(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118976020 A
(43)申请公布日 2024.11.19

(21)申请号 202411061660.0

(22)申请日 2019.05.21

(30)优先权数据
18175643.8 2018.06.01 EP
19164114.1 2019.03.20 EP

(62)分案原申请数据
201980031211.2 2019.05.21

(71)申请人 雀巢产品有限公司
地址 瑞士

(72)发明人 C·布朗夏尔 F·德塔亚
E·福布斯-布洛姆 H·厄特林
A·帕汀 T·J·伍斯特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 杨春刚 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 31/231(2006.01)
A23L 33/115(2016.01)
A23L 33/12(2016.01)
A23K 20/158(2016.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)

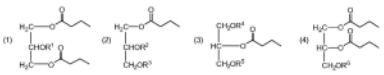
权利要求书3页 说明书20页 附图2页

(54)发明名称

膳食丁酸盐(酯)

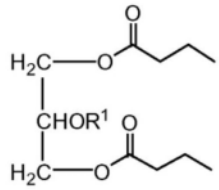
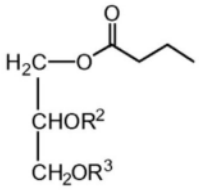
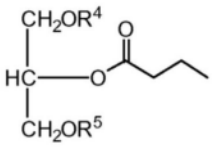
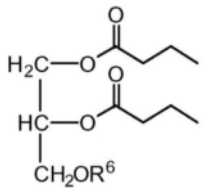
(57)摘要

本发明涉及膳食丁酸盐(酯),尤其提供了具有式(1)、(2)、(3)或(4)的化合物或它们的组合,用于提供具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)来源,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。



CN 118976020 A

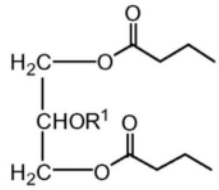
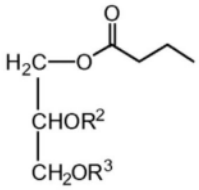
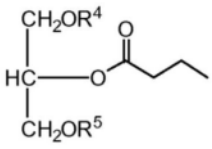
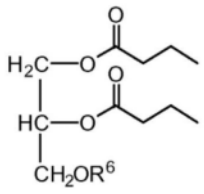
1.具有下式的化合物

(1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

或它们的组合在制备用于治疗的药物中的用途，

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.具有下式的化合物

(1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

或它们的组合在制备用于治疗炎性肠病例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的药物中的用途，

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。

3.根据权利要求1或2所述的用途，其中使用具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合，优选地其中所述组合存在于包含具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合物中，所述具有式(1)的化合物的量为所述组合物中总甘油三酯的至少10重量％，所述具有式(2)的化合物的量为所述组合物中总甘油三酯的至少10重量％。

4.根据权利要求1或2所述的用途，其中使用具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合，并且其中所述组合存在于包含具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合物中，所述具有式(1)的化合物的量为所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量％，所述具有式(2)的化合物的量为所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量％。

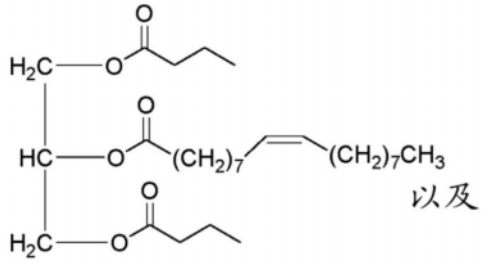
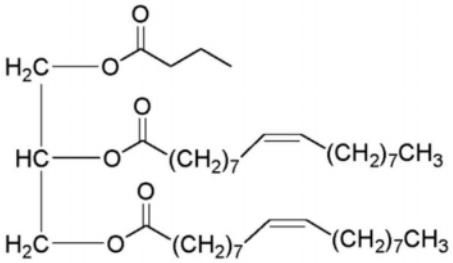
5.根据权利要求1-4中任何一项所述的用途，其中使用具有式(1)的化合物、具有式(2)的化合物、具有式(3)的化合物和具有式(4)的化合物的组合。

6.根据权利要求1-5中任何一项所述的用途，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6为不饱和脂肪酸，优选为单不饱和脂肪酸，或者其中

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，或者其中

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6中的每一者为油酸。

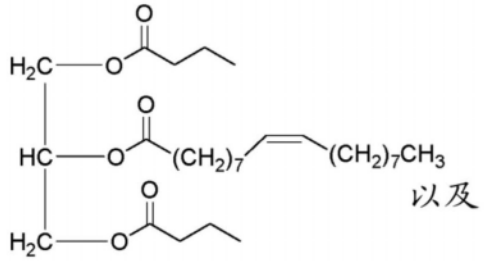
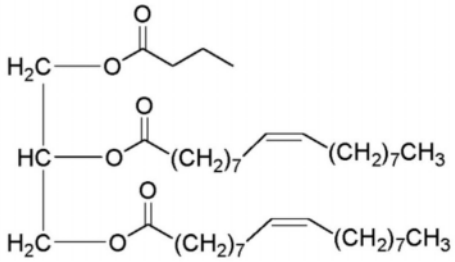
7.组合物在制备用于治疗的药物中的用途，所述组合物包含具有下式的化合物

(5)  以及 (6) 

其中所述具有式(5)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量％，并且其中

所述具有式(6)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%。

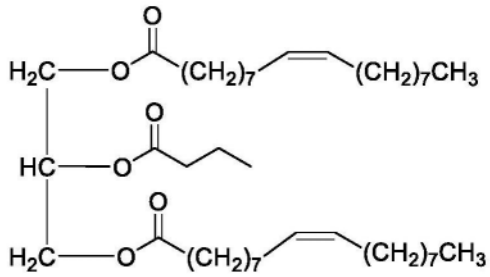
8.组合物在制备用于治疗炎性肠病例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的药物中的用途，所述组合物包含具有下式的化合物

(5)  以及 (6) 

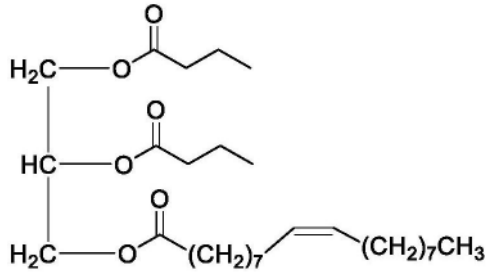
其中所述具有式(5)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%，并且其中所述具有式(6)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%。

9.根据权利要求7或8所述的组合物，其中所述具有式(5)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少15重量%，并且其中所述具有式(6)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少20重量%。

10.根据权利要求7-9中任何一项所述的组合物，其还包含具有下式的化合物

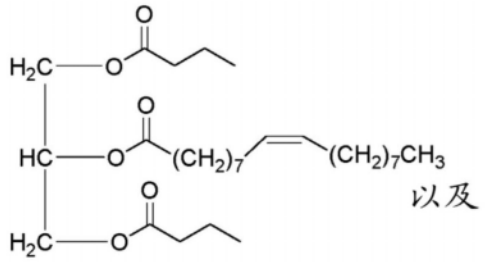
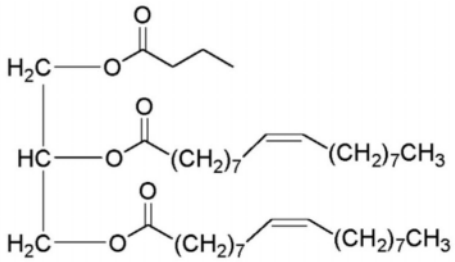
(7) 

优选地，其中所述具有式(7)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少2重量%，和/或还包含具有下式的化合物

(8) 

优选地，其中所述具有式(8)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少2重量%。

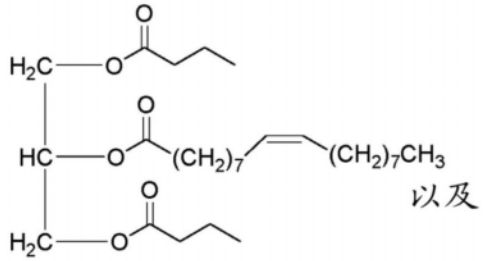
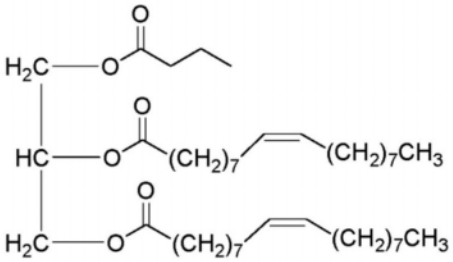
11.组合物在制备用于治疗的药物中的用途，所述组合物包含具有下式的化合物

(5)  以及 (6) 

其中所述具有式(5)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10重量%，并且其中所述具有式(6)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10重量%。

12.组合物在制备用于治疗炎性肠病例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的药物中的用途,所述组合物包含具有下式的化合物

(5)  以及 (6) 

其中所述具有式(5)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10重量%,并且其中所述具有式(6)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10重量%。

13.根据权利要求11或12所述的组合物,其中所述具有式(5)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15重量%,优选地至少20重量%,并且其中所述具有式(6)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20重量%,优选地至少25重量%。

14.根据权利要求11-13中任何一项所述的组合物,其还包含所述具有式(7)的化合物,优选地其中所述具有式(7)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2重量%,和/或还包含所述具有式(8)的化合物,优选地其中所述具有式(8)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2重量%。

15.根据权利要求7至14中任一项所述的组合物,其还包含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。

膳食丁酸盐(酯)

[0001] 申请人于2019年5月21日提交发明名称为“膳食丁酸盐(酯)”的PCT申请PCT/EP2019/063048,所述PCT申请于2020年11月9日进入中国国家阶段,申请号为201980031211.2。本申请为该中国申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)膳食来源。

背景技术

[0003] 丁酸的盐和酯被称为丁酸盐(酯)(butyrates或butanoates)。酯形式的丁酸存在于许多食物中,诸如乳,尤其是山羊、绵羊、牛、骆驼和水牛的乳,和乳制品诸如黄油以及乳酪诸如帕玛森乳酪。丁酸也是厌氧发酵的产物,例如,作为由肠道微生物群产生的发酵的产物。

[0004] 丁酸盐(酯)的多重有益效果在哺乳动物和牲畜中有详细记载。在肠水平上,丁酸盐(酯)对经上皮的流体运输、粘膜炎症和氧化状态起到调节作用,增强肠屏障功能,并影响内脏敏感性和肠运动性。

[0005] 丁酸盐(酯)已被证明能改善患有短肠综合征的小猪的肠结构(Bartholome等人,J of Parenter Enteral Nutr.,2004年,第28卷第4期,第210-222页),并降低人细胞系中结肠癌细胞的增殖(Lupton,J Nutr.,2004年,第134卷第2期,第479-482页)。由可发酵纤维产生挥发性脂肪酸诸如丁酸可有助于膳食纤维在结肠癌中的作用(Lupton,The Journal of Nutrition.,第134卷第2期,第479-482页)。包括但不限于乙酸、丙酸和丁酸的短链脂肪酸(SCFA)由摄食或发酵非消化性纤维和/或益生元的结肠细菌产生。SCFA,并且最值得注意的是丁酸盐,经由Foxp3基因座处的组蛋白脱乙酰酶抑制作用来促进结肠中的调节性T细胞(Furusawa Y等人,Nature,2013年,第504卷第7480期,第446-450页)。口服丁酸盐(酯)补充剂促进肠巨噬细胞的抗菌活性,并限制细菌扩散到肠屏障之外。丁酸还通过增加能量产生而有益于结肠细胞。此外,丁酸盐(酯)已被证明能降低腹泻发生率(Berni Canani等人,Gastroenterol.,2004年,第127卷第2期,第630-634页),改善患有腹泻型肠易激综合征的个体的胃肠症状(Scarpellini等人,Dig Liver Dis.,2007年,第1卷第1期,第19-22页)并增强新生小猪中小肠的发育(Kotunia等人,J Physiol Pharmacol.,2004年,第55卷第2期,第59-68页)。

[0006] 甘油三丁酸酯是由三个酯官能团构成的甘油三酯,具有三个丁酸酯部分和甘油主链。在水解条件下,诸如消化期间发生的那些条件下,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。然而,甘油三丁酸酯的功效可能受到其快速胃脂解的限制。

[0007] 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,尤其是在儿科人群中。

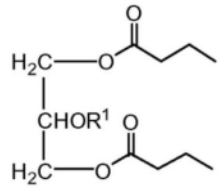
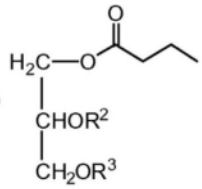
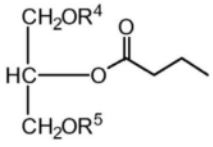
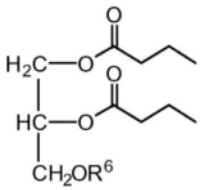
[0008] 因此,提供与可用的解决方案相比具有改善的感官特性的食品级丁酸盐(酯)来源将是有益的。由于易于配制以及减少的溶解和均质化问题,液体形式将提供进一步的有益效果。

发明内容

[0009] 本发明提供作为丁酸盐(酯)来源的化合物,该化合物具有改善的感官特性。具体地,该化合物相对于丁酸、丁酸盐和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、婴儿配方食品和较大婴儿配方食品中。

[0010] 有利地,已发现本发明的化合物表现出低程度的胃脂解并且可提供丁酸至肠隔室的有效递送。

[0011] 根据本发明的第一方面,提供了具有下式的化合物或它们的组合用于提供具有改善的感官特性的丁酸或丁酸盐(酯)来源的用途,

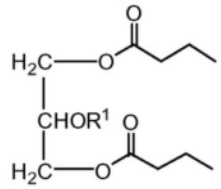
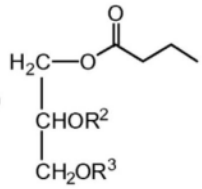
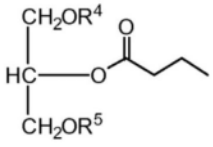
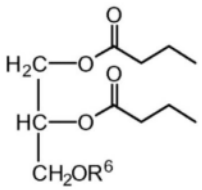
[0012] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0013] 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。

[0014] 式(1)、(2)、(3)和/或(4)的化合物可存在于例如组合物诸如营养配制物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品中。

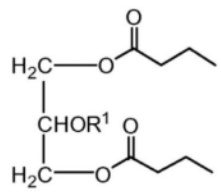
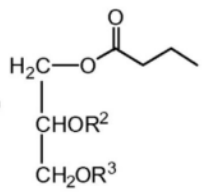
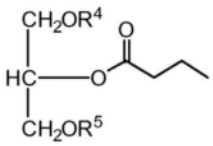
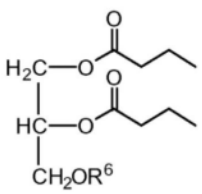
[0015] 在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的气味。在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的味道。在一个实施方案中,改善的感官特性是改善的气味和改善的味道。在一个实施方案中,改善的味道是减少的苦味。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了用于提供丁酸盐(酯)或丁酸来源的膳食补充剂,该膳食补充剂包含具有下式的化合物或它们的组合,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。

[0017] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0018] 该膳食补充剂可为例如胶囊、片剂、小袋、液体/油或粉末的形式。

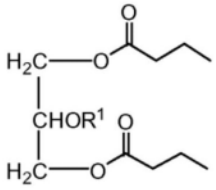
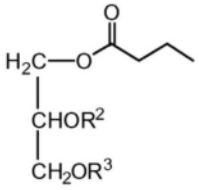
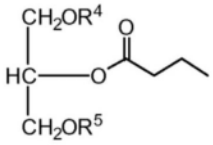
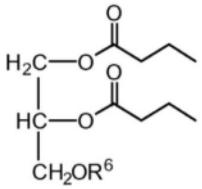
[0019] 根据本发明的另一方面,提供了包含具有下式的化合物或它们的组合的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,

[0020] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0021] 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。

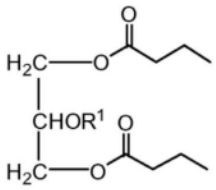
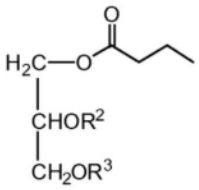
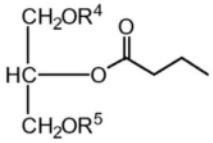
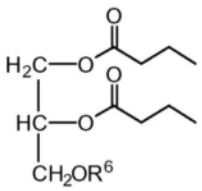
[0022] 根据本发明的另一方面，提供了本发明的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品的用于提供具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)或丁酸来源的用途。

[0023] 根据本发明的另一方面，提供了具有下式的化合物

[0024] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0025] 或它们的组合，用于改善或维持肠胃(GI)健康，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，提供了改善或维持患者的GI健康的方法，该方法包括向所述患者施用有效量的具有下式

[0027] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

的化合物或它们的组合，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。

[0028] 在一个实施方案中，具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合如本文所定义使用，或者存在于如本文所定义的组合物(例如，营养组合物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品)中。优选地，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。

[0029] 在一个实施方案中，具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合如本文所定义使用，或者存在于如本文所定义的组合物(例如，营养组合物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品)中，其中具有式(1)的化合物以占组合物中总的含丁酸的甘油三酯的至少10重量%的量存在，并且具有式(2)的化合物以占组合物中总的含丁酸的甘油三酯的至少10重量%的量存在。

[0030] 在另一个实施方案中，具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合如本文所定义使用，或者存在于如本文所定义的组合物(例如，营养组合物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品)中，其中具有式(1)的化合物以占组合物中总的含丁酸的甘油三酯的至少15重量%的量存在，并且具有式(2)的化合物以占组合物中总的含丁酸的甘油三酯的至少15重量%的量存在。

[0031] 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)的化合物的组合如本文所定义使用，或者存在于如本文所定义的组合物、营养组合物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品中。

[0032] 在一个实施方案中，如本文所定义的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6为不饱和脂肪酸，优选为单不饱和脂肪酸。

[0033] 在一个实施方案中，如本文所定义的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6选自油酸、棕榈酸、硬脂酸或亚油酸。

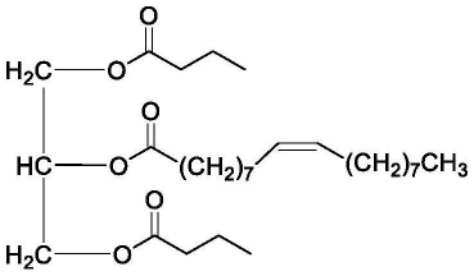
[0034] 在一个实施方案中,如本文所定义的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6为油酸。

[0035] 在一个实施方案中,如本文所定义的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6为棕榈酸。

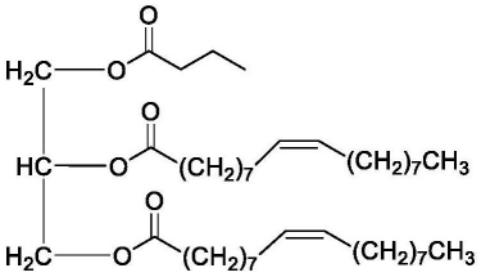
[0036] 在一个实施方案中,化合物(1)为1,3-二丁酰基-2-棕榈酰基甘油。

[0037] 在一个实施方案中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6中的每一者为油酸。

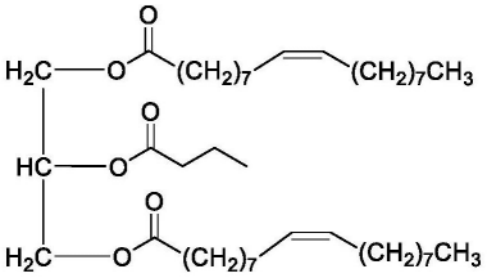
[0038] 在一个实施方案中,具有式(1)的化合物为:

[0039] 

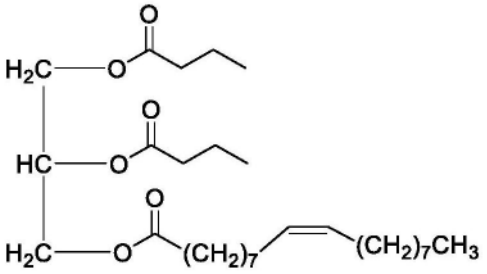
[0040] 在一个实施方案中,具有式(2)的化合物为:

[0041] 

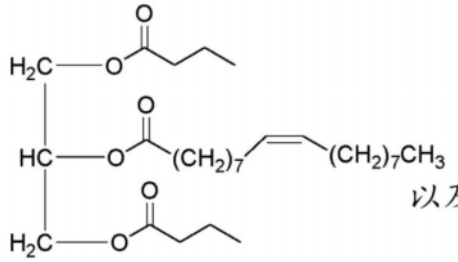
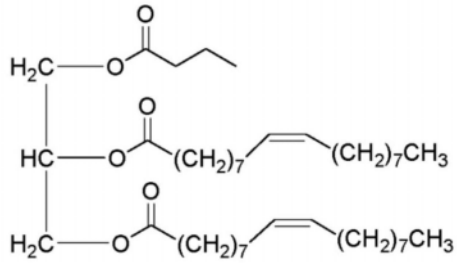
[0042] 在一个实施方案中,具有式(3)的化合物为:

[0043] 

[0044] 在一个实施方案中,具有式(4)的化合物为:

[0045] 

[0046] 根据本发明的另一方面,提供了包含具有下式的化合物的组合物

[0047] (5)  以及 (6) 

[0048] 其中具有式(5)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少10重量%,并且具有式(6)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少10重量%。

[0049] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少15重量%,并且具有式(6)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少15重量%。

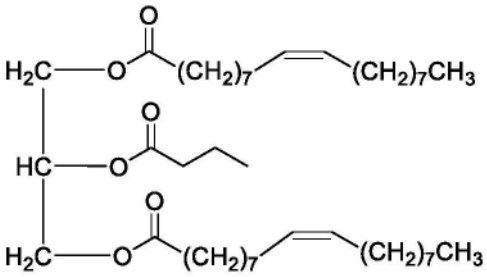
[0050] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少15重量%,并且具有式(6)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少20重量%。

[0051] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少20重量%,并且具有式(6)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少20重量%。

[0052] 在一个实施方案中,具有式(5)的化合物占组合物中总甘油三酯的约15重量%至约30重量%,并且具有式(6)的化合物占组合物中总甘油三酯的约20重量%至约30重量%。

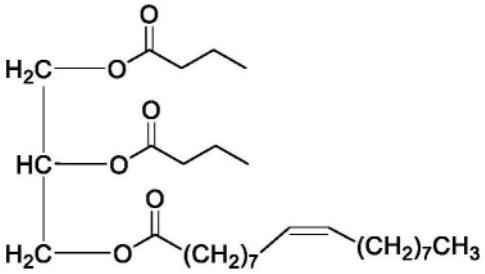
[0053] 在一个实施方案中,组合物还包含具有下式的化合物

[0054] (7)



[0055] 优选地,其中具有式(7)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少2重量%或3重量%,和/或还包含具有下式的化合物

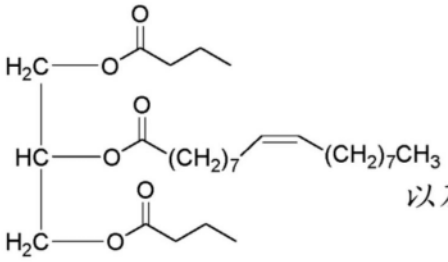
[0056] (8)



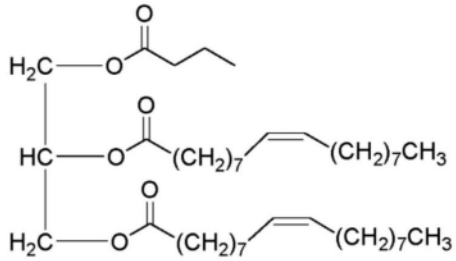
[0057] 优选地,其中具有式(8)的化合物占组合物中总甘油三酯的至少2重量%或3重量%。

[0058] 根据本发明的另一个实施方案,提供了包含具有下式的化合物的组合物

[0059] (5)



以及 (6)



[0060] 其中具有式(5)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10重量%,并且具有式(6)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10重量%。

[0061] 在一个实施方案中,具有式(5)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15重量%,并且具有式(6)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15重量%。

[0062] 在一个实施方案中,具有式(5)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15重量%,优选地至少20重量%,并且具有式(6)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20重量%,优选地至少25重量%。

[0063] 在一个实施方案中,该组合物还包含具有式(7)的化合物,优选地其中具有式(7)的化合物占组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少2重量%或3重量%,和/或还包含具有式(8)的化合物,优选地其中具有式(8)的化合物占组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少2重量%或3重量%。

[0064] 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。

[0065] 本发明的组合物可为营养组合物的形式。

[0066] 本发明的组合物可为婴儿配方食品或较大婴儿配方食品的形式。

[0067] 本发明的组合物可为膳食补充剂的形式。

[0068] 根据本发明的另一方面,提供了本文所定义的组合物用于提供具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)或丁酸来源的用途。

[0069] 根据本发明的另一方面,提供了向个体提供具有改善的感官特性的丁酸来源的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的本文所定义的组合物。

[0070] 根据本发明的另一方面,提供了用于改善或维持肠胃健康的本文所定义的组合物。

[0071] 根据本发明的另一方面,提供了改善或维持个体的肠胃健康的方法,该方法包括向个体施用有效量的本文所定义的组合物。

附图说明

[0072] 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。

[0073] 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

[0074] 甘油三酯

[0075] 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。

[0076] 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)。

[0077] 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。

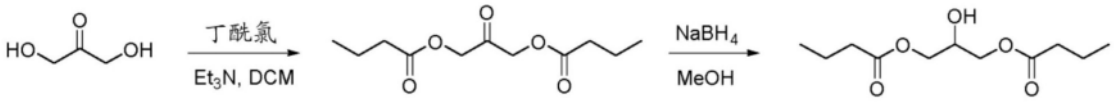
[0078] 优选用于本发明的长链脂肪酸是具有16至20个碳原子的脂肪酸。

[0079] 长链脂肪酸的示例包括油酸、棕榈酸、硬脂酸和亚油酸。

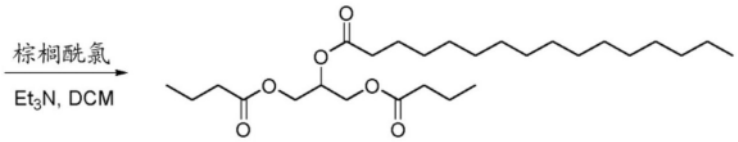
[0080] 本发明的甘油三酯可通过例如长链脂肪酸和丁酸与甘油的酯化来合成。

[0081] 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。油酸是母乳中存在的主要脂肪酸。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。

[0082] 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:



[0083]



[0084] 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。

[0085] 组合物

[0086] 本发明提供了包含本文提及的含丁酸酯部分的甘油三酯的组合物。该组合物可为例如营养组合物、膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品。

[0087] 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。

[0088] 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。

[0089] 根据本发明的组合物可为婴儿配方食品(例如,一段婴儿配方食品)、二段或较大婴儿配方食品、成长乳、婴孩食物、婴儿谷物组合物、强化剂(诸如人乳强化剂)或补充剂。

[0090] 本文所用的表述“婴儿配方食品”是指专用于供给出生后前几个月的婴儿营养,而且本身可满足这类人群的多种营养需求的食品(例如,符合欧盟委员会2006年12月22日颁发的针对婴儿配方食品和较大婴儿配方食品的第91/321/EEC 2006/141/EC号指令中第2(c)条的规定)。

[0091] 一般来讲,一段婴儿配方食品作为出生婴儿的母乳替代品。二段或较大婴儿配方食品从第6个月开始提供。婴儿配方食品构成了这类人逐渐多样化饮食中的主要液体元素。“成长乳”(或GUM)从一岁开始提供。它通常为适合幼儿的特定营养需要的含乳饮料。

[0092] 术语“强化剂”涉及适宜与母乳(人乳)或婴儿配方食品混合的液态或固态营养组合物。术语“母乳”应理解为母亲的乳汁或母亲的初乳,或者供乳者的乳汁或供乳者的初乳。

[0093] 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。

[0094] 在另一个具体实施方案中,本发明的营养组合物是强化剂。该强化剂可为母乳强化剂或配方食品强化剂,例如婴儿配方食品强化剂。因此,当婴儿或幼儿早产时,该强化剂是特别有利的实施方案。

[0095] 当该组合物是补充剂时,其可以单位剂型提供。

[0096] 本发明的营养组合物,尤其是婴儿配方食品,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)。

[0097] 根据本发明的营养组合物可含有蛋白质源。蛋白质的量可为1.6g/100kcal至3g/100kcal。在一些实施方案中,特别是当该组合物用于早产婴儿/幼儿时,蛋白质的量可介于2.4g/100kcal和4g/100kcal之间或高于3.6g/100kcal。在一些其他的实施方案中,蛋白质的量可低于2.0g/100kcal,例如介于1.8g/100kcal至2g/100kcal之间,或者量低于1.8g/100kcal。

[0098] 可使用基于例如乳清、酪蛋白以及其混合物的蛋白质源,也可使用基于植物(例如,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。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。

[0099] 术语“水解的”是指在本发明的上下文中,蛋白质已被水解或分解成其组成氨基酸。

[0100] 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。

[0101] 在一个具体的实施方案中,组合物的蛋白质是水解的、完全水解的或部分水解的。蛋白质的水解程度(DH)可介于2和20之间、介于8和40之间、或介于20和60之间、或介于20和80之间,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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 根据本发明的营养组合物可包含碳水化合物源。这在本发明的营养组合物为婴儿配方食品的情况下是特别优选的。在这种情况下,可使用通常存在于婴儿配方食品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,但是婴儿配方食品的优选的碳水化合物源之一是乳糖。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。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、TGFbeta、slgA、谷氨酰胺、核苷酸、核苷等。

[0105] 本发明的组合物还可包含至少一种非消化性的低聚糖(例如益生元)。其量通常介于组合物的0.3重量%和10重量%之间。

[0106] 益生元通常是非消化性的,在这个意义上来讲,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BENEO-Orafti公司以商标Orafti®低聚果糖(以前为Raftilose®)出售的产品中,或在由BENEO-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“Prebio1”注册的。本发明的营养组合物还可包含至少一种乳低聚糖,其可以是BMO(牛乳低聚糖)和/或HMO(人乳低聚糖)。本发明的组合物还可包含至少一种益生菌(或益生菌菌株),例如益生细菌菌株。

[0107] 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(Lactobacillusspp.)、链球菌属菌种(Streptococcusspp.)、肠球菌属菌种(Enterococcusspp.)、双歧杆菌属菌种(Bifidobacteriumspp.)和酵母属菌种(Saccharomycesspp.)。

[0108] 在一些具体实施方案中,益生菌为益生细菌菌株。在一些具体实施方案中,其为双歧杆菌和/或乳酸杆菌。

[0109] 以干重计,根据本发明的营养组合物可包含每g组合物10e3至10e12cfu的益生菌菌株,更优选地介于10e7和10e12 cfu之间(诸如,介于10e8和10e10 cfu之间)的益生菌菌株。

[0110] 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)。

[0111] 在一个实施方案中,根据本发明的营养组合物可为乳制品。乳制品是包含乳基产品的产品。乳制品通常由浓缩乳蛋白和脂肪源的合适混合物制得。乳制品可被酸化。乳制品包括即饮型含乳饮料、浓缩乳、炼乳、甜炼乳、奶粉、酸奶、新鲜奶酪、奶酪、冰淇淋,以及乳制品涂抹酱,诸如可涂抹的新鲜奶酪、白软干酪、夸克干酪、法式奶油、凝结的奶油和奶油奶酪。奶粉可例如通过喷雾干燥或通过冷冻干燥来制造。

[0112] 根据其脂肪含量,乳制品可由全脂乳或全脂奶、半脱脂乳、脱脂乳或低脂乳制备。脱脂乳是包含小于0.1%乳脂肪的乳。半脱脂乳是包含介于1.5%和2.5%之间的乳脂肪的乳。通常,全脂乳是含有3%至4%脂肪的乳。脱脂乳、半脱脂乳和全脂乳的确切脂肪含量主要取决于当地食品法规。

[0113] 乳制品通常由牛乳制成。乳制品还可由水牛乳、牦牛乳、山羊乳、母羊乳、母马乳、驴乳、骆驼乳、驯鹿乳、驼鹿乳或它们的组合制成。

[0114] 酸化的乳制品可通过用合适的微生物发酵而获得。发酵为乳制品提供风味和酸度。其还可影响乳制品的质地。此外,根据微生物将乳发酵成可食用发酵乳制品的能力来选择用于发酵的微生物。通常,所述微生物因其有益特性而为人所知。所述微生物包括乳酸菌和酵母。这些微生物中的一些可被认为是益生菌。乳酸菌的示例包括德氏乳杆菌保加利亚亚种(Lactobacillus delbrueckii subsp.bulgaricus)和嗜热链球菌(Streptococcus thermophilus),两者均涉及酸奶的产生,或者属于乳杆菌属、链球菌属、乳球菌(Lactococcus)属、明串珠菌(Leuconostoc)属、双歧杆菌属、片球菌(Pediococcus)属或它们的任何混合物的其他乳酸菌。

[0115] 发酵乳制品(也称为培养乳制品或培养乳品或培养乳)的另一个示例是用乳酸乳球菌(Lactococcus lactis)(乳酸乳球菌乳酸亚种(Lactococcus lactis subsp.lactis)、乳酸乳球菌乳脂亚种(Lactococcus lactis subsp.cremoris)、乳酸乳球菌乳酸亚种丁二酮变种(Lactococcus lactis subsp.lactis biovar.diacetylactis))和/或肠膜明串珠菌乳脂亚种(Leuconostoc mesenteroides subsp.cremoris)发酵的培养酪乳。

[0116] 微生物可以是活的或灭活的。

[0117] 乳制品类似物是以与上述乳制品类似的方式制备的产品,但是使用(全部或部分)非乳源的蛋白质和/或(全部或部分)非乳品源的可食用脂肪。合适的蛋白质源包括植物蛋白如大豆、马铃薯和豌豆。合适的脂肪来源包括来自植物或海洋来源的油和脂肪。脂肪和油用作可互换的术语。上文提及的类似制备旨在包括用于产品的方法,其中省略了传统的乳清分离步骤,因为产品的乳制品类似物的配制允许跳过该步骤。

[0118] 根据本发明的营养组合物可以任何合适的方式制备。

[0119] 例如,可通过将蛋白质源、碳水化合物源和脂肪源以适当的比例共混在一起来制备配方食品诸如婴儿配方食品。如果使用,则乳化剂可在此时加入。可在此时添加维生素和矿物质,但其通常在稍后添加以避免热降解。在共混之前,可先将任何亲脂性维生素、乳化剂等溶解于脂肪源中。然后可混入水(优选经受反渗透的水),以形成液体混合物。水温适宜地在约50℃至约80℃的范围内以有助于分散成分。可使用可商购获得的液化剂来形成液体混合物。

[0120] 尤其是如果最终产物是液体形式,则可在此阶段加入任何低聚糖。如果最终产物为粉末,可根据需要同样在此阶段添加这些成分。

[0121] 然后,例如以两个阶段对液体混合物进行均质化。

[0122] 在一个实施方案中,将本发明的营养组合物作为母乳的补充组合物给予婴儿或幼儿。

[0123] 本发明的组合物可为,例如,固体(例如粉末)、液体或凝胶形式。

[0124] 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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 用于治疗用途的可接受载体或稀释剂在制药领域是众所周知的,并且描述于例如Remington的Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro编辑,1985年)。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 肠胃健康

[0132] 本文所定义的化合物是丁酸盐(酯)/丁酸的来源,因此可用于改善或维持肠胃(GI)健康。

[0133] 在一个实施方案中,本文所定义的化合物和组合物可用于治疗炎性肠病,例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

[0134] 丁酸盐(酯)对GI健康的多重有益效果被详细记载。在肠水平上,丁酸盐(酯)对经上皮的流体运输、粘膜炎症和氧化状态起到调节作用,增强上皮屏障,并调节内脏敏感性和肠运动性。

[0135] 包括丁酸在内的脂肪酸是结肠粘膜细胞的主要能量来源(Roedriger,Gut.,1980

年,第21卷,第793-798页),并且对结肠的远端区域中的结肠细胞最重要。在实验动物中已观察到丁酸对小肠粘膜的强营养作用(Guilloteau等人,2J Anim Feed Sci.,2004年,第13卷,增刊1,第393-396页)。肠丁酸浓度的降低导致结肠粘膜萎缩,这通常可用结肠细胞对底物的利用率降低来解释。另一方面,将丁酸盐(酯)施用到结肠腔中会导致体重增加、DNA合成增加和肠隐窝深度增加(Kripke等人,J Parenter Enter Nutr.,1989年,第13卷,第109-116页)。

[0136] 通过不溶性膳食纤维的发酵或在肛门施用丁酸盐(酯)之后获得的高浓度丁酸可通过调节凋亡级联的关键蛋白的转录、表达和活化来抑制结肠癌发生的早期和晚期(Avivi-Green等人,J Nutr.,2002年,第132卷第7期,第1812-1818页)。

[0137] Chapman等人(Gut,1994年,第35卷第1期,第73-76页)显示发炎的结肠粘膜捕获比谷氨酰胺或葡萄糖多得多的丁酸盐(酯)。实验已表明,丁酸盐(酯)灌注导致炎症显著减轻,并且导致大鼠结肠壁溃疡程度降低(Andoh等人,J Parenter Enter Nutr.,1999年,第23卷第5期,第70-73页)。

[0138] 已通过对患有溃疡性结肠炎的患者进行临床观察证实了丁酸盐(酯)灌肠剂的有效性(Han等人,Gastroenterol Clin North Am.,1999年,第28卷,第423-443页;Scheppach等人,Gastroenterol增刊,1997年,第222卷,第53-57页)。

[0139] 丁酸盐(酯)的直接抗炎活性可能与抑制KappaB核因子(NFKB)的迁移及其与DNA的结合有关,并且出于同样的原因,也可以抑制对促炎性细胞因子的转录和产生(Segain等人,Gut.,2000年,第47卷,第397-403页)。

[0140] 因此,本发明中使用的甘油三酯化合物为丁酸盐(酯)的来源,可在维持肠内稳态和GI健康中发挥重要作用。

[0141] 施用

[0142] 优选地,本文所述的化合物和组合物经肠施用。

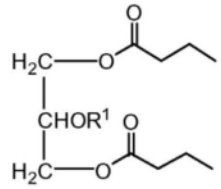
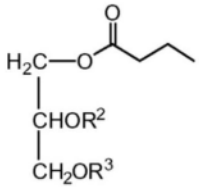
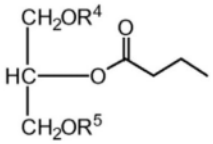
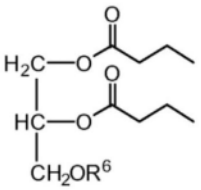
[0143] 经肠施用可以是例如口服或胃给药。

[0144] 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。

[0145] 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。

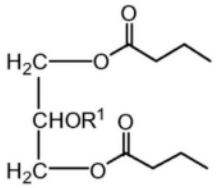
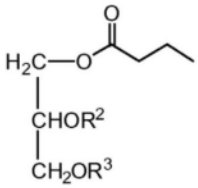
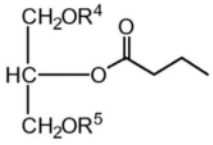
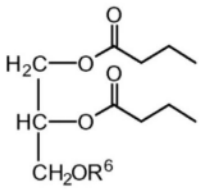
[0146] 本发明提供了如下实施方案:

[0147] 1.具有下式的化合物或它们的组合用于提供具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)来源的用途,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

[0148] (1) , (2) , (3)  或 (4) 。

[0149] 2.根据实施方案1所述的用途,其中所述化合物或它们的组合存在于营养组合物中,优选地膳食补充剂、婴儿配方食品或较大婴儿配方食品。

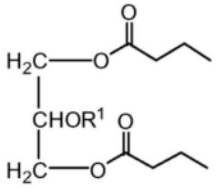
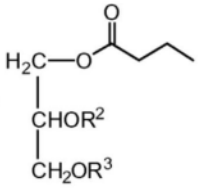
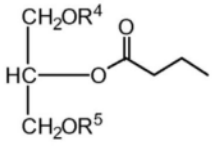
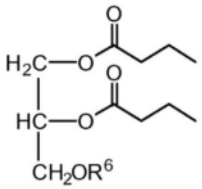
[0150] 3.用于提供丁酸盐(酯)来源的膳食补充剂,所述膳食补充剂包含具有下式的化合物或它们的组合,

[0151] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0152] 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。

[0153] 4.根据实施方案3所述的膳食补充剂,所述膳食补充剂为胶囊、片剂、小袋或粉末的形式。

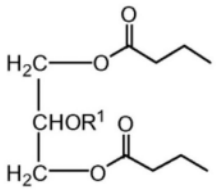
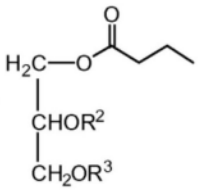
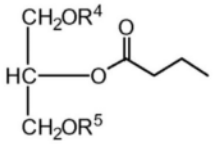
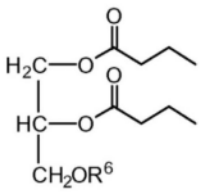
[0154] 5.婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,其包含具有下式的化合物或它们的组合,

[0155] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0156] 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。

[0157] 6.根据实施方案5所述的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,其用于提供丁酸盐(酯)来源。

[0158] 7.具有下式的化合物

[0159] (1)  , (2)  , (3)  或 (4)  ,

[0160] 或它们的组合,其用于改善或维持肠胃(GI)健康,

[0161] 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。

[0162] 8.根据实施方案1或2所述的用途,其中使用具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合,优选地其中所述组合存在于包含具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合物中,所述具有式(1)的化合物的量为所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%,所述具有式(2)的化合物的量为所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%。

[0163] 9.根据实施方案1或2所述的用途,其中使用具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合,并且其中所述组合存在于包含具有式(1)的化合物和具有式(2)的化合物的组合物中,所述具有式(1)的化合物的量为所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量%,所述具有式(2)的化合物的量为所述组合物中总的含丁酸酯部分的甘油三酯的至少10重量%。

[0164] 10.根据实施方案1、2、8或9所述的用途,其中使用具有式(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。

[0165] 11.根据实施方案1、2或8至10所述的用途,根据实施方案3、4或8至10所述的膳食补充剂,根据实施方案5、6或8至10所述的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,或者根据实施方案7或8至10用于所述用途的化合物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和/或R^6为不饱和脂肪酸,优选为单不饱和脂肪酸。

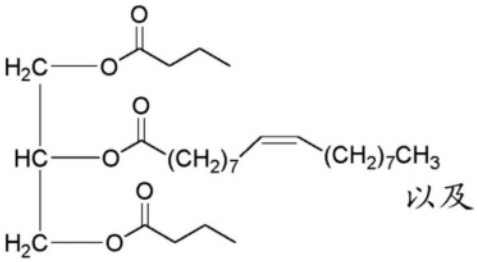
[0166] 12.根据实施方案1、2或8至10所述的用途,根据实施方案3、4或8至10所述的膳食

补充剂,根据实施方案5、6或8至10所述的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,或者根据实施方案7或8至10用于所述用途的化合物,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。

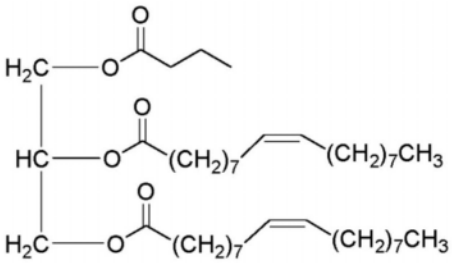
[0167] 13.根据实施方案1、2或8至10所述的用途,根据实施方案3、4或8至10所述的膳食补充剂,根据实施方案5、6或8至10所述的婴儿配方食品或较大婴儿配方食品,或者根据实施方案7或8至10用于所述用途的化合物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6中的每一者为油酸。

[0168] 14.组合物,其包含具有下式的化合物

[0169] (5)



以及 (6)

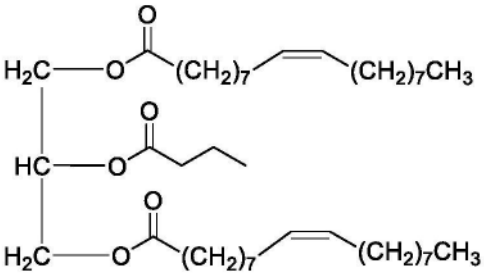


[0170] 其中所述具有式(5)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%,并且其中所述具有式(6)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少10重量%。

[0171] 15.根据实施方案14所述的组合物,其中所述具有式(5)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少15重量%,并且其中所述具有式(6)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少20重量%。

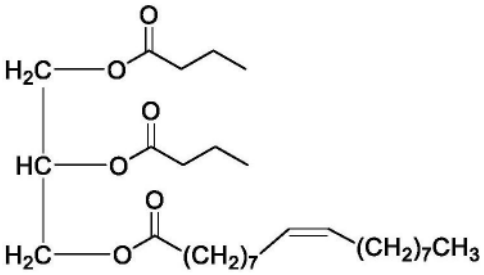
[0172] 16.根据实施方案14或15所述的组合物,其还包含具有下式的化合物

[0173] (7)



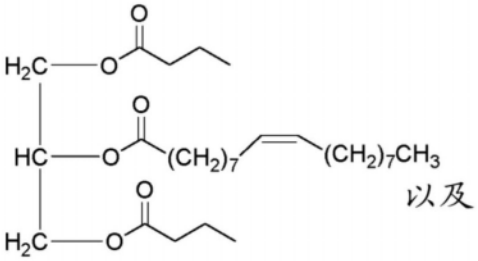
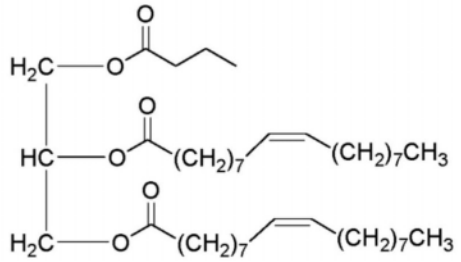
[0174] 优选地,其中所述具有式(7)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少2重量%,和/或还包含具有下式的化合物

[0175] (8)



[0176] 优选地,其中所述具有式(8)的化合物占所述组合物中总甘油三酯的至少2重量%。

[0177] 17.组合物,其包含具有下式的化合物

[0178] (5)  以及 (6) 

[0179] 其中所述具有式(5)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10重量%,并且其中所述具有式(6)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10重量%。

[0180] 18.根据实施方案17所述的组合物,其中所述具有式(5)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15重量%,优选地至少20重量%,并且其中所述具有式(6)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20重量%,优选地至少25重量%。

[0181] 19.根据实施方案17或18所述的组合物,其还包含所述具有式(7)的化合物,优选地其中所述具有式(7)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2重量%,和/或还包含所述具有式(8)的化合物,优选地其中所述具有式(8)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2重量%。

[0182] 20.根据实施方案14至19中任一项所述的组合物,其还包含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。

[0183] 21.根据实施方案17至20中任一项所述的组合物,其中所述组合物为营养组合物。

[0184] 22.根据实施方案14至20中任一项所述的组合物,其中所述组合物为婴儿配方食品、较大婴儿配方食品或膳食补充剂。

[0185] 23.根据实施方案14至22中任一项所述的组合物用于提供具有改善的感官特性的丁酸盐(酯)来源的用途。

[0186] 24.根据实施方案14至22中任一项所述的用于改善或维持肠胃健康的组合物。

[0187] 实施例

[0188] 实施例1—含丁酸酯部分的甘油三酯的制备

[0189] 通过在催化剂诸如甲酸钠的存在下,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具有丁酸酯部分的甘油三酯的组合物。与高油酸葵花油相比,使用摩尔过量的甘油三丁酸酯。

[0190] 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℃加热3小时。一旦反应完成,用水洗涤产物并在真空下干燥(25

毫巴,60℃,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℃,0.001-0.003毫巴)和/或通过注入蒸汽水的除臭(160℃,2毫巴,2小时)进行纯化。

[0191] 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。

[0192] 甘油三酯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。

[0193] 表1:甘油三酯区域异构体分布[g/100g]

[0194] 甘油三酯区域异构体[g/100g]

[0195] 组合物

[0196]

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
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
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

[0197] 在组合物样品中,两种最丰富的甘油三酯为4:0-18:1-4:0和18:1-18:1-4:0,它们合起来约为40g/100g至50g/100g。

[0198] 实施例2—含丁酸酯部分的甘油三酯的气味特性

[0199] 将包含具有丁酸酯部分的甘油三酯(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。

[0200] 样品制备

[0201] 制备包含具有丁酸酯部分的甘油三酯(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℃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。

[0202] 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。

[0203] 方法

[0204] 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。

[0205] 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)。

[0206] 结果

[0207] 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。

[0208] 表2

[0209]

响应的数量	正确响应的数量	显著性
11	9	$p<0.0001$***

[0210] 使用由Fizz软件(Biosystemes,France)执行的二项式检验来计算P值。

[0211] 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。

[0212] 实施例3—含丁酸酯部分的甘油三酯的味道特性

[0213] 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。

[0214] 样品制备:

[0215] 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盐(酯)以递送600mg丁酸盐(酯),并且将婴儿配方食品添加至每种溶液,最终体积达50mL。

[0216] 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。

[0217] 方法

[0218] 一组小组成员进行重复的盲法品尝。

[0219] 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。

[0220] 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。

[0221] 结果

[0222] 小组成员将溶液A的苦味评级为4.33±1.52,平均值±SD。

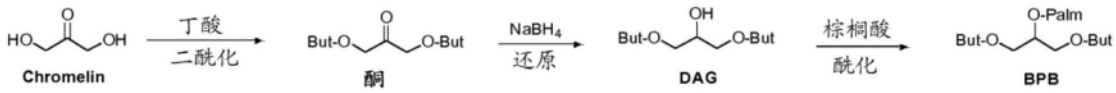
[0223] 小组成员将溶液B的苦味评级为8.33±1.52,平均值±SD。

[0224] 这些数据表明,与甘油三丁酸酯相比,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。

[0225] 实施例4—1,3-二丁酰基-2-棕榈酰基甘油的味道特性

[0226] 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:

[0227] 

[0228] 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。

[0229] 实施例5—含丁酸酯部分的甘油三酯的消化

[0230] 5.1材料

[0231] 牛磺胆酸钠、氯化钠、盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾、马来酸、三(羟甲基)氨基甲烷、胃蛋白酶(猪,800-111 2500U/mg,P7000,实际使用的活性为674U/mg和561U/mg)、胰酶(猪,USP x 8,P7585)和胆汁提取物猪(总胆汁盐含量=49重量%;具有10%-15%甘氨脱氧胆酸、3%-9%牛磺脱氧胆酸、0.5%-7%脱氧胆酸;磷脂5%,B8631)按原样使用并且购自美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich(St Louis,MO,USA))。兔胃提取物(RGE 70≥70U/mL RGL并且≥280U/mL胃蛋白酶)购自法国马赛(Marseille,France)的Lipolytech。本研究中使用的所有水均为纯Milli Q品质。甘油三丁酸酯(食品级)得自西格玛公司(Sigma),高油酸葵花油得自Florin。酯交换的甘油三酯经由与作为催化剂的甲酸钠(得自赢创公司(Evonik))的化学酯交换获得。

[0232] 5.2乳液制备

[0233] 通过于40℃将Tween 80混合到油相中,然后使用磁力搅拌器与水相混合,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。然后使用配备有5mm直径棒状探针的Hielscher UP 400S超声波探针匀化器,通过以100%的循环施加100%的振幅2分钟来产生乳液,同时使用冰水冷却样品。

[0234] 5.3粒度测定

[0235] 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Mastersizer 3000,通过激光散射测量每种脂质乳液的液滴尺寸。两种激光器的激光器规格为4mW 632.8nm和10mW 470nm。为了避免多重散射效应,将样品稀释至大约0.002重量%。然后通过光散射(米氏)理论与测得的粒度分布之间的最佳拟合获得关于乳液粒度的信息。油相使用1.456的折射率和0.01的吸附值。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/nidi3)。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。

[0236] 5.4统计分析

[0237] 使用软件Igor Pro并使用具有不等方差的双侧t检验进行统计分析。

[0238] 5.5体外消化

[0239] 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。

[0240] 肠消化步骤在pH stat中进行,其中通过添加NaOH(0.05M)将pH保持恒定在6.8。将胆汁盐混合物(用tris缓冲液、5mM tris、150mM NaCl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±0.5℃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(5mM tris,150mM NaCl,pH 6.8)。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:

[0241] $TA = V_{NaOH} \times 0:05 \times 1000$

[0242] 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。

[0243] 5.6结果

[0244] 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。

[0245] 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(HOSFO,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±59μmol.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±2.3μmol.min^{-1}显著低于($p<0.0001$)短链甘油三酯。C4-C18:1表现出153±47μmol.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。

[0246] 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±59μmol.min^{-1}相比,在SGF-SIF消化期间的初始脂解速率44.1±8.8μmol.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±20μmol几乎是仅SIF消化后释放的酸量958±12.5μmol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。

[0247] 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±20μmol.min^{-1},与单独的SIF(124±20μmol.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±7.6μmol)。相比之下,C4-C18:1酯交换的甘油三酯表现出6.1%(45±7.6μmol)的降低。

[0248] 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pH11.5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±0.9%和101±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±2%的消化,表明每个分子释放两个脂肪酸用于完全消化。

[0249] 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)。

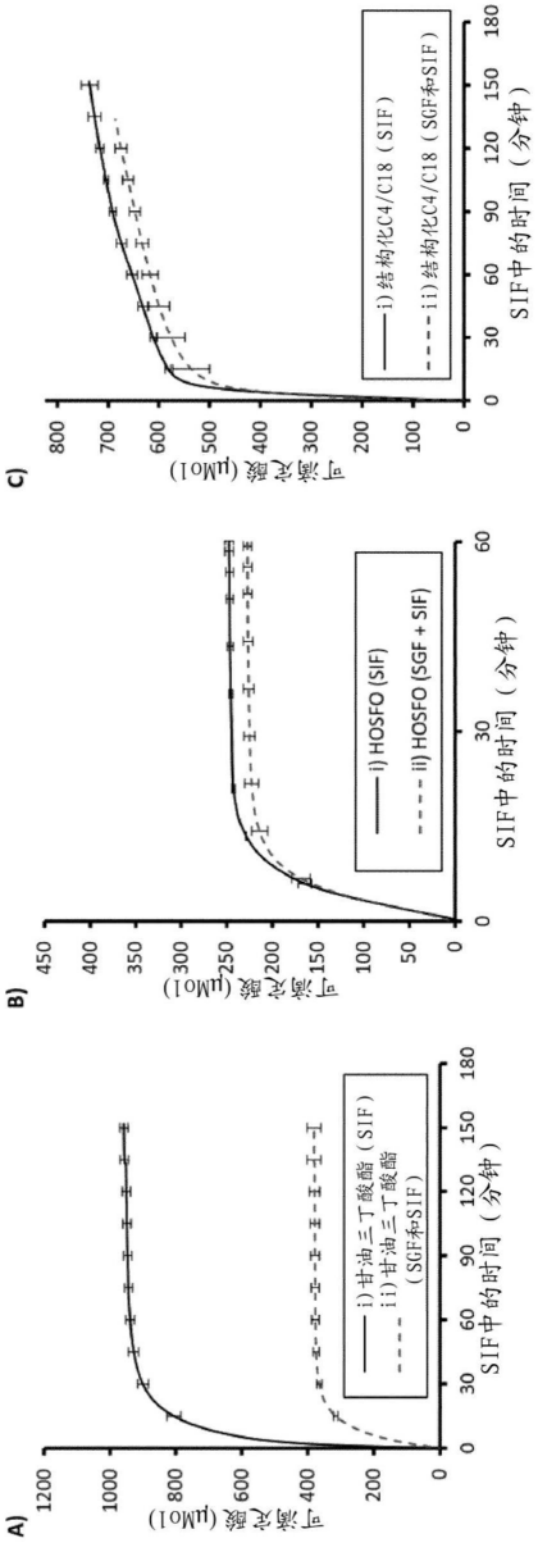

A)
可溶癸酸 (μMol)
SIF中的时间（分钟）
i) 甘油三丁酸酯（SIF）
ii) 甘油三丁酸酯（SGF和SIF）
B)
可溶癸酸 (μMol)
SIF中的时间（分钟）
i) HOSFO (SIF)
ii) HOSFO (SGF + SIF)
C)
可溶癸酸 (μMol)
SIF中的时间（分钟）
i) 结构化C4/C18（SIF）
ii) 结构化C4/C18（SGF和SIF）

图1

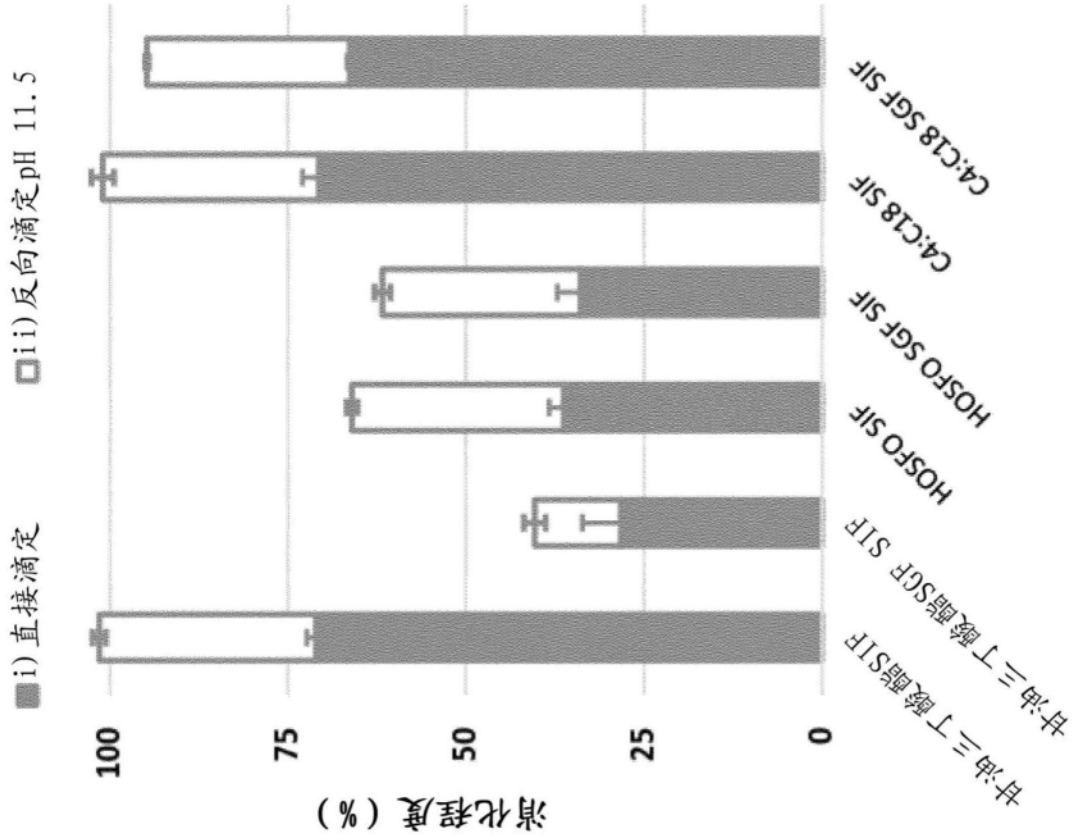

i) 直接滴定
ii) 反向滴定pH 11.5
消化程度（%）
100
75
50
25
0
牛油三丁酸酯SLF
牛油三丁酸酯SGF SLF
HOSFO SLF
HOSFO SGF SLF
C4:C18 SLF
C4:C18 SGF SLF

图2