настоящего изобретения является предоставление композиции с низким содержанием LA, дающей низкий инсулиновый ответ.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, где липидный компонент включает:

- (i) линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 7;
 - (ii) менее чем 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот; и
 - (iii) по меньшей мере, 1 мас.% ALA от общей массы жирных кислот,
- и где композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один компонент, выбранный из группы, состоящей из:
- (a) от 3 до 50 мас.% среднецепочечных жирных кислот (MCFA) от общей массы

жирных кислот;

и

(b) n-6 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (LC-PUFA) и n-3 LC-PUFA в массовом соотношении менее 1,5; от 0,02 до 0,8 мас.% n-6 LC-PUFA от общей массы жирных кислот и, по меньшей мере, 0,2 мас.% n-3 LC-PUFA от общей массы жирных кислот;

для получения питательной композиции для (не страдающего ожирением) младенца в возрасте менее 36 месяцев, предназначенной для профилактики ожирения.

Ожирение

Композицию по настоящему изобретению вводят младенцу, не страдающему ожирением, в возрасте менее 36 месяцев, предпочтительно менее 18 месяцев, более предпочтительно менее 12 месяцев, еще более предпочтительно менее 6 месяцев. Предпочтительно композицию по настоящему изобретению вводят человеку, не имеющему избыточной массы тела, в возрасте менее 36 месяцев, предпочтительно менее 18 месяцев, более предпочтительно менее 12 месяцев, еще более предпочтительно менее 6 месяцев. Наличие или отсутствие ожирения и/или избыточной массы тела у младенца может быть определено врачом с использованием подходящего способа. Как правило, младенец в возрасте менее 36 месяцев, не страдающий ожирением, имеет гендерное отношение массы к росту менее 95 перцентилей, более предпочтительно менее 85 перцентилей. Гендерное отношение массы к росту было опубликовано Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) в 2000 году. Аналогично, наличие или отсутствие ожирения и/или избыточной массы тела у субъекта в возрасте более 36 месяцев может быть легко определено врачом и/или по гендерному отношению массы к росту, опубликованному CDC. Проблемы, связанные со здоровьем, как правило, связаны с определенными формами ожирения, а именно с общим ожирением. Предпочтительно композицию применяют для профилактики общего ожирения на более позднем этапе жизни. Используемый здесь термин «общее ожирение» относится к состоянию с повышенной висцеральной жировой массой. Обхват талии более 102 см у взрослого мужчины или обхват талии более 88 см у взрослой женщины указывает на общее ожирение. Для детей 3-19 лет подходящие пределы обхвата талии в зависимости от возраста и пола можно найти в «Taylor et al., 2000, Am J Clin Nutr 72:490-495».

Композиция с низким содержанием LA

В настоящем изобретении LA относится к линолевой кислоте (18:2 n6); ALA относится к α -линоленовой кислоте (18:3 n3); LC-PUFA относится к длинноцепочечным полиненасыщенным жирным кислотам и/или ацильным цепочкам, включающим, по меньшей мере, 20 атомов углерода в жирной ацильной цепочке имеющим 2 или более ненасыщенные связи; DHA относится к докозагексаеновой кислоте (22:6, n3); EPA относится к эйкозапентаеновой кислоте (20:5 n3); ARA относится к арахидоновой кислоте (20:4 n6); DPA относится к докозапентаеновой кислоте (22:5 n3), и DHGLA относится к дигомогаммалиноленовой кислоте (20:3 n6). Среднецепочечные жирные кислоты (MCFA) относятся к жирным кислотам и/или ацильным цепочкам длиной 6, 8 или 10 атомов углерода. MCFA также может относиться к среднецепочечным триглицеридам (MCT).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что определенные композиции с низким соотношением LA/ALA и с низким содержанием LA оказывают профилактическое воздействие на ожирение, в частности на общее ожирение. В

частности, введение питательной композиции, включающей (i) LA/ALA в массовом соотношении от 2 до 7 и (ii) низкое содержание LA (<15 мас.% от общей массы жирных кислот), в результате ведет к снижению ожирения на более позднем этапе жизни.

Композиция по настоящему изобретению включает липид. LA должна присутствовать в достаточном количестве для поддержания здорового роста, но в как можно более минимальном количестве для профилактики возникновения ожирения на более позднем этапе жизни. Кроме того, композиция содержит менее 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот, предпочтительно менее 14,5 мас.% или от 5 до 14,5 мас.%, более предпочтительно от 6 до 12 мас.%. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 1,5 до 5 мас.% LA от общей массы сухого вещества композиции. В случае жидкой формы, например готовой к употреблению смеси для детского питания, содержание LA предпочтительно составляет от 0,2 до 0,55 г LA на 100 мл жидкой композиции. LA обеспечивает предпочтительно от 4 до 8% всех калорий композиции по настоящему изобретению.

ALA должна присутствовать в количестве, достаточном для поддержания здорового роста и развития младенца. Кроме того, композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, 1,0 мас.% ALA от общей массы жирных кислот. Предпочтительно композиция содержит, по меньшей мере, 1,6 мас.% ALA от общей массы жирных кислот, более предпочтительно, по меньшей мере, 2,0 мас.%. Предпочтительно композиция содержит менее чем 10 мас.% ALA, более предпочтительно менее чем 5,0, мас.% от общей массы жирных кислот. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает, по меньшей мере, 0,10 мас.% ALA, предпочтительно от 0,10 до 0,8 мас.% ALA от общей массы сухого вещества композиции. В случае жидкой формы композиции, например готовой к употреблению смеси для детского питания, содержание ALA предпочтительно составляет, по меньшей мере, 30 мг ALA на 100 мл жидкой композиции, предпочтительно от 50 до 150 мг ALA на 100 мл жидкой композиции.

Массовое соотношение LA/ALA должно быть хорошо сбалансировано для профилактики ожирения, в частности общего ожирения, гарантируя при этом нормальный рост и развитие. Авторы настоящего изобретения определили собственное соотношение. Композиция по настоящему изобретению содержит LA/ALA в массовом соотношении от 2 до 7, более предпочтительно от 3 до 6, еще более предпочтительно - от 4 до 5,5, еще более предпочтительно - от 4 до 5. Жидкий компонент включает менее чем 15 мас.% LA от общей массы жирных кислот, и соотношение LA/ALA составляет от 2 до 7.

MCFA и LC-PUFA

Было обнаружено, что n-3 LC-PUFA снижает риск возникновения обоих типов ожирения, как висцерального, так и общего ожирения на более позднем этапе жизни, и было обнаружено, что MCFA снижают риск возникновения только общего ожирения на более позднем этапе жизни. Это открытие дополнительно способствует получению оптимальной композиции, предпочтительно включающей MCFA, но не в избыточных количествах, то есть от 3 до 50 мас.% от общей массы жирных кислот и/или LC-PUFA, включая n-6 LC-PUFA, но с низким соотношением n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA.

Среднецепочечные жирные кислоты (MCFA) представляют собой жирные кислоты и/или ацильные цепочки с длиной цепи 6, 8 или 10 атомов углерода. Также авторы настоящего изобретения обнаружили, что MCFA вносят свой вклад в снижение жировой массы на более позднем этапе жизни. LA представляет собой незаменимую жирную кислоту, что означает невозможность ее образования в теле человека.

Поскольку композиция по настоящему изобретению включает относительно низкое содержание LA, важно то, что LA, входящая в состав композиции по настоящему изобретению, не конвертируется в энергию (окислением жира) и, следовательно, не доступна для анаболических целей. Для снижения окисления LA в композицию с

5 низким содержанием LA по настоящему изобретению может быть введена MCFA. MCFA легко могут быть мобилизованы в кровоток для обеспечения энергии вместо того, чтобы отложиться в качестве жира и, следовательно, снизить окисление LA. Следовательно, композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере,

10 3 мас.% MCFA от общей массы жирных кислот, более предпочтительно, по меньшей мере, 10 мас.%, еще более предпочтительно 15 мас.%.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что MCFA снижают отложение телесного жира без предпочтения в отношении массы висцерального жира.

Следовательно, композиция с низким содержанием LA и низким

15 соотношением LA/ALA по настоящему изобретению преимущественно содержит менее чем 50 мас.% MCFA от общей массы жирных кислот, более предпочтительно - менее чем 40 мас.%, еще более предпочтительно - менее чем 25 мас.%.

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает LC-PUFA.

20 Авторы настоящего изобретения обнаружили, что LC-PUFA снижает ожирение на более позднем этапе жизни, более предпочтительно - общее ожирение. Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает n-3 LC-PUFA, еще более предпочтительно EPA, DPA и/или DHA, еще более предпочтительно DHA. Было обнаружено, что эти n-3 LC-PUFA снижают ожирение.

25 Поскольку DHA, DPA и/или EPA в низкой концентрации уже являются эффективными для нормального роста и развития, важно, что содержание n-3 LC-PUFA в композиции по настоящему изобретению предпочтительно не превышает 15 мас.% от общего содержания жирных кислот, предпочтительно не превышает 10 мас.%, еще более предпочтительно не превышает 5 мас.%. Предпочтительно

30 композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, 0,2 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере, 0,5 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,75 мас.% n-3 LC-PUFA от общего содержания жирных кислот. По той же причине содержание EPA предпочтительно не превышает 5 мас.% от общей массы жирных кислот, более предпочтительно не превышает 1 мас.%, но предпочтительно составляет, по меньшей мере, 0,025 мас.%, более предпочтительно составляет, по меньшей мере, 0,05 мас.% от общей массы жирных кислот. Содержание DHA предпочтительно не превышает 5 мас.%, более предпочтительно не превышает 1

40 мас.%, но предпочтительно составляет, по меньшей мере, 0,1 мас.% от общей массы жирных кислот. Содержание DPA предпочтительно, не превышает 1 мас.%, более предпочтительно не превышает 0,5 мас.% от общего содержания жирных кислот, но, предпочтительно составляет, по меньшей мере, 0,01 мас.% от общей массы жирных кислот. Предпочтительно в качестве источника n-3 LC-PUFA используют масло

45 одноклеточных, предпочтительно водорослевое масло, грибковое масло и/или микробное масло, поскольку эти источники масел имеют низкое соотношение EPA/DHA, что в результате увеличивает воздействие против ожирения. Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает рыбий

50 жир (более предпочтительно жир тунца). Рыбий жир может иметь более высокую концентрацию EPA, что является преимуществом, поскольку EPA является предшественником эйкозаноидов, которые обладают дополнительным воздействием против ожирения.

Поскольку группа n-6 жирных кислот, в частности арахидоновая кислота (AA), и LA как ее предшественник противодействует группе n-3 жирных кислот, в частности DHA, EPA и ALA, как их предшественникам, композиция по настоящему изобретению включает относительно низкие количества AA. Содержание n-6 LC-PUFA предпочтительно не превышает 5 мас.%, более предпочтительно не превышает 0,8 мас.%, более предпочтительно не превышает 0,75 мас.%, еще более предпочтительно не превышает 0,5 мас.% от общей массы жирных кислот. Поскольку AA является важным для оптимального функционирования мембран у младенцев, в частности мембран нервных тканей, количество n-6 LC-PUFA предпочтительно составляет, по меньшей мере, 0,02 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,05 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 0,1 мас.% от общей массы жирных кислот, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,25 мас.%. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит менее чем 1 мас.% AA от общей массы жирных кислот. Присутствие AA является преимуществом в композиции с низким содержанием LA, поскольку устраняет дефицит LA. Присутствие предпочтительно низких количеств AA является положительным в питании для введения младенцу в возрасте менее 6 месяцев, поскольку для этих младенцев, как правило, источником питания является только смесь для детского питания.

Массовое соотношение n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA в детском питании для младенцев по настоящему изобретению предпочтительно является низким для профилактики ожирения на более позднем этапе жизни. Предпочтительно композиция включает массовое соотношение n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA менее 1,5; более предпочтительно менее 1,0; еще более предпочтительно менее 0,6. LA, ALA, MCFA и/или LC-PUFA предпочтительно присутствуют как свободные жирные кислоты в форме триглицерида, в форме диглицерида, в форме моноглицерида, в форме фосфолипида или как смесь одного или более из указанных выше. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит LC-PUFA в форме триглицерида и/или фосфолипида, еще более предпочтительно - в форме фосфолипида, поскольку LC-PUFA в форме фосфолипида лучше встраивается в мембраны. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит MCFA в форме триглицерида.

В Таблице 1 приведены предпочтительные характеристики липидного компонента композиции по настоящему изобретению.

Таблица 1			
	предпочтительно	более предпочтительно	наиболее предпочтительно
LA (мас.% от общей массы жирных кислот)	<15	5-14,5	6-12
ALA (мас.% от общей массы жирных кислот)	>1	1,6-10	2,0-5,0
Массовое соотношение LA/ALA	2-7	3-6	4-5,5
MCFA (мас.% от общей массы жирных кислот)	3-50	10-40	15-25
n-6 LC-PUFA (мас.% от общей массы жирных кислот, сумма AA+DHGLA)	0,02-0,8	0,05-0,75	0,25-0,5
n-3 LC-PUFA (мас.% от общей массы жирных кислот, сумма EPA+DPA и DHA)	>0,2	0,25-15	0,75-5
Соотношение n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA	<1,5	<1,0	<0,6

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает, по меньшей мере, один, предпочтительно, по меньшей мере, два источника липидов, выбранных из

группы, состоящей из масла льняного семени (льняное масло), рапсового масла (включая сурепное масло, рапсовое масло с низким содержанием эруковой кислоты и масло канолы), масла далматского шалфея, периллового масла, масла портулака, масла брусники, облепихового масла, масла конопли, подсолнечного масла с высоким содержанием олеина, оливкового масла, морских масел, микробных масел, масла черной смородины, масла эхиума, молочного жира, кокосового масла и пальмоядрового масла. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает, по меньшей мере, один, предпочтительно, по меньшей мере, два источника липидов, выбранных из группы, состоящей из масла льняного семени, рапсового масла, кокосового масла, подсолнечного масла с высоким содержанием олеина, молочного жира и морского масла.

Фосфолипиды, холестерин и сфинголипиды

Поскольку LA, представляющая собой незаменимую жирную кислоту, и n-6 LC-PUFA являются важными компонентами мембраны (включая мембраны нервных тканей), небольшое количество LA и необязательно n-6 LC-PUFA присутствует в композиции по настоящему изобретению, предпочтительно встраиваемое в мембраны нервных клеток, настолько эффективно, насколько это возможно. Это может быть достигнуто использованием липидных компонентов мембраны, включая холестерин, фосфолипиды и/или сфинголипиды в композиции по настоящему изобретению с низким содержанием LA. Присутствие этих компонентов повышает встраиваемость PUFA, включая LA и n-6 LC-PUFA в мембраны, следовательно, снижая окисление. Используемый здесь термин «фосфолипиды», в частности, относится к глицерофосфатам. Глицерофосфаты представляют собой класс липидов, полученных из жирных кислот этерификацией по гидроксильным группам 1-го атома углерода и 2-го атома углерода основной молекулы глицерина, и отрицательно заряженная фосфатная группа прикреплена к 3 атому углерода глицерина через эфирную связь и необязательно холиновую группу (в случае фосфатидилхолина), сериновую группу (в случае фосфатидилсерина), этаноламинную группу (в случае фосфатидилэтаноламина), инозитольную группу (в случае фосфатидилинозитола), или глицериновую группу (в случае фосфатидилглицерина) прикреплена к фосфатной группе. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит фосфатидилхолин (PC), фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и/или фосфатидилэтаноламин, более предпочтительно, по меньшей мере, фосфатидилхолин.

Предпочтительным источником фосфолипидов, в частности PC, является соевый лецитин, яичный липид и/или молочный жир. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает соевый лецитин, яичный липид и/или молочный жир, более предпочтительно соевый лецитин и/или молочный жир. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает от 0,5 до 20 мас.% фосфолипидов от общей массы липидов, более предпочтительно от 1 до 10 мас.%, еще более предпочтительно от 4 до 8 мас.%. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что пероральное введение композиции, включающей фосфолипиды, и/или сфинголипиды, и/или холестерин, имеет дополнительное преимущество, состоящее в снижении инсулинового ответа после приема пищи (см. Пример 2). Высокие уровни инсулина стимулируют потребление глюкозы из жировой ткани, что в результате ведет к увеличению жировой массы. У младенцев высокие уровни инсулина также вносят свой вклад в усиление пролиферации висцеральных жировых клеток, по меньшей мере, отчасти из-за увеличенного потребления глюкозы. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает от 0,5 до 20

мас.% сфинголипидов от общей массы липидов, более предпочтительно от 1 до 10 мас.%, еще более предпочтительно от 4 до 8 мас.%. Используемый здесь термин «сфинголипиды» относится к гликолипидам с аминспиртом сфингозином. Остов сфингозина через атом кислорода связан с (как правило) насыщенной головной группой, такой как этаноламин, серин или холин. Остов также через амид связан с жирной ацильной группой. Сфинголипиды включают сфингомиелин, церамиды и гликосфинголипиды. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит сфингомиелин и/или гликосфинголипиды. Гликосфинголипиды представляют собой церамиды с одним или более сахарным остатком, соединенным β -гликозидной связью в 1 гидроксильной позиции. Гликофосфолипиды могут быть дополнительно подразделены на цереброзиды, глобозиды и ганглиозиды. Цереброзиды имеют единичную глюкозу или галактозу в положении 1 гидроксильной группы, в то время как ганглиозиды имеют, по меньшей мере, три сахара, один из которых должен представлять собой сиаловую кислоту. Сфингомиелины содержат молекулу фосфорилхолина или фосфороэтаноламина, этерифицированную по гидроксильной группе в положении 1 церамида. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит ганглиозиды.

Предпочтительно композиция содержит сфинголипиды, более предпочтительно сфингомиелин и/или ганглиозиды. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, один ганглиозид, выбранный из группы, состоящей из GM3 и GD3. Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит от 0,5 до 20 мас.% (сфинголипиды плюс фосфолипиды) от общей массы липидов, более предпочтительно от 1 до 10 мас.%, еще более предпочтительно - от 4 до 8 мас.%.

Пищевой холестерин модулирует липидный метаболизм посредством стимуляции удлинения цепи жирных ацильных цепочек (фосфолипиды, свободные жирные кислоты; диглицериды и триглицериды). Посредством конверсии незаменимых жирных кислот в их LC-PUFA увеличивается продуцирование незаменимых блоков для строительства мембран и, следовательно, синтез и функция нервных мембран мозга. Таким образом, использование незаменимых липидов для метаболизма энергии уменьшается. Кроме того, холестерин является незаменимым строительным блоком мембран и необходим для увеличения синтеза мембран. Следовательно, для профилактики побочных эффектов от смеси для детского питания с низким содержанием LA в композицию с низким содержанием LA по настоящему изобретению преимущественно включен холестерин. Кроме того, пищевой холестерин в грудном возрасте ингибирует синтез эндогенного холестерина и программирует синтез эндогенного холестерина на более низкие уровни. Следовательно, на более позднем этапе жизни могут быть достигнуты пониженные уровни холестерина в крови. Это ведет в результате к падению показателя LDL-холестерина в крови и повышению показателя HDL-холестерина в юности и зрелом возрасте. Следовательно, настоящее изобретение также относится к применению композиции, включающей липид, белок, усваиваемый углевод и холестерин для получения питательной композиции, вводимой младенцу в возрасте менее 36 месяцев для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и/или высокого уровня холестерина в крови на более позднем этапе жизни. Предпочтительно, эта питательная композиция содержит, по меньшей мере, часть необходимых питательных веществ, как описано в настоящей заявке, например преимущественно включает не усваиваемые олигосахариды, лактозу и/или липидный компонент, как описано выше.

Предпочтительные источники холестерина представляют собой молочный жир, жир пахты, жир подсырного масла и яичные липиды. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает жир пахты, жир подсырного масла и/или яичные липиды. Композиция по настоящему изобретению
 5 предпочтительно включает, по меньшей мере, 0,005 мас.% холестерина от общей массы жира, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,01 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,05 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 0,1 мас.%. Предпочтительно количество холестерина не превышает 10
 10 мас.% от общей массы липидов, более предпочтительно не превышает 5 мас.%, еще более предпочтительно не превышает 1 мас.% от общей массы липидов. Наиболее предпочтительно количество холестерина составляет от 0,5 до 0,7 мас.% от общей массы липидов. Предпочтительно количество холестерина не превышает 1 мас.% от общей массы жира, более предпочтительно количество холестерина не превышает 0,5
 15 мас.%.

Уридин и холин

В качестве альтернативы композиция с низким содержанием LA по настоящему изобретению включает источник уридина и холина. У людей, получавших композиции
 20 с низким содержанием LA по настоящему изобретению, усилился синтез мембран, достигнутый предпочтительно наличием двух главных предшественников для фосфатидилхолина или других основных фосфолипидов мембран мозга, а именно источника уридина и холина. Уридин метаболизируется до цитидина и впоследствии фосфорилируется до СТР; холин метаболизируется до фосфохолина. Следовательно,
 25 СТР и фосфохолин в результате ведут к образованию CDP-холина, ключевой этап в пути биосинтеза фосфолипида. Следовательно, комбинация источника уридина и холина стимулирует биосинтез фосфолипидов. Повышение синтеза фосфолипидов вызвано тем, что добавление уридина и холина также усиливает встраивание
 30 арахидоновой кислоты и других LC-PUFA в основные фосфолипиды мозга, что делает это добавление по существу подходящим для нейтрализации побочных эффектов композиции с низким содержанием LA по настоящему изобретению.

Предпочтительно композиция включает источник уридина и холина. Холин, предпочтительно вводят как холина хлорид. Композиция по настоящему изобретению
 35 предпочтительно включает, по меньшей мере, 0,035 мас.% холина от общей массы сухого вещества композиции, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,045 мас.%. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает не менее чем 1 мас.% холина от общей массы сухого вещества композиции или более
 40 предпочтительно, менее 0,5 мас.%, еще более предпочтительно менее 0,1 мас.%. Присутствие холина имеет дополнительное преимущество, которое заключается в окислении им жира, что в результате ведет к увеличению мышечной массы тела и усиливает клиренс жиров крови в клетки. Холин имеет дополнительное преимущество, состоящее в том, что он представляет собой превосходный донор метила. На этапе
 45 быстрого роста, таком как грудной возраст, достаточное количество донора метила важно для поддержки дифференциации и регуляции и, следовательно, в результате ведет к собственному метаболическому импринтингу через метилирование ДНК. Собственный метаболический импринтинг важен для профилактики ожирения на более
 50 позднем этапе жизни. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает холин.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения композиция включает уридин в форме нуклеотида, нуклеозида и/или основания. Предпочтительно

композиция по настоящему изобретению включает от 0,001 до 0,1 мас.% уридина от общей массы сухого вещества композиции, более предпочтительно от 0,002 до 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,002 до 0,025 мас.%. Более предпочтительно композиция включает уридин в форме нуклеотида. Предпочтительно уридин представляет собой монофосфатную, дифосфатную или трифосфатную форму нуклеотида, более предпочтительно монофосфатную форму нуклеотида. Уридиновые нуклеотиды могут представлять собой мономеры, димеры или полимеры (включая РНК). Предпочтительно нуклеотиды присутствуют в форме свободной кислоты или в форме соли, более предпочтительно в форме соли моонатрия. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает 5'-монофосфат уридина и/или его соли (имеют общее сокращенное название UMP), в частности соли моонатрия. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает от 0,001 до 0,1 мас.% UMP от общей массы сухого вещества композиции, более предпочтительно от 0,002 до 0,05 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,002 до 0,025 мас.%. UMP предпочтительно вводят в композицию в виде смеси нуклеотидов. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит РНК дрожжей в качестве источника UMP. Предпочтительно композиция включает UMP и холин. Предпочтительно композиция включает источник уридина, холина и фосфолипидов. Предпочтительно композиция включает UMP, холин и фосфолипиды. Эта комбинация также дополнительно стимулирует образование мембран и, следовательно, по существу подходит для включения в композицию с низким содержанием LA по настоящему изобретению.

Не усваиваемые олигосахариды

Как было указано выше, высокие уровни инсулина в крови стимулируют потребление глюкозы из жировой ткани, что в результате ведет к увеличению массы жировой ткани. У младенцев высокие уровни инсулина вносят свой вклад в увеличение пролиферации жировых клеток, по меньшей мере, частично из-за увеличенного потребления глюкозы и, следовательно, увеличивает шансы возникновения ожирения на более позднем этапе жизни.

Композиция по настоящему изобретению, следовательно, предпочтительно поддерживает низкие уровни инсулина. Было обнаружено, что не усваиваемые олигосахариды (NDO), которые могут быть ферментированы (в частности, галактоолигосахариды), оказывают нормализующее воздействие на уровни инсулина в крови и, следовательно, вносят вклад в снижение риска возникновения ожирения на более позднем этапе жизни. Кроме того, также было установлено, что младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании, усваивают больше калорий по сравнению с младенцами, находящимися на грудном вскармливании. Дополнительно к композиционным признакам липидного компонента по настоящему изобретению может быть дополнительно улучшена эффективность за счет уменьшения потребления калорий. Ограничение дозы питательной композиции, однако, практически не допустимо для младенцев. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что для этой цели преимущественно композиция по настоящему изобретению включает не усваиваемые олигосахариды.

Ферментация этих не усваиваемых олигосахаридов, предпочтительно галактоолигосахаридов, дополнительно в результате ведет к образованию ацетата в кишечнике, который потребляется и поступает в кровоток и печень, что является преимуществом, поскольку служит предшественником элонгации липида и/или преимущественно стимулирует конверсию LA в AA.

Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает липидный компонент и не усваиваемый олигосахарид, который может быть ферментирован. Комбинация липидного компонента и не усваиваемых олигосахаридов по настоящему изобретению синергически снижает риск возникновения ожирения на более позднем этапе жизни. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает не усваиваемые олигосахариды с степенью полимеризации (СП) от 2 до 60. Предпочтительно композиция предотвращает возникновение резистентности к инсулину. Не усваиваемый олигосахарид предпочтительно выбран из группы, состоящей из фруктоолигосахаридов (включая, инулин), галактоолигосахаридов (включая, трансгалактоолигосахариды), глюкоолигосахаридов (включая, гентио-, нигеро- и циклодекстринолигосахариды), арабиноолигосахаридов, маннанолигосахаридов, ксилоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, арабиногалактоолигосахаридов, глюкоманноолигосахаридов, галактоманноолигосахаридов, олигосахаридов, включающих сиаловую кислоту, и олигосахаридов, включающих уроновую кислоту. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и/или олигосахариды, включающие галактуроновую кислоту, более предпочтительно галактоолигосахариды, наиболее предпочтительно трансгалактоолигосахариды. В предпочтительных вариантах воплощения настоящего изобретения композиция включает смесь из трансгалактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению включает галактоолигосахариды с СП от 2 до 10 и/или фруктоолигосахариды с СП от 2 до 60. Галактоолигосахариды предпочтительно выбирают из группы, состоящей из трансгалактоолигосахаридов, лакто-N-тетраозы (LNT), лакто-N-неотетраозы (нео-LNT), фукозиллактозы, фукозилированной LNT и фукозилированной нео-LNT. В отдельных предпочтительных вариантах воплощения настоящего изобретения способ по настоящему изобретению включает введение трансгалактоолигосахаридов ($[\text{галактоза}]_n$ -глюкоза; где n представляет собой целое число от 1 до 60, то есть 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; предпочтительно n выбирают из группы 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). Трансгалактоолигосахариды (ТОС), например, доступны под торговой маркой VivinalTM (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). Предпочтительно сахараиды трансгалактоолигосахаридов являются β -связанными. Фруктоолигосахарид представляет собой NDO, включающий цепочку β -связанных фруктозных единиц с СП или средним СП от 2 до 250, более предпочтительно от 10 до 100. Фруктоолигосахариды включают инулин, леван и/или смешанный тип полифруктана. Наиболее предпочтительным фруктоолигосахаридом является инулин. Фруктоолигосахарид, подходящий для использования в композициях по настоящему изобретению, также коммерчески доступен, например, от Raftiline[®] HP (Orafti). Олигосахариды, включающие уроновую кислоту, предпочтительно получены при деградации пектина. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает продукт деградации пектина с СП от 2 до 100. Предпочтительно продукт деградации пектина получают из яблочного пектина, свекольного пектина и/или пектина цитрусовых. Предпочтительно композиция включает трансгалактоолигосахариды, фруктоолигосахариды и продукт деградации пектина. Массовое соотношение трансгалактоолигосахарид:фруктоолигосахарид:продукт деградации пектина предпочтительно составляет (20-2):1:(1-3), более предпочтительно (12-7):1:(1-2).

Лактоза

Поддержание чувствительности к инсулину может быть дополнительно улучшено включением в композицию по настоящему изобретению углеводов с низким гликемическим индексом, предпочтительно лактозы. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает дополнительно к присутствующему жидкому липидному компоненту не усваиваемые олигосахариды и/или лактозу. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает компонент усваиваемого углевода, который состоит из, по меньшей мере, 35 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере, 50 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере, 75 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 90 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95 мас.% лактозы. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит, по меньшей мере, 25 грамм лактозы на 100 грамм общей массы сухого вещества композиции, предпочтительно, по меньшей мере, 40 грамм лактозы/100 грамм.

Гидролизованный белок

Предпочтительно композиция включает гидролизованный казеин и/или гидролизованный сывороточный белок. Было обнаружено, что композиция, содержащая в качестве белка гидролизованный казеин и гидролизованный сывороточный белок, в результате ведет к снижению уровней инсулина и глюкозы после приема пищи по сравнению с введением композиции, включающей интактный казеин и интактный сывороточный белок. Повышенные уровни инсулина и глюкозы указывают на провоцирование резистентности к инсулину при введении смеси для кормления младенцев, что, как считается, вносит свой вклад в развитие ожирения на более позднем этапе жизни. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает, по меньшей мере, 25 мас.% в пересчете на сухую массу белка пептидов с длиной цепи от 2 до 30 аминокислот. Количество пептидов с длиной цепи от 2 до 30 аминокислот может быть определено, например, как описано в Freitas et al., 1993, J. Agric. Food Chem. 41:1432-1438. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит гидролизованный казеин и/или гидролизованный сывороточный белок, более предпочтительно гидролизованный казеин и гидролизованный сывороточный белок, поскольку аминокислотная композиция казеина коровьего молока более похожа на аминокислотную композицию, обнаруженную в белке материнского молока, при этом белок и сывороточный белок легко усваиваются и обнаружены в большем соотношении в материнском молоке. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит, по меньшей мере, 50 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере, 80 мас.%, наиболее предпочтительно около 100 мас.% гидролизованного белка в пересчете на общую массу белка. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает белок со степенью гидролиза белка от 5 до 25%, более предпочтительно от 7,5 до 21%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%. Степень гидролиза определяют, как процентное отношение пептидных связей, которые были разрушены ферментативным гидролизом, от 100% всех потенциальных пептидных связей.

Казеин

Казеин преимущественно присутствует, поскольку он увеличивает время эвакуации содержимого желудка, формируя сгусток в желудке, увеличивая, следовательно, чувство насыщения. Поскольку индукция чувства насыщения очень желательна, см. выше, композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает казеин. В

случае когда композиция находится в жидкой форме, например в готовой к употреблению жидкой форме, композиция предпочтительно включает, по меньшей мере, 0,5 г казеина на 100 мл, предпочтительно от 0,5 до 5 грамм казеина на 100 мл. Предпочтительно композиция включает, по меньшей мере, 4 мас.% казеина в пересчете на сухое вещество. Предпочтительно казеин представляет собой интактный казеин и/или негидролизированный казеин.

Кальций

Предпочтительно композиция включает кальций. Повышенное содержание пищевого кальция снижает концентрацию внутриклеточного кальция в жировых клетках, что может уменьшить дифференциацию жировых клеток на более поздней стадии и липидное заполнение. Предпочтительно кальций вводят в пересчете на карбонат, гидроксид, хлорид, фосфат, лактат, глюконат и/или цитрат.

Предпочтительно композиция включает, по меньшей мере, 0,1 мас.% кальция от общей массы сухого вещества композиции, предпочтительно, по меньшей мере, 0,25 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 0,4 мас.%. Предпочтительно композиция содержит менее чем 5 мас.% кальция от общей массы сухого вещества композиции, предпочтительно менее чем 2 мас.%, более предпочтительно менее чем 1 мас.%.

Питательная композиция

Композиция по настоящему изобретению, в частности, подходит для обеспечения дневной потребности в питательных веществах младенца в возрасте менее 36 месяцев, в частности младенца в возрасте менее 24 месяцев, еще более предпочтительно в возрасте менее 18 месяцев, наиболее предпочтительно в возрасте менее 12 месяцев.

Следовательно, композиция по настоящему изобретению включает липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемого углевода, где липидный компонент предпочтительно обеспечивает от 35 до 55% общего количества калорий, белковый компонент предпочтительно обеспечивает от 5 до 15% общего количества калорий и компонент, состоящий из усваиваемого углевода, предпочтительно обеспечивает от 30 до 60% общего количества калорий.

Предпочтительно композиция включает липидный компонент, обеспечивающий от 40 до 50% общего количества калорий, белковый компонент, обеспечивающий от 6 до 12% общего количества калорий, и компонент, состоящий из усваиваемого углевода, обеспечивающий от 40 до 50% общего количества калорий. В случае когда композиция находится в жидкой форме, например готовая к употреблению жидкость, композиция предпочтительно включает от 2,1 до 6,5 г липида на 100 мл, более предпочтительно от 3,0 до 4,0 г на 100 мл. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 12,5 до 40 мас.% липида сухого вещества, более предпочтительно от 19 до 30 мас.%.

Количество насыщенных жирных кислот предпочтительно составляет менее 58 мас.% в пересчете на общую массу жирных кислот, более предпочтительно менее 45 мас.%. Концентрация мононенасыщенных жирных кислот предпочтительно находится в пределах от 17 до 60% в пересчете на общую массу жирных кислот. Композиция по настоящему изобретению не является грудным молоком. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно включает (i) растительный липид и/или животный (не материнского молока) жир; и/или (ii) растительный белок и/или животный (не материнского молока) молочный белок. Примерами животного молочного белка являются белок коровьего молока и белок козьего молока. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно не включает ингибитор протеиназы,

предпочтительно ингибитор трипсина, ингибитор химотрипсина или ингибитор эластазы. Композиция по настоящему изобретению не является материнским молоком.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит, по меньшей мере, 50 мас.% белка, полученного из белка, не входящего в состав грудного молока, в пересчете на общую массу всего белка, более предпочтительно по меньшей мере, 90 мас.%. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, 50 мас.% белка, полученного из коровьего молока, в пересчете на общую массу всего белка, более предпочтительно, по меньшей мере, 90 мас.%.
 5

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит кислую и/или сладкую сыворотку с пониженной концентрацией гликомакропептидов.
 10

Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению включает белок, полученный из β -казеина и/или α -лактальбумина. Предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит казеин и сывороточный белок в массовом соотношении казеин:сывороточный белок от 10:90 до 90:10, более предпочтительно от 20:80 до 80:20. Используемый здесь термин «белок» относится к сумме белков, пептидов и свободных аминокислот. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 1,5 до 3,0 г белка/100 ккал, предпочтительно от 1,8 до 2,25 г/100 ккал, еще более предпочтительно от 1,8 до 2,0 г/100 ккал.
 15
 20

Композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят в жидкой форме. Для того чтобы отвечать требованиям по калорийности, предъявляемым к смесям для младенцев, композиция предпочтительно включает от 50 до 200 ккал/100 мл жидкости, более предпочтительно от 60 до 90 ккал/100 мл жидкости, еще более предпочтительно от 60 до 75 ккал/100 мл жидкости. Такая калорийность гарантирует оптимальное соотношение между потреблением воды и калорий. Осмолярность композиции по настоящему изобретению предпочтительно составляет от 150 до 420 мОсмоль/л, более предпочтительно от 260 до 320 мОсмоль/л. Низкая осмолярность нацелена на снижение стресса желудочно-кишечного тракта. Стресс желудочно-кишечного тракта может индуцировать ожирение.
 25
 30

Предпочтительно композиция находится в жидкой форме с вязкостью ниже 35 сантипуаз, как измерено на вискозиметре Brookfield при температуре 20°C при скорости сдвига 100 с⁻¹. Соответственно, композиция находится в порошкообразной форме, которая может быть восстановлена водой до жидкой формы, или в форме концентрированной жидкости, которая может быть разведена водой.
 35

В случае когда композиция находится в жидкой форме, предпочтительный объем для ежедневного введения составляет в пределах от около 80 до 2500 мл, более предпочтительно от около 450 до 1000 мл в день.
 40

Младенец

Жировые клетки младенца, включая висцеральные жировые клетки, пролиферируют в течение первых 36 месяцев жизни, так же как и в пубертатный период (более ограниченно). Количество жировых клеток является важной детерминантой степени ожирения на более позднем этапе жизни. Следовательно, композицию по настоящему изобретению вводят младенцам в течение первых 3 лет жизни. Было обнаружено, что в первые 12 месяцев жизни доминирует пролиферация (висцеральных) жировых клеток (с оптимумом перинатальной пролиферации).
 45
 50

Следовательно, особенно предпочтительно вводить композицию по настоящему изобретению младенцу в этот период жизни. Следовательно, композицию по настоящему изобретению вводят преимущественно человеку в возрасте от 0 до 24 месяцев, более предпочтительно человеку в возрасте от 0 до 18 месяцев, наиболее

предпочтительно человеку в возрасте от 0 до 12 месяцев. В частности, композиция по настоящему изобретению ставит своей целью профилактику ожирения на более позднем этапе жизни и предпочтительно не является лечением ожирения.

Следовательно, композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят младенцу, не страдающему ожирением или детским ожирением, более предпочтительно младенцу, не имеющему лишнего веса. Композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят младенцу перорально.

Применение

Композиция по настоящему изобретению относится к способу профилактики ожирения у человека в возрасте менее 36 месяцев. Также настоящее изобретение ставит своей задачей профилактику возникновения ожирения в возрасте старше 36 месяцев, в частности профилактику ожирения в возрасте старше 8 лет, в частности старше 15 лет, а именно в возрасте старше 18 лет.

Предпочтительно композицию применяют для профилактики ожирения, более предпочтительно общего ожирения (то есть ожирения), поскольку именно общее ожирение связано с различными расстройствами здоровья, такими как сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и диабет.

В настоящем документе и формуле изобретения глагол «включать (содержать)» и его формы следует интерпретировать в открытом, а не закрытом значении, если ясно не указано иное. Используемые здесь и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если в контексте ясно не просматривается иное. Кроме того, единственное число подразумевает, по меньшей мере, один.

Примеры

Пример 1: Программирующее воздействие пищевого липида на образование жировой ткани у взрослого

Потомство мышей C57/BL6 распределяли по гнездам на 2 день после рождения по 6 детенышей (4М и 2Ж) на самку. Самки получали экспериментальный рацион со 2 дня вплоть до отъема. Липидная композиция мышиноного молока отражает жировую композицию рациона. После отъема мышей самцов содержали попарно на экспериментальном рационе до 42 дня, когда все детеныши были переведены на рацион, содержащий лярда и дополнительный холестерин (1%).

Были использованы следующие экспериментальные рационы: 1) LC-PUFA рацион (тунцовый рыбий жир); 2) рацион с низким содержанием LA, низким соотношением LA/ALA (молочный жир; с низким содержанием масла канолы, с высоким содержанием Trisun 80, без пальмового масла); 3) рацион MCFA; 4) контрольный рацион (с аналогичным количеством масла канолы, коксовым маслом и пальмовым маслом). Жирные кислоты композиций рационов приведены в Таблице 2. На 42 день все мыши были переведены на «фаст-фуд рацион», включающий 10 мас.% липидов (3 мас.% лярда и 1 мас.% холестерина) вплоть до 98 дня. Мышей взвешивали дважды в неделю. В ходе эксперимента количество потребляемой пищи определяли 1 раз в неделю. Для определения состава тканей тела (то есть жировой массы (ЖМ) и мышечной массы (ММ)) проводили сканирования на DEXA (двуэнергетическая рентгеновская абсорбиометрия) под общим наркозом в 6-, 10- и 14-недельном возрасте, 42, 70 и 98 дни после рождения соответственно, при проведении денситометрии использовали аппарат для визуализации PIXImus (GE Lunar, Madison, WI, USA). В возрасте 14 недель самцов мышей умертвили и плазму, эпидидимальный жир, ренальный жир, поджелудочную железу, печень и почки препарировали и взвешивали.

Результаты: во время эксперимента не наблюдалось воздействия на рост и на количество потребляемой пищи в группах (данные не показаны). Кроме того, развитие жировой массы (определенное DEXA) не отличалось на 42 день (окончание кормления экспериментальным рационом). Однако при последующем содержании на «фаст-фудном» рационе (с высоким содержанием насыщенных жирных кислот) с 42 по 98 день у всех групп резко отличались результаты по составу тканей тела к концу эксперимента (98 день), см. Таблицу 3. У детенышей, получавших в начальный период жизни рацион с LC-PUFA, MCFA или с низким содержанием LA, низким соотношением LA/ALA, была снижена жировая масса по сравнению с детенышами, получавшими контрольный рацион. Однако рационы на начальном периоде жизни оказали большое воздействие на распределение телесного жира. Видно, что соотношение подкожного:висцерального жира (измеренного эпидидимального и ренального жира соответственно) у взрослых мышей в возрасте 98 дней было увеличено на 14% в группе, получавшей LC-PUFA, и на 32% в группе, получавшей рацион с пониженным содержанием LA, но не увеличивалось в группе, получавшей MCFA, по сравнению с контрольной группой, см. Таблицу 3. Это показывает, что висцеральная жировая масса на более позднем этапе жизни явно снижается при потреблении на раннем этапе жизни рациона с высоким содержанием LC-PUFA, и/или с низким содержанием LA, и/или низким соотношением LA/ALA. Итак, можно сделать вывод, что жировые композиции программируют и/или накладывают отпечаток на организм, позволяя получить более здоровое распределение телесного жира на более позднем этапе жизни. Таким образом, можно сделать вывод, что жировые композиции программируют и/или накладывают отпечаток на организм, позволяя предотвращать возникновение ожирения на более позднем этапе жизни.

Таблица 2
Жирные кислоты композиций рационов

		Контроль	MCFA	LC-PUFA	с низким содержанием LA	«фаст-фуд рацион»
		г/100 г жира	г/100 г жира	г/100 г жира	г/100 г жира	г/100г жира
	C-4:0	0,00	0,00	0,00	1,05	0,00
	C-6:0	0,11	0,15	0,07	0,81	0,06
	C-8:0	1,70	11,42	1,07	2,09	0,85
	C-10:0	1,36	8,77	0,86	2,17	0,68
	C-12:0	10,53	1,34	6,69	11,42	5,57
	C-14:0	4,38	0,75	3,62	7,24	2,69
	C-14:1w5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	C-15:0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	C-16:0	17,14	13,35	19,38	12,40	23,07
	C-16:1w7	0,13	0,12	1,20	0,78	1,56
	C-17:0	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
	C-18:0	3,07	2,39	3,70	5,12	9,03
	C-18:1w9	37,94	38,52	35,27	40,79	40,47
	C-18:2w6	LA	14,31	11,89	6,38	11,90
	C-18:3w3	ALA	2,61	1,07	1,57	1,30
	C-18:3w6		0,00	0,00	0,00	0,00
	C-18:4w3		0,00	0,00	0,00	0,00
	C-20:0		0,34	0,26	0,20	0,17
	C-20:1w9		0,41	0,15	0,22	0,21
	C-20:2w6		0,00	0,00	0,00	0,00
	C-20:3w6		0,00	0,00	0,00	0,00
	C-20:4w3		0,00	0,07	0,00	0,00

5	C-20:4w6	AA	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00
	C-20:5w3	EPA	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00
	C-22:0		0,23	0,28	0,24	0,33	0,11
	C-22:1w9		0,14	0,14	0,05	0,08	0,07
	C-22:4w6		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	C-22:5w3	DPA	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
	C-22:6w3	DHA	0,00	0,00	5,00	0,00	0,00
	C-24:0		0,02	0,02	0,02	0,00	0,01
	C-24:1w9		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	Холестерин						1,00
	общее		94,91	94,92	93,02	92,66	98,46

15	Таблица 3 % жира от общей жировой массы тела во времени и соотношениях подкожного (эпидидимального) и общего (ренального) жира					
		День	Контрольный рацион	MCFA рацион	LC-PUFA рацион	Рацион с низким содержанием LA
	Жировая масса (%)	42	19,6	17,1	16,6	17,1
	Жировая масса (%)	70	22,1	22,8	21,5	24,2
	Жировая масса (%)	98	26,9	22,8	20,9	24,2
20	Соотношение подкожный жир/ висцеральный жир	98	7,54	7,2	8,59	9,92
	Рост соотношении (%)			-4%	+14%	+32%

Пример 2: Положительное воздействие фосфолипидов на чувствительность к инсулину

Питательные композиции: В полноценную смесь для детского питания сверх состава вводили фосфолипиды (0,2 г/100 мл) с использованием коммерчески доступного концентрата пахты/плазмы масла Lactalis. В качестве контроля использовали аналогичную смесь для детского питания без введения фосфолипидов.

Концентрация фосфолипидов в экспериментальной смеси для детского питания составила около 6,3 мас.% от общей массы липидов и около 0,75 мас.% от общей массы липидов в контрольной смеси для детского питания. Экспериментальная композиция включала около 1,4 мас.% сфингомиелина от общей массы липидов и около 4 мас.% холестерина от общей массы липидов. В контрольной смеси для детского питания количество сфингомиелина и холестерина было ничтожным.

Методы: 20 взрослых самцов крысы Wistar (в возрасте 10 недель на начало эксперимента) содержались отдельно. Через 4 часа после кормления 10 животным скармливали по 2 мл композиции. Три различные композиции тестировали в перекрестном эксперименте (с перерывом между экспериментами в 1 неделю): i) Стандартная смесь для детского питания, ii) Смесь для детского питания, включающая фосфолипиды. Затем образцы крови (200 μ м) собирали в гипаринизированные охлажденные пробирки через t=0, 5, 10, 15, 30, 60 после скармливания. Затем центрифугированием отделяли плазму (10 минут, 5000 оборотов в минуту) и хранили при температуре -20°C до проведения анализа. Инсулин плазмы измеряли с использованием радиоиммунологического анализа (РИА от Linco Research), следуя инструкциям производителя со следующими изменениями: все объемы анализов были сокращены в четыре раза.

Результаты: Площадь кривой инсулина (AUC) у крыс, получавших смесь для детского питания, содержащую фосфолипиды, была меньше, чем у крыс, получавших стандартную смесь для детского питания (Таблица 4). Введение смеси для детского питания, включающей фосфолипид, сфинголипид и/или холестерин, приводило в

результате к уровням послеобеденного инсулина и кинетике, более сходной с этими показателями материнского молока. Пониженные уровни инсулина указывают на повышение чувствительности к инсулину, что, предположительно, вносит свой вклад в профилактику ожирения, в частности общего ожирения на более позднем этапе жизни.

Таблица 4 Влияние фосфолипидов на площадь кривой послеобеденного инсулина			
Влияние	Стандарт	Фосфолипиды	Материнское молоко
AUC10 ($\pm$ SE) инсулин (pM*10 минут)			
AUC15 ($\pm$ SE) инсулин (pM*15 минут)	9,8 $\pm$ 1,4	9,5 $\pm$ 1,0	
AUC30 ($\pm$ SE) инсулин (pM*30 минут)	14,8 $\pm$ 2,1	13,8 $\pm$ 1,6	11,7 $\pm$ 4,7
AUC60 ($\pm$ SE) инсулин (pM*60 минут)	21,4 $\pm$ 2,9	18,7 $\pm$ 2,0	
	25,8 $\pm$ 3,3	23,6 $\pm$ 2,2	

Пример 3: Глюкоза/инсулин крови и не усваиваемые олигосахариды

Животные и процедуры: взрослые самцы крыс Wistar (n=7) в качестве волокон получали ГОС, целлюлозу или воду через желудочную трубку в 1-й день. Вводили 6 мл болуса, эквивалентного 50%-ному потреблению волокон в день; в качестве ГОС волокон использовали трансгалактоолигосахариды, доступные от Elix'or (Borculo Domo). Волокна были растворены в воде. Спустя 24 часа (на второй день) проводили тест на толерантность к перорально вводимой глюкозе и послеобеденной глюкозе и инсулину, наблюдаемую через 120 минут после внутрижелудочного введения углеводов (2 г/кг массы тела). Затем повторно в пробирки брали образцы крови из яремной вены. Внутрижелудочное введение воды или раствора целлюлозы в воде в 1 день использовали в качестве контроля. Поскольку препарат ГОС волокон состоял на 50% из усваиваемых углеводов (в основном лактозы) для коррекции этого при проведении 2 контрольных введений также вводили углеводы.

Результаты: предварительное введение ГОС волокон явно снижает секрецию инсулина, что выражается в значительном снижении ($p < 0,05$) AUC. Уровни глюкозы крови менялись незначительно. Предварительное введение целлюлозы или воды не влияло на секрецию инсулина, см. Таблицу 5.

Таблица 5 Уровни инсулина и глюкозы у крыс		
Предварительное введение:	AUC инсулина (pM*30 минут)	AUC глюкозы (pM*30 минут)
Вода	41 $\pm$ 7	69 $\pm$ 10
Глюкоза	46 $\pm$ 8	75 $\pm$ 9
ГОС	22 $\pm$ 4	74 $\pm$ 15

Пример 4: Смесь для детского питания

Смесь для детского питания включала липидный компонент, обеспечивающий 48% всех калорий, белковый компонент, обеспечивающий 8% всех калорий, и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, обеспечивающий 44% всех калорий; (i) липидный компонент, включающий от общей массы жирных кислот: 14 мас.% LA; 2,6 мас.% ALA; 3,7 мас.% MCFA; 0,2 мас.% DHA; 0,05 мас.% EPA; 0,02 мас.% DPA; 0,35 мас.% AA; 0,03 мас.% DHGLA. От общей массы жира композиция включала около 0,75 мас.% соевых фосфолипидов и >0,005 мас.% холестерина; (ii) углеводный компонент, включающий 50,9 грамм лактозы/100 грамм порошка; 5,22 г галактоолигосахаридов с СП 2-6 и 0,58 г фруктоолигосахаридов с СП 7-60; (iii) белковый компонент, включающий белок коровьего молока, включая казеин. Дополнительно композиция

включала 73 мг холина и 5,6 мг UMP на 100 г сухого вещества. Композиция включала 364 мг кальция на 100 г сухого вещества. Композиция включала витамины и минеральные вещества в соответствии с требованиями и рекомендациями ЕС. На наклейке упаковки смеси для детского питания указано, что питание предотвращает развитие ожирения.

Формула изобретения

1. Применение композиции, содержащей липидный компонент, белковый компонент и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, где липидный компонент включает:

(i) линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 7;

(ii) менее чем 14,5 мас.% LA в пересчете на общую массу жирных кислот;

и

(iii) от 2 мас.% до менее чем 10 мас.% ALA в пересчете на общую массу жирных кислот,

и где композиция дополнительно содержит n-6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LC-PUFA) и n-3 LC-PUFA в массовом соотношении менее 1,5; от 0,02 до 0,8 мас.% n-6 LC-PUFA в пересчете на общую массу жирных кислот и от 0,2 мас.% до 15 мас.% n-3 LC-PUFA в пересчете на общую массу жирных кислот,

для получения питательной композиции, предназначенной для введения не страдающему ожирением младенцу в возрасте менее 36 месяцев для профилактики ожирения.

2. Применение по п.1, где композиция содержит

(i) от 3 до 50 мас.% среднецепочечных жирных кислот (MCFA) в пересчете на общую массу жирных кислот.

3. Применение по п.1 или 2, где композиция включает линолевую кислоту (LA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA) в массовом соотношении LA/ALA от 2 до 5.

4. Применение по п.1 или 2, где композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, 0,5 мас.% по меньшей мере, одного растворимого не усваиваемого олигосахарида в пересчете на общую массу сухого вещества композиции.

5. Применение по п.1 или 2, где композиция содержит, по меньшей мере, 0,5 мас.%, по меньшей мере, одного растворимого не усваиваемого олигосахарида, выбранного из группы, состоящей из фруктоолигосахаридов (включая инулин), галактоолигосахаридов (включая трансгалактоолигосахариды), глюкоолигосахаридов (включая гентио-, нигеро- и циклодекстринолигосахариды), арабиноолигосахаридов, маннанолигосахаридов, ксилоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, арабиногалактоолигосахаридов, глюкоманноолигосахаридов, галактоманноолигосахаридов, олигосахаридов, включающих сиаловую кислоту, и олигосахаридов, включающих уроновую кислоту.

6. Применение по п.1 или 2, где композиция содержит галактоолигосахариды.

7. Применение по п.1 или 2, где композиция дополнительно содержит фруктоолигосахариды.,

8. Применение по п.1 или 2 для профилактики развития ожирения на более позднем этапе жизни и/или для профилактики развития ожирения, когда возраст указанного младенца составляет более 36 месяцев.

9. Применение по п.1 или 2, где композиция дополнительно содержит:

(a) от 0,5 до 20 мас.% фосфолипидов в пересчете на общую массу жира;

(b) от 0,5 до 20 мас.% сфинголипидов в пересчете на общую массу жира;

(c) от 0,005 до 10 мас.% холестерина в пересчете на общую массу жира;

и/или

5 (d) от 0,035 до 1 мас.% холина в пересчете на общую массу сухого вещества

композиции и

от 0,001 до 0,1 мас.% уридина в пересчете на общую массу сухого вещества

композиции.

10 10. Применение по п.1 или 2, где липидный компонент обеспечивает от 35 до 55% общего количества калорий, белковый компонент обеспечивает от 5 до 15% общего количества калорий, и компонент, состоящий из усваиваемых углеводов, обеспечивает от 30 до 60% общего количества калорий.

11. Применение по п.1 или 2, где композиция обеспечивает 60-90 ккал/100 мл.

15 12. Применение по п.1 или 2 для профилактики развития ожирения у людей в возрасте старше 12 лет.

13. Применение по п.1 или 2, где питательную композицию вводят младенцам в возрасте менее 12 месяцев.

20 14. Применение по п.1 или 2, где композиция содержит, по меньшей мере, 0,3 мас.% кальция в пересчете на общую массу сухого вещества композиции.

25

30

35

40

45

50