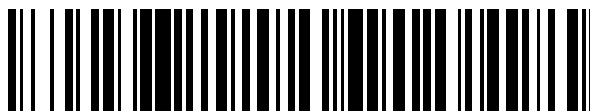


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 591**

51 Int. Cl.:

A23D 9/00 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

C11C 3/08 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008** **E 08808110 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013** **EP 2207429**

54 Título: **Composiciones de lípidos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y la promoción del desarrollo y la maduración intestinales**

30 Prioridad:

09.10.2007 US 960664 P

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

24.10.2013

73 Titular/es:

ENZYMOTEC LTD. (100.0%)
Sagi 2000 Industrial Park
36584 Kfar Baruch, IL

72 Inventor/es:

BAR YOSEF, FABIANA;
BEN DROR, GAI;
COHEN, TZAFRA y
LIFSHITZ, Yael

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 591 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de lípidos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y la promoción del desarrollo y la maduración intestinales.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al sector de enfermedades y trastornos gastrointestinales y al desarrollo y la maduración intestinales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La nutrición de neonatos adecuada es esencial para un crecimiento apropiado y para evitar complicaciones asociadas con deficiencias nutricionales. Los requerimientos nutricionales de neonatos varían con el estado metabólico, el grado de prematuridad y enfermedades que afectan a los sistemas digestivos, respiratorio y cardiaco.

Los bebés pueden padecer trastornos del sistema digestivo graves que pueden variar desde molestias por la luz hasta enfermedades graves mortales.

- 15 La incidencia creciente de nacimientos prematuros, junto con la mejora de la supervivencia como consecuencia de la rápida evolución de las tecnologías, tiene como consecuencia un aumento de la necesidad de desarrollar modalidades de tratamiento innovadoras y rentables para bebés prematuros durante el periodo neonatal y en su vida posterior. Los bebés prematuros no logran la madurez intestinal que normalmente aumenta durante el tercer trimestre de la gestación y nacen a menudo con un sistema digestivo inmaduro, y con enfermedades y trastornos digestivos.

- 20 El documento US2003/0072865 describe una leche artificial para bebés que comprende un componente lipídico en el que los restos de ácido palmítico constituyen más del 10 % del total de restos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos, lo que tiene como consecuencia una reducción del estreñimiento, las molestias abdominales y los problemas digestivos.

- 25 El documento WO 2006/114791 A describe una composición con una base de grasa preparada enzimáticamente que comprende una mezcla de triglicéridos derivados de vegetales, caracterizada porque al menos el 60 %, preferentemente al menos el 75 %, más preferentemente al menos el 85 % de los ácidos grasos saturados en la posición sn-2 del esqueleto de la glicerina son restos de ácido palmítico.

El betapol, una leche artificial para bebés rica en grasas en la posición central C16:0 reduce el riesgo de estreñimiento o incluso, en casos extremos, la obstrucción del intestino ("Betapol. A breakthrough in infant formula fats", World of Ingredients, C&S Publishers, vol. 3, 1 de enero 1996, página 41/42, I).

- 30 El documento EP 0 965 578 A enseña que está predicho que la estructura de triglicéridos en leche materna humana es tal que existe una alta proporción de triglicéridos a los que está unido ácido palmítico (16:0) en la posición 2 del triglicérido, y una alta proporción de triglicéridos a los que están unidos ácidos grasos muy insaturados o ácidos grasos de cadena media en las posiciones 1 y 3.

- 35 Las fases posnatales que conducen a la maduración de las células epiteliales intestinales tienen lugar en los primeros periodos de vida del animal: la morfogénesis y la citodiferenciación preparan el epitelio para la digestión y la absorción de calostros y componentes de la leche; el espesamiento de la mucosa tiene lugar debido al crecimiento de vellosidades y criptas.

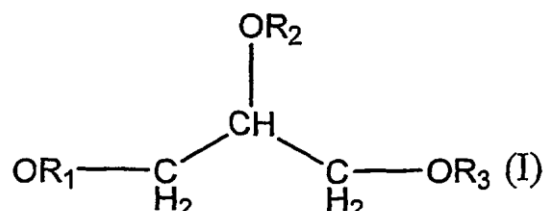
- 40 La estructura y la función del epitelio del tubo digestivo en recién nacidos cambian abruptamente después del destete para adaptarse a un cambio en la alimentación, de leche a comida sólida. Aunque la maduración intestinal en recién nacidos se ha sometido a estudios intensivos, los factores que desencadenan los cambios bioquímicos y morfológicos principales durante la maduración se entienden aún de forma deficiente. Los recién nacidos tienen un revestimiento celular muy inmaduro en los intestinos. Las uniones entre enterocitos no son estrechas y el borde cuticular y las capas de la mucosa no están totalmente desarrollados. Debido a esta barrera de la mucosa menos hermética, el bebé corre un gran riesgo de contraer infecciones y de desarrollar alergias. Por lo tanto, la maduración y la diferenciación intestinal de la barrera del intestino es deseable para proteger contra agresiones medioambientales.

- 45 Durante la vida, las células epiteliales intestinales tienen que cumplir papeles diferentes, incluidos las funciones clásicas digestiva y de absorción, el mantenimiento de una barrera contra antígenos nocivos y bacterias y la secreción de agua y electrolitos para mantener una viscosidad apropiada del contenido luminal y eliminar componentes nocivos.

El desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinales son de gran importancia en el transcurso de la vida del sujeto.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de lípidos que comprende al menos un triglicérido de la fórmula I siguiente:



en la que R₁, R₂ y R₃ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente de H o un grupo acilo, en los que dicho grupo acilo se selecciona de un grupo constituido por restos de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y siendo el contenido total de restos de ácido palmítico de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 55 % de los restos de ácidos grasos totales en la composición, para usar en la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos gastrointestinales, y para usar en la promoción del desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinal.

DIBUJOS DE LA INVENCION

Con el fin de entender la invención y ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, se describirán ahora realizaciones, solo a modo de ejemplo no limitante, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra el efecto del tratamiento alimenticio sobre el peso de la mucosa de ratas después de 2 semanas de alimentación. Los valores son medias $\pm$ SEM. Se compararon la Dieta A (que contiene aceites enriquecidos con un alto contenido de ácido palmítico en la posición sn-2), la Dieta B (que contiene una mezcla de aceites vegetales estándar con un alto contenido de ácido palmítico) y la Dieta C (que contiene aceites con un bajo contenido de ácido palmítico).

$\$p < 0,05$ de Dieta A o de Dieta B frente a Dieta C

$\dagger p < 0,05$ de Dieta A frente a Dieta B

La Figura 2 muestra el efecto del tratamiento alimenticio sobre la apariencia microscópica del intestino de ratas después de 2 semanas de alimentación. Los valores son medias $\pm$ SEM. Se compararon la Dieta A (que contiene aceites enriquecidos con un alto contenido de ácido palmítico en la posición sn-2), la Dieta B (que contiene una mezcla de aceites vegetales estándar con un alto contenido de ácido palmítico) y la Dieta C (que contiene aceites con un bajo contenido de ácido palmítico).

$\$p < 0,05$ de Dieta A o de Dieta B frente a Dieta C

$\dagger p < 0,05$ de Dieta A frente a Dieta B

La Figura 3 muestra el efecto del tratamiento alimenticio sobre la proliferación de enterocitos en ratas después de 2 semanas de alimentación. La incorporación de 5-BrdU a las células proliferantes de la cripta del íleon y el yeyuno se detectó con un anticuerpo de cabra anti-BrdU. El número de células etiquetadas en 10 criptas longitudinales bien orientadas por sección de cada rata se determinó usando el microscopio de luz. Los valores son medias $\pm$ SEM. Se compararon la Dieta A (que contiene aceites enriquecidos con un alto contenido de ácido palmítico en la posición sn-2), la Dieta B (que contiene una mezcla de aceites vegetales estándar con un alto contenido de ácido palmítico) y la Dieta C (que contiene aceites con un bajo contenido de ácido palmítico).

$\$p < 0,05$ de Dieta A o de Dieta B frente a Dieta C

$\dagger p < 0,05$ de Dieta A frente a Dieta B

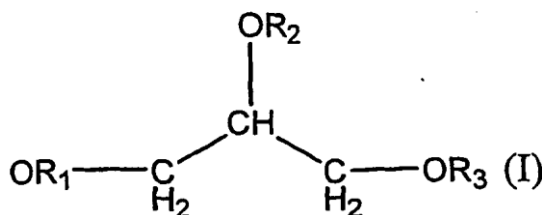
Figura 4: Se evaluaron la confluencia y la diferenciación de la monocapa de células Caco-2 después de la incubación con la Mezcla de grasas 7 (aceite enriquecido con un alto contenido de ácido palmítico en la posición sn-2) en comparación con LPO (aceite con un bajo contenido de ácido palmítico) mediante mediciones de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER).

(A) mediciones de los valores de TEER de células incubadas durante 7 y 9 días con una concentración 10 μ M de diferentes aceites o aceite de control.

(B) La variación (delta) en valores TEER entre el día 7 y el día 9 representa el aumento adicional en la confluencia y la diferenciación de las células Caco-2.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de lípidos que comprende al menos un triglicérido de la fórmula I siguiente:



en la que R_1 , R_2 y R_3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente de H o un grupo acilo, en los que dicho grupo acilo se selecciona de un grupo constituido por restos de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y siendo el contenido total de restos de ácido palmítico de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 55 % de los restos de ácidos grasos totales en la composición, para usar en la prevención y el tratamiento de síndrome del intestino corto, enfermedades inflamatorias del intestino y enterocolitis necrosante, y para usar en la promoción del desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinal.

La composición de lípidos de la invención comprende típicamente una mezcla de dichos triglicéridos de fórmula I. Dicha mezcla comprende dos o más triglicéridos de fórmula I.

Las composiciones de la presente invención se pretenden para usar en el tratamiento o la prevención de síndrome del intestino corto, enfermedades inflamatorias del intestino y enterocolitis necrosante y para usar en la promoción del desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinal.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, debería entenderse que abarca cualquier mamífero, incluidos, pero sin limitación, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros) y animales de granja (por ejemplo, vacas, cabras, ovejas). Dicho sujeto puede estar en cualquier estado de desarrollo o maduración de su ciclo vital. El sujeto puede ser, pero sin limitación, un recién nacido, un bebé prematuro y un bebé nacido a término, un niño pequeño, un niño mayor, un adolescente, un adulto o un sujeto anciano.

Un bebé, tal como se usa en el presente documento, puede ser cualquier bebé, tal como, pero sin limitación, un recién nacido, un bebé prematuro y un bebé nacido a término, bebés prematuros pequeños, que son susceptibles de tener un sistema digestivo inmaduro, bebés con un peso de nacimiento muy bajo (VLBW) o un peso de nacimiento extremadamente bajo (ELBW), particularmente aquellos con riesgo aumentado de padecer enterocolitis necrosante y otros.

Una composición, tal como se usa en el presente documento, puede ser, pero sin limitación, una composición nutricional (tal como una leche artificial para bebés), una composición nutracéutica (tal como un suplemento alimenticio), un alimento funcional, un alimento médico o una composición farmacéutica.

En una realización, una composición de lípidos de la invención se prepara a partir de una fuente natural, sintética o semisintética. En otra realización específica, dicha fuente natural es cualquier fuente vegetal, animal o de microorganismos. En otra realización más, la producción de dicha composición de lípidos implica una catálisis enzimática.

Una composición nutricional, tal como se usa en el presente documento, puede ser cualquier composición nutricional incluidas, pero sin limitación, sucedáneo de grasa de leche humana, leche artificial para bebés, producto lácteo, helado, galleta, producto de soja, productos de panadería, de pastelería y pan, salsa, sopa, alimentos preparados, alimentos congelados, condimento, golosina, aceites y grasas, margarina, comida para untar, rellenos, cereal, producto instantáneo, alimentos para bebés, alimentos para niños pequeños, barritas, aperitivos, dulces y productos de chocolate.

Un alimento funcional, tal como se usa en el presente documento, puede ser cualquier alimento funcional incluidos, pero sin limitación, producto lácteo, helado, galleta, producto de soja, productos de panadería, de pastelería y pan, salsa, sopa, alimentos preparados, alimentos congelados, condimento, golosina, aceites y grasas, margarina,

comida para untar, rellenos, cereal, producto instantáneo, bebidas y batidos, alimentos para bebés, barritas, aperitivos, dulces y productos de chocolate.

5 Una composición nutracéutica, tal como se usa en el presente documento, puede ser cualquier producto nutracéutico que puede ser cualquier sustancia que pueda considerarse un alimento o parte de un alimento y proporcione beneficios médicos o a la salud, incluidos la prevención y el tratamiento de enfermedades. Dichas composiciones nutracéuticas incluyen, pero sin limitación, un aditivo alimentario, un suplemento alimentario, un suplemento dietético, generalmente alimentos transgénicos tales como, por ejemplo, hortalizas, productos de herboristería y alimentos procesados tales como cereales, sopas y bebidas y alimentos funcionales estimulantes, alimentos médicos y alicamentos.

10 En una realización de la invención, las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están en una forma de administración farmacéutica.

Las vías adecuadas de administración para las composiciones de la presente invención son la administración por vía oral, bucal y sublingual o la administración mediante un tubo de alimentación. En una realización específica, los compuestos se administran por vía oral.

15 La dosis exacta y la pauta de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico que se desea lograr (por ejemplo, tratamiento de enfermedad digestiva) y puede variar con la leche artificial particular, la vía de administración y la edad y del estado general del sujeto individual al que se va a administrar la composición.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas de la invención en mezcla con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los coadyuvantes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para los receptores de los mismos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende también al menos un agente farmacéuticamente activo.

25 Las composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar los ingredientes con cualquier coadyuvante. Los coadyuvantes, también denominados ingredientes accesorios, incluyen los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, aromas, antioxidantes y humectantes.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas, o como polvos o gránulos, o como una solución o una suspensión.

Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso.

35 La invención también proporciona un envase comercial para preparar una composición de la invención tal como una fuente de grasa comestible o artículo alimentario según la invención que comprende (a) una fuente de grasa que después de la administración por vía enteral a un sujeto previene o trata trastornos del sistema digestivo y/o promueve el desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinal; (b) opcionalmente, al menos una proteína, un carbohidrato, una vitamina, un mineral, un aminoácido, un nucleótido y un aditivo activo o no activo comestible fisiológicamente aceptable; (c) opcionalmente, al menos un vehículo o diluyente comestible fisiológicamente aceptable para transportar el constituyente o los constituyentes definido(s) en (a) y (b); (d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en (a), (b) y/o (c); y (e) instrucciones para su uso tales como, pero no limitadas a, términos de almacenamiento, instrucciones para la preparación de la fuente de grasa o artículo alimentario para su administración, diluciones requeridas, dosificaciones, frecuencia de administración y similares.

45 Un envase comercial según la invención puede contener también una fuente de grasa de la invención en una forma lista para su uso, junto con instrucciones para su uso. Las dosis se determinan generalmente según la edad, el peso, el sexo y el estado general del sujeto, según la buena práctica médica conocida por el médico responsable y otro personal médico.

50 Enfermedad o trastorno gastrointestinal, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca reflujo gastroesofágico (GER), enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enterocolitis necrosante (NEC), hiperbilirrubinemia, enfermedades inflamatorias del intestino (tales como, pero sin limitación, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome del intestino corto, secciones o incisiones intestinales, reanastomosis intestinal, úlcera, intervenciones quirúrgicas, por ejemplo para tratar adhesiones intestinales, y obstrucción intestinal.

55 El término "intestino", tal como se usa en el presente documento, debería entenderse que abarca un segmento del conducto digestivo que se extiende del estómago al ano. En seres humanos y otros mamíferos, el intestino consta

de dos segmentos, el intestino delgado (en seres humanos subdividido adicionalmente en duodeno, yeyuno e íleon) y el intestino grueso (en seres humanos subdividido adicionalmente en el ciego y el colon). Otros mamíferos pueden tener un intestino más complejo.

- 5 Promover el desarrollo intestinal, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca promover un proceso o parte de un proceso de mejora, aumento, crecimiento, ayuda o avance en la formación de un epitelio maduro especializado.

Promover la maduración intestinal, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca promover un proceso o parte de un proceso de mejora, aumento, crecimiento, ayuda o avance en el proceso de diferenciación de enterocitos y segmentos intestinales.

- 10 Tanto el desarrollo como la maduración del intestino (segmento) puede medirse mediante parámetros de la mucosa intestinal tales como, pero sin limitación, la circunferencia del intestino, el peso del intestino y el peso de la mucosa y mediante cambios histológicos tales como, pero sin limitación, altura de la vellosidad y profundidad de la cripta.

- 15 Promover la adaptación intestinal, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca cualquier cambio fisiológico mediante el que se aumenta, se reduce, se hace crecer, se ayuda o se hace avanzar la capacidad de absorción del intestino delgado, incluidos, pero sin limitación, el alargamiento de las vellosidades que se encuentran en el revestimiento, el aumento del diámetro del intestino delgado y la desaceleración en peristalsis o el movimiento del alimento a través del intestino delgado.

- 20 Promover la diferenciación intestinal, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca un proceso mediante el que una célula prediferenciada se transforma en un tipo de célula especializada. Por ejemplo, en el caso de diferenciación intestinal, las células madre pluripotentes, localizadas cerca de la base de la cripta, se diferencian subsiguientemente en uno de los cuatro tipos de células primarias: enterocitos absortivos, células calciformes, células de Paneth y células enteroendocrinas.

- 25 El GER (reflujo gastroesofágico) es un trastorno en el que el contenido gástrico líquido sale a chorro hacia atrás. En vez de dirigirse el chorro hacia abajo, a los intestinos, va hacia arriba al esófago. En bebés la causa principal de GER es inmadurez del esfínter esofágico inferior. Cuando el reflujo daña el esófago se denomina GERD.

La GERD (enfermedad de reflujo gastroesofágico) es un trastorno con síntomas crónicos o daños de la mucosa producidos por un reflujo anormal en el esófago. Esto se debe comúnmente a cambios temporales y permanentes en la barrera situada entre el esófago y el estómago. La GERD es más evidente en bebés que tienen un sistema digestivo prematuro o no totalmente desarrollado.

- 30 La hiperbilirrubemia es común y en la mayor parte de los casos es un problema benigno. El color, generalmente, es consecuencia de la acumulación en la piel de pigmentos de bilirrubina no conjugados, no polares, solubles en lípidos. El efecto tóxico de niveles elevados de bilirrubina no conjugada en suero aumenta mediante diversos factores, tales como ácidos grasos libres, que reducen la retención de bilirrubina en la circulación.

- 35 La NEC es una enfermedad gastrointestinal que afecta en su mayor parte a bebés prematuros; implica infección e inflamación que causa la destrucción del intestino o de parte del intestino. La NEC es el trastorno gastrointestinal más común y grave entre los bebés prematuros hospitalizados.

Los estudios han mostrado que el riesgo de NEC aumenta cuando el bebé nace más temprano y que el riesgo de bebés alimentados con leche materna es inferior que en bebés que se alimentan con leche artificial.

- 40 El NEC aparece típicamente después de haber comenzado la alimentación con leche. Los bebés prematuros tienen intestinos inmaduros que son sensibles a cambios en el flujo sanguíneo y son propensos a infecciones.

La causa exacta de NEC es desconocida, pero existen varias teorías. Se piensa que los tejidos intestinales de bebés prematuros se debilitan debido a demasiado poco oxígeno o flujo sanguíneo y cuando se inicia la alimentación, el estrés añadido del alimento moviéndose a través del intestino permite a bacterias que se encuentran normalmente en el intestino invadir y dañar la pared de los tejidos del intestino.

- 45 El bebé es incapaz de continuar con la alimentación y comienza a parecer estar enfermo si la bacteria continúa extendiéndose a través de la pared de los intestinos y algunas veces irrumpe en el torrente sanguíneo. Debido a que los sistemas corporales del bebé son inmaduros, incluso con un tratamiento rápido de NEC pueden existir complicaciones graves.

- 50 Otros factores parecen aumentar el riesgo de desarrollar NEC. Algunos expertos creen que la composición de la leche artificial para bebés, la tasa de administración de la leche artificial o la inmadurez de las membranas mucosas en los intestinos pueden causar NEC.

La enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) es un grupo de afecciones inflamatorias del intestino grueso y del intestino delgado. Los tipos principales de IBD son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La colitis ulcerosa

es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. En colitis ulcerosa, el revestimiento interno, o mucosa, del intestino se inflama (significa que el revestimiento de la pared intestinal se enrojece y se hincha) y desarrolla úlceras, que significan una herida abierta y dolorosa. La enfermedad inflamatoria del intestino (BID) puede causar síntomas tales como, pero sin limitación, deposiciones sanguinolentas, sangre oculta en las deposiciones, pérdida de peso corporal, diarrea sanguinolenta, actividad física reducida, anemia severa, longitud colónica reducida y lesiones perianales. La enfermedad de Crohn se diferencia de la colitis ulcerosa en las zonas del intestino que implica; en la mayor parte de los casos afecta comúnmente a la última parte del intestino delgado (denominada íleon terminal) y a partes del intestino grueso. No obstante, la enfermedad de Crohn no está limitada a estas zonas y puede atacar cualquier parte del sistema digestivo. La enfermedad de Crohn causa inflamación que se extiende de forma mucho más profunda en las capas de la pared intestinal que la de la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn generalmente tiende a implicar la totalidad de la pared del intestino, mientras que la colitis ulcerosa afecta solo al revestimiento del intestino.

El síndrome del intestino corto (SBS) es un trastorno de absorción defectuosa causado por la retirada quirúrgica del intestino delgado, o raramente debido a la disfunción completa de un segmento grande del intestino. En la mayor parte de los casos es adquirido, aunque algunos niños nacen con un intestino corto congénito. El SBS no se desarrolla generalmente a menos que una persona haya perdido más de dos tercios del intestino delgado.

Intervención quirúrgica, tal como se usa en el presente documento, debería entenderse como que abarca una intervención por, por ejemplo, diagnóstico y/o tratamiento de lesión, deformidad o enfermedad. Dicha intervención puede implicar una operación o procedimiento en el que el sistema digestivo, tal como, pero sin limitación, una sección o incisión del intestino y reanastomosis intestinal. Dicha sección o incisión intestinal puede ser un corte o una herida hecha cortando el intestino con un instrumento punzante, tales como los que se usan durante la cirugía.

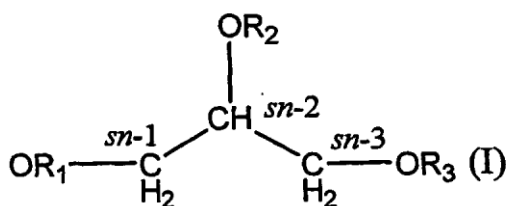
La reanastomosis intestinal es una conexión entre dos vasos del organismo. La anastomosis quirúrgica implica la unión deliberada de dos vasos o partes huecas de un órgano; por ejemplo, cuando parte del intestino se ha retirado y los extremos libres remanentes se unen y se suturan.

Las adhesiones intestinales son bandas de tejido fibroso que pueden conectar los bucles de los intestinos uno a otro o los intestinos a otros órganos abdominales, o los intestinos a la pared abdominal. Estas bandas pueden empujar secciones de los intestinos fuera de su sitio y pueden bloquear el paso del alimento. Las adhesiones son una causa principal de obstrucción intestinal. Las adhesiones pueden estar presentes en el nacimiento (congénitas) o pueden formarse después de cirugía abdominal o inflamación.

La obstrucción intestinal se refiere al bloqueo mecánico o no mecánico parcial o completo del intestino delgado o grueso. Los bebés menores de un año de edad son los que tienen más probabilidad de tener obstrucción intestinal causada por íleo meconio, vólvulo e invaginación intestinal. El íleo meconio, que es una incapacidad para hacer pasar la primera excreción fecal después del nacimiento (meconio) es un trastorno de recién nacidos. Puede tener lugar también en bebés con un peso muy bajo en el nacimiento (VLBW). En el íleo meconio, el meconio anormal debe retirarse con un enema o mediante cirugía. El vólvulo es la torsión del intestino delgado o el grueso, que puede obstruir el suministro de sangre al intestino, provocando la muerte del tejido (gangrena). En la invaginación intestinal, el intestino se recoge sobre sí mismo tal como se pliega una antena de radio. Es más común en niños entre las edades de tres a nueve meses, aunque también tiene lugar en niños mayores. Casi dos veces más de niños que de niñas padecen invaginación intestinal.

En la preparación de una composición (tal como una leche artificial para bebés) se usa una fuente de grasa según la reivindicación 1. Dicha composición, por ejemplo una leche artificial para bebés, puede comprender además otros componentes tales como, pero sin limitación, una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos, minerales, vitaminas, nucleótidos, aminoácidos y opcionalmente al menos uno de entre un vehículo, un diluyente, un aditivo o un excipiente, todos ellos comestibles.

Una mezcla de grasas tal como se usa en el presente documento para la preparación de una composición, según la reivindicación 1, tal como una leche artificial para bebés, puede ser, pero sin limitación, cualquier fuente de grasa, tal como las descritas en el documento WO05/036987, que incluyen concentrados de grasas (también denominados bases de grasas). Una mezcla de grasas usada en la presente invención puede ser cualquier ingrediente nutricional que comprenda una fuente de grasa comestible. Las mezclas de grasas son aquellas que están basadas en triglicéridos sintéticos (que pueden producirse bien químicamente o bien enzimáticamente) que imitan la composición de triglicéridos de la grasa de la leche materna humana. En una realización, dicha base de grasa (y mezcla de grasas) contiene un nivel alto de ácido palmítico en la posición sn-2 de los triglicéridos de fórmula I (por ejemplo, al menos el 30 %) y un nivel alto de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 del triglicérido de fórmula I (por ejemplo al menos el 50 % del total de ácidos grasos en las posiciones sn-1 y sn-3). Un ejemplo no limitante es una mezcla denominada InFat® (Enzymotec Ltd., Migdal HaEmeq, Israel).



Debido a que las mezclas de grasas se preparan mezclando base de grasa con otros aceites, la composición de ácidos grasos de las mezclas de grasas es consecuencia de la composición de ácidos grasos de la base de grasa y de los otros aceites mezclados con la base de grasa.

- 5 La leche artificial para bebés de la invención puede ser una composición sustitutiva de grasa de leche humana que comprende una mezcla de grasas que consiste en al menos el 25 % de una base de grasa con hasta el 75 % de al menos un aceite vegetal.

10 Son ejemplos no limitantes de aceite vegetal usados en la preparación de mezclas usadas en la invención aceite de soja, palma, canola, coco, palmiste, girasol, maíz y colza, así como otros aceites vegetales y grasas y mezclas de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "lípidos" se refiere a grasas o compuestos similares a las grasas que son esencialmente insolubles en agua y que incluyen, pero sin limitación, triglicéridos, esteroides, ácidos grasos y así sucesivamente.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo acilo" se refiere a un radical orgánico que se denota como -C(=O)R , en el que R se selecciona de entre restos alifáticos $\text{C}_4\text{-C}_{28}$ saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" se refiere a un ácido carboxílico con una cola (cadena) alifática larga no ramificada que es saturado o insaturado y que tiene un enlace insaturado (ácidos grasos monoinsaturados) o dos o más enlaces insaturados (ácidos grasos poliinsaturados).

- 20 Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados que pueden usarse en la presente invención incluyen: Ácido butírico (ácido butanoico, $\text{C}_4\text{:0}$), ácido caproico (ácido hexanoico, $\text{C}_6\text{:0}$), ácido caprílico (ácido octanoico, $\text{C}_8\text{:0}$), ácido cáprico (ácido decanoico, $\text{C}_{10}\text{:0}$), ácido láurico (ácido dodecanoico, $\text{C}_{12}\text{:0}$), ácido mirístico (ácido tetradecanoico, $\text{C}_{14}\text{:0}$), ácido palmítico (ácido hexadecanoico, $\text{C}_{16}\text{:0}$), ácido esteárico (ácido octadecanoico, $\text{C}_{18}\text{:0}$), ácido araquidónico (ácido eicosanoico, $\text{C}_{20}\text{:0}$), ácido behénico (ácido docosanoico $\text{C}_{22}\text{:0}$).

- 25 Ejemplos no limitantes de ácidos grasos insaturados que pueden usarse en la presente invención incluyen: ácido miristoleico ($\omega\text{-5}$, $\text{C}_{14}\text{:1}$), ácido palmitoleico ($\omega\text{-7}$, $\text{C}_{16}\text{:1}$), ácido oleico ($\omega\text{-9}$, $\text{C}_{18}\text{:1}$), ácido linoleico ($\omega\text{-6}$, $\text{C}_{18}\text{:2}$), ácido alfa-linoleico ($\omega\text{-3}$, $\text{C}_{18}\text{:3}$), ácido araquidónico ($\omega\text{-6}$, $\text{C}_{20}\text{:4}$), ácido eicosapentaenoico ($\omega\text{-3}$, $\text{C}_{20}\text{:5}$), ácido erúico ($\omega\text{-9}$, $\text{C}_{22}\text{:1}$) y ácido docosahexaenoico ($\omega\text{-3}$, $\text{C}_{22}\text{:6}$).

- 30 En una realización de la invención, R_2 es un resto de ácido graso saturado. En otra realización, el resto graso saturado se selecciona de entre restos de ácidos grasos $\text{C}_{14}\text{-C}_{18}$ saturados. En otra realización más, el ácido graso saturado es un resto de ácido palmítico.

- 35 En una realización, el contenido total de restos de ácido palmítico es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % del total de restos de ácidos grasos en la composición. En una realización, el contenido total de restos de ácido palmítico es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 33 % del total de restos de ácidos grasos en la composición.

En otra realización de la invención, R_1 y R_3 son ambos H.

- 40 En una realización, al menos el 13 % del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos son restos de ácido palmítico. En otra realización, al menos el 15 % del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos son restos de ácido palmítico. En otra realización más, al menos el 18 % del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos son restos de ácido palmítico. En otra realización más, al menos el 22% del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos son restos de ácido palmítico.

- 45 En una realización, al menos el 30 % del total de restos de ácido palmítico de la composición están unidos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos. En otra realización, al menos el 33 % del total de restos de ácido palmítico de la composición están unidos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos. En otra realización más, al menos el 38 % del total de restos de ácido palmítico de la composición están unidos en la posición *sn*-2 del

esqueleto de triglicéridos. En otra realización más, al menos el 40 % del total de restos de ácido palmítico de la composición están unidos en la posición *sn*-2 del esqueleto de triglicéridos.

En otra realización de la invención, R_1 y R_3 son restos de ácidos grasos insaturados.

- 5 En una realización, al menos el 50 % del total de restos de ácidos grasos en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 del esqueleto de triglicéridos están insaturados. En otra realización, al menos el 70% del total de restos de ácidos grasos en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 del esqueleto de triglicéridos están insaturados. En una realización, dicho resto de ácido graso insaturado se selecciona del grupo constituido por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido gadoleico. En una realización específica, al menos el 35 % del total de restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 son restos de ácido oleico. En otra realización específica, al menos el 40 % del total de restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 son restos de ácido oleico.
- 10

En una realización específica, al menos el 4 % del total de restos de ácidos insaturados en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 son restos de ácido linoleico. En otra realización específica, al menos el 6 % del total de restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones *sn*-1 y *sn*-3 son restos de ácido linoleico.

En una primera realización, dicha composición de lípidos está constituida por:

- 15 0-10 % de ácidos grasos C8:0 del total de ácidos grasos;
0-10 % de ácidos grasos C10:0 del total de ácidos grasos;
0-22 % de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos;
0-15 % de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos;
15-55 % de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos; de los que al menos el 30 % están en la posición *sn*-2;
- 20 1-7 % de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos;
20-75 % de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos;
2-40 % de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos;
0-8 % de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos;

otros ácidos grasos están presentes en niveles inferiores al 8 % del total de ácido grasos.

- 25 En una segunda realización, dicha composición de lípidos está constituida por:
- 5-15 % de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos;
2-10 % de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos;
17-25 % de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos; de los que al menos el 40 % están en la posición *sn*-2;
2-5 % de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos;
- 30 28-45 % de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos;
5-20 % de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos;
1-3 % de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos;

otros ácidos grasos están presentes en niveles inferiores al 5 % del total de ácidos grasos.

- 35 También están previstas todas las combinaciones posibles de dicha primera y dicha segunda realizaciones. Por ejemplo:

- 0-22 % de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos, (de la primera realización) pueden estar combinados con el 2-10 % de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos;
- 20-25 % de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos;
- 2-5 % de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos;
- 40 28-45 % de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos;
- 5-20 % de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos;

1-3% de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos; otros ácidos grasos están presentes en niveles inferiores al 5 % del total de ácidos grasos.

- 5 Debe entenderse que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener o la configuración (R) o la configuración (S), o pueden ser una mezcla de ambas. Por lo tanto, los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros tales como mezclas racémicas o no racémicas.

EJEMPLOS

La invención se describirá adicionalmente en los ejemplos siguientes.

10 Ejemplo 1

Composiciones

- 15 La Tabla 1 detalla el contenido de diversas bases de grasa enriquecidas con un contenido alto de ácido palmítico en la posición sn-2 (en adelante "bases de grasa"). La Tabla 2 detalla el contenido de varias fuentes de grasa (en adelante "mezclas de grasas") que comprenden la base de grasa 1, 7, 8, 9, 10 o 11 para usar en la presente invención.

La base de grasa representa aproximadamente del 30 % hasta aproximadamente el 83 % de las mezclas de grasas adecuadas para usar en una leche artificial para usar en la invención.

La preparación de estas fuentes de grasa es esencialmente tal como se describe en el documento WO05/036987.

Tabla 1

	Base de grasa 1	Base de grasa 2	Base de grasa 3	Base de grasa 4	Base de grasa 5	Base de grasa 6	Base de grasa 7	Base de grasa 8	Base de grasa 9	Base de grasa 10	Base de grasa 11
C12:0											
C14:0											
C16:0	32	29,4	29,6	32,6	32,2	30,6	29	29	30	33	30
C16:0 en sn-2 del total de ácidos grasos en sn-2	67,2	59,7	61,3	66,1	66	62,9	53,9	55,6	59	52,9	55,8
Relación (%) de ácido palmítico en sn- 2 del total de ácido palmítico	70,0	67,7	69,0	67,6	68,3	68,5	62	64	64	53,5	62
C18:0	4	4,4	4,4	4	4,1	3,8	2,6	2,6	3	3	3
C18:1	53,1	55,9	55,5	53,1	53,4	55	55,5	56	56,1	52	56,1
C18:2	8	7,8	8,2	8	7,9	8,3	9	9	8,5	10	8,5

Todos los números representan % (p/p), excepto la relación que se define como %. C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en la posición sn-2 representa el % de ácido palmítico en sn-2 del total de ácidos grasos en la posición sn-2. La relación significa el % de ácido palmítico en sn-2 del total de ácido palmítico {(%) de palmítico en sn-2 del total de ácidos grasos en la posición sn-2) / 3} / (% de ácido palmítico total) x 100.

Tabla 2

	Preparación A	Preparación B	Preparación C	Preparación D	Preparación E	Preparación F	Preparación G	Preparación H	Preparación I	Preparación J
	Mezcla de grasas 1	Mezcla de grasas 2	Mezcla de grasas 3	Mezcla de grasas 4	Mezcla de grasas 5	Mezcla de grasas 6	Mezcla de grasas 7	Mezcla de grasas 8	Mezcla de grasas 9	Mezcla de grasas 10
Ácido graso										
C12:0	11,1	7,2	7,8	6,5	4,4	8,1	8,7	13,4	10,1	10
C14:0	4,5	3,1	3,3	2,8	2,1	2,9	3,5	5,3	3,7	4,2
C16:0	22,8	25,4	26,9	25,1	27,7	21,6	21	15	22,1	17
C16:0 en <i>sn</i> -2 del total de ácidos grasos	33,4	42,9	48,9	50,8	56,9	31,3	31,8	25	28,7	16
Relación (%) de ácido palmítico en <i>sn</i> -2 del total de ácido palmítico	48,7	56,3	60,7	67,4	68,5	48,3	50,5	55	43,3	31,5
C18:0	2,3	3,0	3,1	3,5	4,0	2,6	2,6	2,9	2,7	3,2
C18:1	38,4	40,8	41,6	47,9	46,6	42,7	44,4	39,7	43,9	41,7
C18:2	13,5	15,6	12,8	8,6	11,7	18	16,4	15,3	13,6	18,2
C18:3	1,7	0,6		1,4		1,8	1,5	2	1,4	2,1
% de base de grasa 1 en la mezcla de grasa	30	50	63	73	83					
% de base						60				

[illegible]

C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en la posición *sn*-2 representa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2. La relación significa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácido palmítico {(% de palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2) / 3}(% de ácido palmítico total)×100.

Ejemplo 2Leche artificial para bebés

Una leche artificial para bebés que comprende una base de grasa y aceites y grasas adicionales (es decir, mezclas de grasas) que imita la composición de grasa de la leche materna humana se preparó como sigue:

- 5 La fracción de grasa se produjo mezclando la base de grasa con otros aceites. El aceite se mezcló con otros componentes de la leche artificial para bebés (proteínas, carbohidratos, minerales, vitaminas y otros). La suspensión se hizo pasar a través de un homogeneizador a presión para obtener una emulsión estable. El producto homogeneizado se secó después en un secador por pulverización, obteniéndose el producto final. Pueden añadirse otros aditivos al polvo seco para obtener la formulación final.
- 10 La fracción de grasa producida mediante el mezclado de base de grasa con otros aceites y grasas tal como se ha descrito anteriormente se mezcló posteriormente con otros nutrientes tales como proteínas, minerales, vitaminas y carbohidratos para proporcionar un producto alimentario que suministra a un bebé los nutrientes principales que también se encuentran en la leche humana. Los nutrientes y las grasas se homogeneizan usando homogenización a presión y se secan por pulverización para proporcionar un polvo homogéneo. El polvo se vuelve a dispersar
- 15 posteriormente en agua (aproximadamente 9 g de polvo por 60 ml de agua), obteniéndose una leche artificial preparada para su consumo. El contenido en grasas del alimento preparado fue aproximadamente de 3,5 g por 100 ml, lo que corresponde al contenido en grasa de la leche materna humana, que se encuentra en el intervalo de 30 a 40 g/l.
- 20 La Tabla 3 muestra la composición de ácidos grasos de la Mezcla de grasas 11 que comprende una base de grasa de la invención (30 %) que se mezcla con otros aceites y grasas usados para crear una fuente de grasas que se usa en una leche artificial para bebés para usar en la invención. La Tabla 4 muestra detalles de los ingredientes y las propiedades de la leche artificial para bebés que comprende una fuente de grasa de la Tabla 3. Debido a que las mezclas de grasas se preparan mezclando base de grasa con otros aceites, la composición de ácidos grasos de las mezclas es resultado de la composición de ácidos grasos de la base de grasa y de los otros aceites mezclados con
- 25 la base de grasa.

Tabla 3

Ácido graso	% de ácidos grasos
C10:0	1,3
C12:0	10,3
C14:0	4,3
C16:0	23,5
C16:0 en la posición <i>sn</i> -2 del total de ácidos grasos en la posición <i>sn</i> -2	30,3
Relación (%) de ácido palmítico en la posición <i>sn</i>-2 del total de ácido palmítico	43
C18:0	3,2
C18:1	39,2
C18:2	13,6
C18:3	1,7
C20:0	0,3
C20:1	0,3
C22:0	0,2

- 30 Todos los números representan % (p/p), excepto la relación que se define como %. C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en la posición *sn*-2 representa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2. La relación significa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácido palmítico {(% de palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2) / 3}/(% de ácido palmítico total)}x100.

Tabla 4

Leche artificial	Por 100 g de polvo	Por 100 ml listos para su consumo
Energía (kcal)	508	68
Sodio (mg)	140	18.8
Proteína (g) (Lacatalbumina/Caseína 60/40)	11.4	1,5
Grasa (g)	26,5	3,5
Grasa saturada (g)	11,3	1,49
Ácido linoleico (mg)	5000	670
Ácido alfa-linolenico (mg)	530	71

(continuación)

Leche artificial	Por 100 g de polvo	Por 100 ml listos para su consumo
Ácido araquidónico (mg)	115	15,3
Ácido docosahexaenoico (mg)	108	14,4
Colesterol (mg)	2	0,3
Lactosa (g)	56	7,5
Calcio (mg)	430	57,3
Fósforo (mg)	250	33,5
Potasio (mg)	420	56,3
Cloruro (mg)	300	40,2
Hierro (mg)	5,25	0,7
Magnesio (mg)	50	6,7
Cinc (mg)	3,5	0,47
Cobre (mcg)	300	40,2
Manganeso (mcg)	45	6
Yodo (mcg)	45	6
Taurina (mg)	45	6
Vitamina A U.I.	1500	200
Vitamina D U.I.	300	40,2
Vitamina E (mg)	10	1,3
Vitamina K (mcg)	45	6
Vitamina C (mg)	60	8
Vitamina B ₁ (mcg)	400	53
Vitamina B ₂ (mcg)	800	127
Vitamina B ₆ (mcg)	375	50
Vitamina B ₁₂ (mcg)	1,15	0,2
Niacina (mg)	6	0,8
Ácido pantoténico (mg)	3	0,4
Ácido fólico (mcg)	67	9
Biotina (mcg)	14,3	1,9
Colina (mg)	37,5	5
Inositol (mg)	22,5	3
Humedad %	3	

- 5 El nivel de grasa y la composición exacta puede controlarse con el fin de obtener leches artificiales para bebés diseñadas para imitar los diferentes periodos de lactancia.

La Tabla 5 muestra la composición de ácidos grasos de la Mezcla de grasas 12 que comprende una base de grasa de la invención mezclada con otros aceites y grasas usados para crear una fuente de grasas usada en una leche artificial para bebés para usar en la invención.

Tabla 5

10

Ácido graso	% del total de ácidos grasos
C8:0	1,6
C10:0	1,5
C12:0	10,6
C14:0	3,9
C16:0	17,2
C16:0 en <i>sn</i> -2 del total de ácidos grasos en <i>sn</i> -2	26,3
Relación (%) de ácido palmítico en <i>sn</i>-2 del total de ácido palmítico	5,1
C18:0	2,4
C18:1	41,1
C18:2	18,2
C18:3	2,2
% de base de grasa (concentrado) en la mezcla de grasas	43
Aceite vegetal	
Aceite de coco aleatorizado	22
Aceite de girasol aleatorizado	15
Aceite de colza aleatorizado	20

Todos los números representan % (p/p), excepto la relación que se define como %. C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en la posición *sn*-2 representa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2. La relación significa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácido palmítico $\{(\% \text{ de ácido palmítico en } sn-2 \text{ del total de ácidos grasos en la posición } sn-2) / 3\} / (\% \text{ de ácido palmítico total}) \times 100$.

5 Ejemplo 3

Efecto de la mezcla de grasas sobre la tolerancia gastrointestinal (GI) y la madurez intestinal

El efecto de bases de grasa y mezclas de grasas de la presente invención sobre la tolerancia GI y la madurez intestinal se examina mediante un estudio clínico en modelos animales, en (i) ratas nacidas prematuramente (Ito Y. y col., Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis Pediatric Research 2007) y (ii) en modelo de ratas recién nacidas (Dvorak B, Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002) que representan ambos modelos de bebés prematuros.

El estudio incluye tres grupos de animales que reciben leches artificiales que difieren solo en su composición de grasa, principalmente el contenido en ácido palmítico. A un grupo se le administra sucedáneo de leche de rata estándar (que imita la leche de rata), al segundo grupo se le administra sucedáneo de leche de rata que contiene un contenido de grasa de ácido palmítico de aproximadamente el 8 % del total de ácidos grasos, de los que aproximadamente el 10 % está en la posición *sn*-2 del triglicérido y al tercer grupo se le administra sucedáneo de leche de rata que contiene la mezcla de grasa 1 (véase la Tabla 2) que contiene un total de grasa de ácido palmítico de aproximadamente el 20 % de ácido graso, de los que < 50 % están en la posición *sn*-2 del triglicérido. La leche artificial se administra a todos los grupos durante 3 meses y se examina su tolerancia GI mediante la tolerancia GI conocida detalladamente y el estado de salud general en la línea base y durante el estudio aproximadamente cada mes. Además, la madurez intestinal de los sujetos de estudio se examinan mediante ensayos histológicos al finalizar el estudio. Los animales del primer y del tercer grupo muestran una mejor tolerancia GI y una mejor madurez intestinal que el segundo grupo tal como se determinó mediante análisis estadístico de cuestionarios y mediante ensayos histológicos. Los animales del tercer grupo mostraron incluso una mejor tolerancia GI y una mejor madurez intestinal que el primer grupo tal como se determinó mediante análisis estadístico de cuestionarios y mediante ensayos histológicos.

Ejemplo 4: Los efectos de una dieta basada en la Mezcla de grasa 6 sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración intestinales en ratas posdestete

La eficacia de una mezcla de grasas (véase la Tabla 2) sobre la potenciación del crecimiento, el desarrollo y la maduración intestinal se investigó en un estudio de modelo animal. Los animales alimentados con una dieta enriquecida con un contenido alto de ácido palmítico en la posición *sn*-2 (Mezcla de grasas 6) se compararon con animales alimentados con dietas paralelas que contenían bien una concentración similar de ácido palmítico o bien una concentración baja de ácido palmítico.

35 **Diseño del estudio**

Se obtuvieron 60 ratas macho Sprague-Dawley de Harlan Laboratories (Rehovot, Israel) de 21 días de edad, inmediatamente después del destete y con un peso corporal de 40-50 g. Las ratas se asignaron aleatoriamente para recibir uno de las 3 dietas diferentes (véanse las Tablas 6 y 7); las dietas suministradas eran diferentes solo en su contenido en grasa:

- 40 1. Dieta A: Dieta con aceite que contiene el 21 % de ácido palmítico, del que el 48 % está esterificado en la posición *sn*-2 (contiene la Mezcla de grasa 6 (véase la Tabla 2));
2. Dieta B: Dieta con aceite que contiene el 22 % de ácido palmítico, del que el 13 % está esterificado en la posición *sn*-2;
- 45 3. Dieta C: Dieta con aceite que contiene el 8 % de ácido palmítico, del que el 11 % está esterificado en la posición *sn*-2;

El estudio se realizó en dos fases

1. En la primera fase, el tratamiento alimenticio se administró durante una semana. Las ratas se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos, conteniendo cada grupo 12 animales.
- 50 2. En la segunda fase, el tratamiento alimenticio se administró durante dos semanas. Las ratas se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos, conteniendo cada grupo 8 animales.

Después de los días 8º y 15º de alimentación, los animales se anestesiaron, se sacrificaron y el intestino delgado se retiró y se dividió en tres segmentos: Duodeno, yeyuno proximal e íleon terminal. Los segmentos de intestino

delgado se usaron para ensayos macroscópicos de patología, de morfología e histológicos, que indican la madurez intestinal de los animales de estudio.

Dietas

Todas las dietas fueron idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo con respecto al tipo de aceite (Tablas 6 y 7).

Tabla 6: composición de ácidos grasos de aceites suplementados (% del total de ácidos grasos)

Ácido graso (% del total de ácidos grasos)	Mezcla de grasas 6	Preparación de control I	Preparación de control II
C8	0,6	0,6	1
C10	0,7	0,6	0,9
C12	8,1	8,2	13,2
C14	2,9	3,3	4,6
C16	21,6	22,6	8,2
C16:0 en <i>sn</i> -2 del total de ácidos grasos en <i>sn</i> -2	31,3	9,1	2,8
Relación (%) de ácido palmítico en <i>sn</i> -2 del total de ácido palmítico	48,3	13,4	11,4
Ácido palmítico en <i>sn</i> -2 del total de ácidos grasos saturados en <i>sn</i> -2	66	37	11
C18	2,6	3,5	2,7
C18:1	42,7	41,9	47,3
C18:2	18	16,4	18,8
C18:3	1,8	1,7	1,9
otros	0,90	4,6	1,4

Todos los números representan % (p/p), excepto la relación que se define como %. C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en *sn*-2 representa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos en la posición *sn*-2. La relación significa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácido palmítico $\{(\% \text{ de palmítico en } sn-2 \text{ del total de ácidos grasos en la posición } sn-2) / 3\} / (\% \text{ de ácido palmítico total}) \times 100$. El ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos saturados en *sn*-2 representa el % de ácido palmítico en *sn*-2 del total de ácidos grasos saturados en la posición *sn*-2.

Tabla 7: composiciones de las dietas

	Dieta A	Dieta B	Dieta C
Proteínas (% en peso)	19,1	19,1	19,1
Carbohidratos (% en peso)	61,9	61,9	61,9
Grasas (% en peso)	6,2	6,2	6,2
Calorías (kcal/g)	3,8	3,8	3,8
Mezcla de grasas 6 (g/kg)	60		
Preparación de control I (g/kg)		60	
Preparación de control II (g/kg)			60

Consumo de alimento

Durante el periodo de alimentación, se pesaron el peso corporal y el alimento no consumido dos veces a la semana. El consumo de alimento se calculó y se expresó como gramos por día. La ingesta de energía y de grasa se calcularon de forma correspondiente a la cantidad de alimento ingerido.

Análisis macroscópicos de patología y morfología intestinal

Se retiró el intestino delgado y se dividió en tres segmentos: duodeno, yeyuno proximal e íleon terminal. Cada segmento se pesó y se calculó el peso por cm de longitud del intestino. Los segmentos se abrieron, se midió la circunferencia del intestino en cada segmento en tres sitios diferentes y se calculó la circunferencia media del intestino. La mucosa se raspó y se pesó. El peso del intestino y la mucosa se expresó como mg/cm de longitud del intestino/ 100 g de peso corporal.

Análisis de los cambios histológicos

Las secciones histológicas se prepararon a partir de los restos de yeyuno e íleon.

El intestino para la histología se separó en el borde antimesentérico y se lavó con solución salina helada. Las partes del yeyuno proximal inmediatamente distales al ligamento de Treitz y el íleon terminal cercano a la unión del íleon y el ciego se fijaron durante 24 horas en formalina al 5 %, se lavaron con alcohol absoluto y se embebieron en parafina. Se prepararon secciones de 5 µm transversales de un modo estandarizado y se tiñeron con hematoxilina y eosina. La altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta se midieron usando el programa informático de análisis de imágenes Image Pro Plus 4

(Media Cybernetics, Baltimore, Maryland, Estados Unidos) y se expresaron en µm.

Proliferación de enterocitos

La proliferación de células de la cripta se evaluó usando un sistema de anticuerpos monoclonales anti-BrdU biotinilados proporcionados en forma de kit (Zymed Laboratories, Inc, San Francisco, CA, Estados Unidos). El reactivo de marcado 5-bromodesoxiuridina (5-BrdU) (Nº de Cat. 00-0103, Zymed Laboratories, Inc, San Francisco, CA, Estados Unidos) se inyectó por vía intraperitoneal a una concentración de 1 ml/100 g de peso corporal 2 horas antes del sacrificio. Las secciones de tejido (5µm) se desparafinizaron y se rehidrataron con xileno y alcohol de gradación descendente. Las secciones se calentaron durante 10 minutos en tampón de citrato, se trataron previamente con solución desnaturalizada durante 20 minutos y se incubaron con solución de bloqueo durante 10 minutos. Las secciones se tiñeron con un anticuerpo monoclonal anti-BrdU biotinilado durante 60 minutos y después se trataron con estreptavidina-peroxidasa durante 10 minutos. Se obtuvo un desarrollo del color positivo a BRDU incubando las secciones con mezcla DUB durante 3-5 minutos. Se determinó un índice de proliferación como la relación de células de la cripta teñidas positivamente por BrdU por 10 criptas (Shamir y col.,2005, Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, Nº 7 páginas 1239-1244 y Sukhotnik y col., 2008 Dig Dis Sci.; Vol 53(5):1231-9).

Resultados

Ingesta de energía, ingesta de alimento y grasa

La ingesta de alimento aumentó significativamente durante el periodo de dos semanas en todos los animales, sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos experimentales.

Parámetros de mucosa intestinal

Los efectos del tratamiento alimenticio sobre parámetros de la mucosa intestinal fueron diferentes en el intestino proximal y en el distal. Los parámetros de la mucosa del intestino analizados fueron la circunferencia del intestino, el peso del intestino y el peso de la mucosa. Esos parámetros indican el desarrollo fisiológico del tejido intestinal.

En el intestino proximal

En el intestino proximal (yeyuno y duodeno), después de una semana de alimentación, las ratas del grupo de la Dieta A mostraron un peso del intestino y de la mucosa estadísticamente significativamente superior en comparación con el grupo de la Dieta C (Tabla 8). Debe destacarse que la privación de ácido palmítico en la Dieta C tuvo como consecuencia signos de hipoplasia de la mucosa, que se hizo más prominente después de 2 semanas del tratamiento alimenticio. Después de dos semanas de alimentación, las ratas del grupo de la Dieta A mostraron una tendencia hacia un aumento del peso del intestino en el yeyuno en comparación con los animales de la Dieta B y la Dieta C. El peso de la mucosa de animales alimentados con la Dieta A fue significativamente mayor en comparación con los animales de la Dieta C ($p=0,027$) (Figura 1, Tabla 8).

En el íleo

En el íleon, después de una semana de alimentación no hubo diferencias en el peso del intestino y de la mucosa entre la Dieta A y la Dieta B. Sin embargo, las ratas que recibieron la Dieta A y la Dieta B mostraron un peso de la mucosa más elevado en comparación con los animales de la Dieta C (Tabla 8). Después de dos semanas de alimentación, la Dieta A provocó un peso mayor del intestino y la mucosa que la Dieta C. Además, las ratas de la Dieta A mostraron un peso superior de la mucosa del íleon en comparación con el grupo de la Dieta B ($p=0,048$) (Tabla 8).

Tabla 8: Efectos del tratamiento dietético sobre parámetros de la mucosa intestinal

Parámetros	Dieta A	Dieta B	Dieta C	valor de P
Una semana de alimentación				
Circunferencia del intestino (mm)				

Duodeno	8,0±0,2	8,0±0,3	8,2±0,1	
Yeyuno	7,3±0,3	7,1±0,2	7,3±0,3	
Íleon	6,9±0,2	6,3±0,4	6,1±0,3	0,031 A frente a C
Peso del intestino (mg/cm/100 g de BW)				

Duodeno	69,7±3,7	63,2±3,5	61±3,4	0,051 A frente a C
Yeyuno	54,4±3,6	49,1±3,8	45,7±2,4	0,034 A frente a C
Íleon	30,7±2,2	32,1±2,4	28,7±2,8	
Peso de la mucosa (mg/cm/100 g de BW)				
Duodeno	34,7±2,5	29±1,7	26,7±2,1	0,044 A frente a B 0,014 A frente a C
Yeyuno	26,9±3	24,2±3,2	20,5±1,8	0,045 A frente a C
Íleon	13,1±0,6	13,4±1,6	10,2±1,3	0,029 A frente a C 0,044 B frente a C

Dos semanas de alimentación				
Circunferencia del intestino (mm)				
Duodeno	8,0±0,2	8,6±0,1	8,3±0,2	0,028 A frente a B
Yeyuno	8,1±0,2	7,8±0,2	7,4±0,1	0,007 A frente a C
Íleon	7,6±0,2	8,0±0,2	6,7±0,4	0,051 B frente a C 0,054 A frente a B
Peso del intestino (mg/cm/100 g de BW)				
Duodeno	53,5±1,9	47,8±2,3	48,9±2,4	0,038 A frente a B
Yeyuno	38,3±2,2	35,9±1,5	34,7±1,2	
Íleon	29,0±1,9	26,7±1,9	24,5±1,3	0,037 A frente a C
Peso de la mucosa (mg/cm/100 g de BW)				
Duodeno	24,3±1,9	18,6±1,9	20,2±2,5	0,026 A frente a B
Yeyuno	16,9±1,9	13,6±1,4	13,6±0,7	0,063 A frente a C
Íleon	12,3±1,7	9,2±0,9	8,2±0,9	0,027 A frente a C 0,048 A frente a B

La figura 1 muestra que la Dieta A tuvo un efecto mejorado, en general, sobre el peso de la mucosa después de dos semanas de tratamiento alimenticio en comparación con las Dietas B y C. El peso del intestino y la mucosa se expresó como mg/cm de longitud del intestino/100 g de peso corporal (PC).

Cambios microscópicos

Después de una semana, la alimentación con la Dieta C tuvo como consecuencia un acortamiento significativo de las vellosidades del íleon en comparación con los otros grupos (Tabla 9). Estos efectos se potenciaron después de dos semanas de alimentación; la Dieta A dio como resultado unos cambios microscópicos significativamente mayores en comparación con la Dieta B y la Dieta C (figura 2, Tabla 9). Los animales alimentados con la Dieta A mostraron unas vellosidades más altas en el yeyuno ($P=0,028$) y el íleon ($P=0,018$) en comparación con los animales de la Dieta B, así como unas vellosidades más altas en el íleon en comparación con los animales de la Dieta C ($P=0,033$). Los animales de la Dieta A también mostraron unas criptas significativamente más profundas en el yeyuno en comparación con la Dieta B y C ($P=0,015$, $0,0016$ respectivamente) y el íleon en comparación con la Dieta B y C ($P=0,024$, $0,04$ respectivamente). Además, existía una correlación clara entre las mediciones de los parámetros histológicos y de los microscópicos.

Tabla 9 Efectos del tratamiento dietético sobre cambios microscópicos

Cambios microscópicos	Dieta A	Dieta B	Dieta C	valor de P
Una semana de alimentación				
Altura de la vellosidad (μm)				
Yeyuno	475,6 $\pm$ 27	514,6 $\pm$ 26	447 $\pm$ 27,4	0,048 B frente a C
Íleon	336,9 $\pm$ 36	281 $\pm$ 11,4	250,1 $\pm$ 10	0,015 A frente a C 0,041 B frente a C
Profundidad de la cripta (μm)				
Yeyuno	199,3 $\pm$ 9,7	219,7 $\pm$ 15	194,9 $\pm$ 10	
Íleon	158,6 $\pm$ 12	173,2 $\pm$ 11	154,3 $\pm$ 11	
Dos semanas de alimentación				
Altura de la vellosidad (μm)				
Yeyuno	502 $\pm$ 20	446 $\pm$ 29	497 $\pm$ 34,5	0,028 A frente a B
Íleon	298 $\pm$ 24	230 $\pm$ 13	231,8 $\pm$ 23	0,018 A frente a B 0,033 A frente a C
Profundidad de la cripta (μm)				
Yeyuno	252 $\pm$ 10	197 $\pm$ 7	206 $\pm$ 9	0,0015 A frente a B 0,0016 A frente a C
Íleon	179 $\pm$ 14	144 $\pm$ 7	147 $\pm$ 10	0,024 A frente a B 0,04 A frente a C

- 5 La figura 2 muestra que la Dieta A tuvo un efecto mejorado general sobre la apariencia microscópica del intestino después de dos semanas de tratamiento alimenticio en comparación con las Dietas B y C.

Proliferación de enterocitos

En el yeyuno,

- 10 Después de una semana de alimentación de los animales con la Dieta A se obtuvo como resultado un aumento significativo de la proliferación celular en comparación con los animales alimentados con la Dieta B y C, y los animales alimentados con la Dieta B una proliferación celular aumentada en comparación con las ratas alimentadas con la Dieta C. Después de dos semanas de alimentación solo las ratas de la Dieta A mostraron un índice de proliferación significativamente superior en el yeyuno en comparación con las ratas de la Dieta C ($P=0,036$) (Figura 3, Tabla 10).

- 15 *En el íleon*

Después de una semana de alimentación: el grupo de la Dieta A ejerció una estimulación fuerte de proliferación de enterocitos en comparación con el grupo de la Dieta C (Tabla 10).

- 20 Después de dos semanas de alimentación, el grupo de la Dieta A ejerció una estimulación fuerte de proliferación de enterocitos en el íleon. Los animales alimentados con la Dieta A mostraron un índice de proliferación significativamente superior en comparación con los animales de la Dieta B y la Dieta C ($P=0,0004$, $0,0001$ respectivamente) (Figura 3, Tabla 10). Debería indicarse que la exposición a la Dieta C tuvo como consecuencia las tasas de proliferación de enterocitos inferiores en el íleon en comparación con otros grupos (Tabla 10).

Tabla 10 Efecto del tratamiento dietético sobre la proliferación de enterocitos

Proliferación de enterocitos (Células positivas a BrdU/10 criptas)	Dieta A	Dieta B	Dieta C	valor de P
Una semana de alimentación				
Yeyuno	176 $\pm$ 3,6	167 $\pm$ 3,2	159 $\pm$ 2,4	0,042 A frente a B 0,0011 A frente a C 0,041 B frente a C

Íleon	151,1±5,7	140,3±3,7	134,3±4,8	0,02 A frente a
Dos semanas de alimentación				
Yeyuno	171,4±4,4	164,3±4,3	162±3,4	0,036 A frente a C
Íleon	170,3±4,5	148,5±2,7	132±3,8	0,0004 A frente a B 0,0001 A frente a C 0,0017 B frente a C

El tratamiento con la Dieta A tuvo como consecuencia un desarrollo y una maduración intestinal potenciada, detectada después de la primera semana del tratamiento alimenticio y se volvió más significativa después de dos semanas de tratamiento. Un aumento marcado de la altura de las vellosidades se considera un índice importante del área superficial de absorción aumentada en este grupo de animales. El aumento en las células de la cripta junto con hipertrofia de las células individuales, que se demostró morfométricamente, es característica de tejidos sometidos a proliferación y/o reparación de células aumentadas.

La privación de ácido palmítico en la Dieta C tuvo como consecuencia cambios hipoplásticos en el yeyuno y especialmente en el íleon. Estos cambios aparecieron después de una semana de tratamiento alimenticio y aumentaron después de 2 semanas de tratamiento alimenticio y enfatizaron el efecto perjudicial de privación de ácido palmítico. Además, la disminución de la proliferación de enterocitos que se mostró en ratas alimentadas con una dieta baja en palmítico puede considerarse un mecanismo principal, responsable de la disminución de la masa celular intestinal y la hipoplasia de la mucosa.

El proceso dinámico de renovación de células intestinales es una función de las tasas de proliferación de las células de la cripta, la migración a lo largo del eje cripta-villa, la diferenciación de enterocitos y la muerte celular mediante apoptosis. El aumento significativo en la proliferación celular después de la administración de la Dieta A vino acompañado por una tendencia hacia el aumento de la apoptosis celular, sugiriendo una renovación celular acelerada durante el crecimiento intestinal.

En conclusión, una cantidad elevada de ácido palmítico del que una cantidad elevada está conjugado en la posición sn-2 es un factor importante en el crecimiento intestinal de ratas posdestete. La Dieta A tuvo como consecuencia un desarrollo, un crecimiento y una maduración intestinal potenciados prominentes en comparación con dietas que contienen una mezcla de aceite vegetal estándar mezclado con composiciones con un alto contenido en ácido palmítico o un bajo contenido en ácido palmítico. El desarrollo, crecimiento y maduración intestinal potenciados prominentes apareció después de 1 semana y se potenció después de 2 semanas de tratamiento alimenticio. La Dieta A ejerce además efectos estimulantes mayores sobre la proliferación y renovación de enterocitos en comparación con las otras dietas.

La reducción de la formación de jabón de calcio es un efecto beneficioso muy reconocido y conocido de aceites enriquecidos con ácido palmítico esterificado en la posición sn-2 y aceites con un contenido en ácido palmítico bajo (Koo y col., 2006, Journal of American college of Nutrition, Vol 25, Nº 2, páginas 117-122). Este efecto es similar entre estos aceites y se sabe que se atribuye a molestias y síntomas reducidos relacionados con la digestión del alimento.

Debido a que la Dieta A (en los ejemplos anteriores) muestra efectos superiores y significativamente diferentes sobre el desarrollo y la maduración intestinal en comparación con la Dieta C, es evidente que estos efectos de desarrollo y maduración intestinal potenciados no están relacionados, o asociados, con el efecto de reducción de la formación de jabón de calcio.

Ejemplo 5: El efecto de la mezcla de grasas sobre la proliferación y la diferenciación de células Caco-2

El efecto de una mezcla de grasas sobre la proliferación y la diferenciación en cultivo hístico se examinó en células Caco-2. La línea celular Caco-2 se ha usado hasta la fecha en muchos estudios cualitativos y cuantitativos como un modelo celular epitelial intestinal *in vitro*. Las células se cultivan en insertos permeables a partir de uniones estrechas y logran varias de las características morfológicas y funciones de enterocitos del intestino delgado (Artursson P., Karlsson J., 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol 175, 880-885). Este sistema de modelo celular demuestra el efecto positivo de un suplemento de grasa de la invención sobre la maduración intestinal, a través de la proliferación celular y la permeabilidad paracelular.

Diseño del estudio

Las células Caco-2, que se originan a partir de carcinoma colorrectal humano, se proporcionaron por parte de la ATCC (Colección Estadounidense de Cultivos Tipo, ATCC® Número HTB-37).

Las células se propagaron en medio de crecimiento de Caco-2 en condiciones estériles. Las células se subcultivaron dos veces antes del tratamiento. Los cultivos de células se incubaron a 37 ± 1 °C, $5 \pm 0,5$ % de CO₂ y el 95 ± 5 % de humedad, en recipientes de plástico (NUNC). La diferenciación y la maduración celular de Caco-2 se evaluaron mediante confluencia celular y transporte paracelular.

Confluencia y transporte paracelular

La confluencia y el transporte paracelular se midieron en células Caco-2 sembradas en insertos de membrana de poliéster. La confluencia y la diferenciación de la monocapa de células en los insertos de membrana se midieron los días 7 y 9 después de la siembra mediante la evaluación de las mediciones de resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Las mediciones de TEER se han establecido universalmente como el procedimiento más conveniente, fiable y no destructivo para evaluar y realizar un seguimiento del crecimiento de cultivos de tejidos epiteliales *in vitro*. La confluencia de la monocapa celular, que es un modelo para evaluar la madurez intestinal se determina mediante un aumento en TEER. La TEER se midió usando el electrodo Millicell-ERS (Millipore) durante la incubación de las células en medio de crecimiento que contenía 2 µM de los productos analizados:

(i) suplemento de aceite que contiene un contenido bajo de ácido palmítico (8 % del total de ácidos grasos con aproximadamente el 10 % de los mismos en la posición *sn-2*) (LPO: véase la Tabla 11).

(ii) Mezcla de grasas 7 que contiene un contenido alto de ácido palmítico (20 % del total de ácidos grasos con aproximadamente el 50 % en la posición *sn-2*) (véase la tabla 2).

Tabla 11: composición de ácidos grasos de un aceite suplementario y una mezcla de grasas (% del total de ácidos grasos) antes de la dilución de concentraciones del ensayo final

Ácido graso (como % del total de ácidos grasos)	Aceite con un contenido alto de ácido palmítico enriquecido en <i>sn-2</i>	Aceite con un contenido bajo de ácido palmítico
C8	0,6	1,1
C10	0,6	1,0
C12	8,7	14,05
C14	3,5	4,9
C16	21	8,3
C16:0 en <i>sn-2</i> del total de ácidos grasos en <i>sn-2</i>	31,8	2,9
Relación (%) de ácido palmítico en <i>sn-2</i> del total de ácido palmítico	50,5	11,9
C16:1	0,00	0,1
C18	2,6	2,6
C18:1	44,4	47,6
C18:2	16,4	18,1
C18:3	1,5	1,6
C20	0,2	0,3
C20:1	0,3	0,4

Todos los números representan % (p/p), excepto la relación que se define como %. C16:0 representa el contenido total de ácido palmítico. C16:0 en *sn-2* representa el % de ácido palmítico en *sn-2* del total de ácidos grasos en la posición *sn-2*. La relación significa el % de ácido palmítico en *sn-2* del total de ácido palmítico $\{(\% \text{ de palmítico en } sn-2 \text{ del total de ácidos grasos en la posición } sn-2) / 3\} / (\% \text{ de ácido palmítico total}) \times 100$.

Resultados

Parámetros de confluencia

Siete días después de la siembra, el valor de TEER de las células Caco-2 en presencia de aceite LPO, fue de 233 ± 59 ohms/cm². Después de dos días adicionales, es decir el día 9 después de la siembra, el valor de TEER de células Caco-2 aumentó 119,4 (Fig 4B) y alcanzó $352,5 \pm 37$ ohms/cm² (Fig 4A). En presencia de la mezcla de grasas 7, siete días después de la siembra, el valor de TEER de células Caco-2 fue de 330 ± 11 ohms/cm² y después de dos días adicionales de 389 ± 26 ohms/cm² (Fig 4A), es decir aumentó 59,2 (Fig. 4B) ohms/cm². Las mediciones de TEER de las células de control mostraron 325 ± 12 ohms/cm² y 432 ± 11 , los días 7 y 9 después de la siembra, correspondientemente, (Fig4A); un aumento total de 107,2 ohms/cm², es decir, más que con la presencia de la mezcla de grasa 7 (Fig 4B). Como la tasa de crecimiento de la capa satura la monocapa completa cercana, los cambios en el aceite LPO, que son los más altos, indicaron que son los menos diferenciados de los tres aceites.

Conclusión: el modelo *in vitro* muestra que la incubación con la Mezcla de grasas 7 no interfiere en la proliferación y la diferenciación de las células Caco-2, al contrario que la incubación con un aceite con un bajo contenido en ácido palmítico. Los resultados indican que la mezcla de grasas 7 promueve el desarrollo intestinal y acelera la maduración, mientras que un aceite con un contenido bajo en ácido palmítico interfiere en el desarrollo intestinal.

Ejemplo 6 El efecto del contenido de ácido palmítico en la dieta sobre la recuperación y el tratamiento del síndrome del intestino corto en un modelo animal.

El efecto de dietas con contenidos diferentes de ácido palmítico sobre la prevención y el tratamiento del síndrome del intestino corto, así como la maduración y adaptación intestinal mejorada se investiga en un estudio de modelo animal.

Diseño del estudio

Los animales después de bien una transección intestinal con reanastomosis o bien una resección parcial del intestino delgado se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que se diferencian solo en su contenido en ácido palmítico. Después de un periodo de alimentación, los animales se sacrificaron y se estudiaron los parámetros histológicos del intestino y la proliferación y apoptosis de enterocitos.

El estudio se realizó en dos fases

1. En la primera fase, el tratamiento alimenticio se administró antes y después de la inducción de síndrome del intestino corto y se realizó un seguimiento del efecto de las diferentes dietas sobre la recuperación del síndrome.
2. En la segunda fase, el tratamiento alimenticio se administró después de la inducción de síndrome del intestino corto y se realizó un seguimiento del efecto de las diferentes dietas para mejorar la recuperación de la adaptación intestinal del síndrome.

Dietas

Todas las dietas son idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo en el contenido de ácido palmítico:

1. Dieta I: Dieta con aceite con al menos el 15% de ácido palmítico, del que al menos el 33 % está esterificado en la posición sn-2;
2. Dieta II: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2;
3. Dieta con aceite con aproximadamente el 8 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2.

Operación

Los animales se anestesian y se operan; el abdomen se abre mediante una incisión en la línea media. En animales que experimentan una resección parcial del intestino delgado, se realiza una resección del 75 %, preservando la arcada vascular y dejando 5 cm de yeyuno proximal y 10 cm de íleon distal. La continuidad intestinal se restaura mediante una anastomosis de capa única de extremo a extremo. En animales que se someten a transección intestinal con reanastomosis, el intestino se divide y se somete a anastomosis sin resección. Después de la laparotomía, todos los animales tienen acceso a agua durante las primeras 24 h después de la operación (Sukhotnik y col., 2004, *Pediatr Surg Int* Vol 20 (4): 235-239).

Consumo de alimento

Durante el periodo de alimentación, antes y después de la operación, se pesan el peso corporal y la comida no consumida. La ingesta de alimento se calcula y se expresa como gramos por día. La ingesta de energía y de grasa se calculan de forma correspondiente a la cantidad de alimento ingerido.

El estudio demuestra que la exposición temprana de un animal a la Dieta I tiene como consecuencia un aumento de la recuperación del síndrome del intestino corto. Además, la exposición de animales después de la inducción de síndrome del intestino corto a la Dieta I tiene como consecuencia un aumento en los pesos de la pared intestinal general y de la mucosa y tasas de recuperación mejores del síndrome del intestino corto tal como se muestra mediante la mejora de la adaptación de la mucosa después de la resección/inducción del intestino. Los animales que reciben la Dieta I tienen unas respuestas de hiperplasia de la mucosa mayores en el intestino remanente y efectos estimulantes superiores sobre la recrecimiento del intestino en comparación con animales que reciben otras dietas.

Ejemplo 7: El efecto del contenido de ácido palmítico en la dieta sobre la prevención y el tratamiento de enterocolitis necrotizante (NEC) en un modelo animal.

El efecto de dietas con diferentes contenidos de ácido palmítico sobre la prevención y el tratamiento de enterocolitis necrotizante (NEC) se investiga en un estudio de modelo animal prematuro alimentado con leche artificial de hipoxia-hipotermia.

Diseño del estudio

Los animales se asignan aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que difieren solo en su contenido en ácido palmítico.

El estudio se realiza en dos fases

- 5 1. En la primera fase, después de un periodo de alimentación los animales se someten a inducción de NEC mediante el procedimiento de hipoxia-hipotermia; se realiza un seguimiento del efecto de las diferentes dietas sobre la incidencia y la gravedad del NEC y la tasa de supervivencia.
2. En la segunda fase, el tratamiento alimenticio se administra después de la inducción de NEC y se realiza un seguimiento del efecto de las diferentes dietas para mejorar la recuperación intestinal.

Procedimiento de inducción de NEC

Se desarrolla NEC experimental mediante el procedimiento siguiente: las crías recién nacidas, comenzando a partir de las 2 h de edad y después cada 12 h, se desafían con hipoxia respirando el gas nitrógeno al 100 % en una cámara de plástico transparente cerrada durante 60 s, seguido por una hipotermia, exposición al frío a 4 °C durante 10 min.

Dietas

Todas las dietas son idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo en el contenido de ácido palmítico:

1. Dieta I: Dieta con aceite con al menos el 15% de ácido palmítico, del que al menos el 33 % está esterificado en la posición sn-2;
- 20 2. Dieta II: Dieta con aceite con al menos el 15% de ácido palmítico, del que al menos el 10% está esterificado en la posición sn-2;
3. Dieta III: Dieta con aceite con aproximadamente el 8 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2;

Análisis

- 25 Para estudiar la incidencia y la gravedad de la NEC, la primera alimentación con las dietas analizadas comienza a las 24 h de edad. Las crías se asignan aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que difieren solo en su contenido en ácido palmítico. Los animales se alimentan desde el nacimiento mediante sonda orogástrica. Todas las crías se observan cada hora para determinar signos clínicos de NEC tales como distensión abdominal, dificultad respiratoria y letargo. 96 horas después del nacimiento, o con signos de enfermedad, las crías se sacrifican mediante decapitación (Travadi y col., 2006, *Pediatr Res.* Vol 60(2): 185-9). Después de la eutanasia, se procesa el tejido intestinal de los animales y se examina para determinar la evaluación macroscópica e histológica de los daños (NEC).

- 30 Para estudiar los efectos de dietas sobre la recuperación intestinal, los animales se alimentan con las diferentes dietas después de la inducción de NEC. Se estudian la migración (restitución) y la proliferación de células epiteliales intestinales, que son elementos clave en la recuperación de la lesión intestinal.

Para investigar el efecto de diferentes dietas sobre la proliferación y la migración de enterocitos, se administra por vía intraperitoneal bromodesoxiuridina 18 horas después del sacrificio, con el intestino sometido a inmuinohistoquímica de bromodesoxiuridina (Feng J, Besner GE., 2007, *J Pediatr Surg.* Vol ;42(1):214-20).

- 40 El estudio demostró que la exposición temprana de un animal a la Dieta I tuvo como consecuencia una reducción de la incidencia y de la gravedad de la NEC. Además, la exposición de animales que desarrollaron signos clínicos de enfermedad de NEC a la Dieta I, tuvo como consecuencia la prevención de los daños de la integridad intestinal general o de la pérdida de mucosa. Los animales que reciben la Dieta I muestran unos cambios de NEC patológicos menos profundos en comparación con animales que reciben otras dietas.

- 45 La capacidad de una concentración alta de ácido palmítico en la posición sn-2 para proteger los intestinos de NEC se debe, en parte, a su capacidad para preservar la migración y la proliferación de enterocitos.

Ejemplo 8: El efecto del contenido de ácido palmítico en una dieta sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino en un modelo animal.

- 50 El efecto de dietas con contenidos diferentes de ácido palmítico sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC) se investiga en un estudio de modelo animal.

Diseño del estudio

Los animales que desarrollan enfermedades inflamatorias del intestino mediante la administración de dextrano sulfato de sodio (DSS) en el agua de bebida se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que difieren solo en su contenido en ácido palmítico.

5 El estudio se realizó en dos fases

1. En la primera fase, después del periodo de tratamiento alimenticio, se añadió DSS al agua de bebida de los animales y se realizó un seguimiento del efecto de las diferentes dietas sobre la prevención o la reducción de la incidencia o la gravedad de enfermedades inflamatorias del intestino.

10 2. En la segunda fase, el tratamiento alimenticio se administra después de la administración de DSS en el agua de bebida del animal y se estudia el efecto de las diferentes dietas para mejorar la recuperación de las enfermedades inflamatorias del intestino.

Dietas

Todas las dietas son idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo en el contenido de ácido palmítico:

15 1. Dieta I: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 33 % está esterificado en la posición sn-2;

2. Dieta II: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 10 % está esterificado en la posición sn-2;

20 3. Dieta III: Dieta con aceite con aproximadamente el 8 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2.

Inducción de enfermedades inflamatorias del intestino

25 La administración de DSS en el agua de bebida de los roedores se usa ampliamente como un modelo de UC experimental debido a que tiene como consecuencia una colitis aguda y crónica y comparte características clínicas e histopatológicas con la UC humana. El DSS es un polímero sulfatado que induce una lesión de la mucosa parcheada de un modo dependiente de la dosis. También induce inflamación, inicialmente a través del efecto tóxico directo sobre células epiteliales, conduciendo, por lo tanto, al desarrollo de colitis severa (Vicario y col., 2007, J Nutr.;Vol 137(8): 1931-7).

Consumo de alimento

30 Durante el periodo de alimentación, se pesan el peso corporal y el alimento no consumido. La ingesta de alimento se calcula y se expresa como gramos por día. La ingesta de energía y de grasa se calculan de forma correspondiente a la cantidad de alimento ingerido.

Análisis

35 Para el estudio de prevención, los animales se asignaron aleatoriamente a las diferentes dietas. Después del periodo de alimentación, cada grupo se divide aleatoriamente en dos grupos experimentales, uno recibe DSS en el agua de bebida y el otro recibe solo agua del grifo y se realiza un seguimiento de la incidencia y la gravedad de la enfermedad inflamatoria del intestino, midiendo la producción de algunos mediadores implicados en la respuesta inflamatoria del intestino, tal como leucotrieno B(4) (LTB(4)), factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) y óxido nítrico (NO) (Camuesco D, 2005, J Nutr. Vol;135(4):687-94).

40 Para el estudio del tratamiento, los supervivientes de la enfermedad inflamatoria del intestino se asignaron aleatoriamente a grupos de dietas y se alimentaron con las diferentes dietas. Después de un periodo de tratamiento, se realizó un seguimiento de los animales para determinar hallazgos clínicos (pérdida de peso corporal, diarrea sanguinolenta, actividad física reducida, anemia severa, longitud del colon acortada y lesión perianal (Kishimoto S, 2000, Dig Dis Sci. Vol ;45(8):1608-16).

45 Los animales se sacrificaron y se evaluó la adaptación intestinal mediante hallazgos histopatológicos (evaluación de la lesión patológica) y análisis de la altura de la vellosidad de la mucosa (VH), profundidad de la cripta (CD), altura total de la mucosa, incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU), un índice de la proliferación celular, y contenido de ADN de espesor completo y proteína como medidas del crecimiento adaptativo del intestino (Evans ME, 2005, JPEN J Parenter Enteral Nutr. Vol ;29(5):315-20).

50 El estudio demuestra que la exposición temprana de un animal a la Dieta I tiene como consecuencia una reducción de la aparición de enfermedades inflamatorias del intestino. Además, la alimentación de los animales después de la inducción de enfermedades inflamatorias del intestino con la Dieta I tuvo como consecuencia en primer lugar

eventos de disminución que tuvieron lugar en la mucosa colónica (rotura de la barrera de la mucosa epitelial y mayor infiltración de neutrófilos) y además, una disminución de la inducción de colitis severa con diarrea y lesiones de la mucosa colónica. La alteración positiva total en la función de la mucosa y la inflamación se indica después de la alimentación de los animales con la Dieta I.

5 **Ejemplo 9: El efecto del contenido de ácido palmítico sobre el consumo de energía asociado con el síndrome del intestino corto en un modelo animal.**

El efecto de dietas con diferentes contenidos de ácido palmítico sobre la absorción de energía, la ingestión calórica y la mala absorción de grasa asociadas con el síndrome del intestino corto se investigó en un estudio de modelo animal.

10 ***Diseño del estudio***

Los animales después de inducción del síndrome del intestino corto mediante una resección parcial del intestino delgado se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que se diferencian solo en su contenido en ácido palmítico. Después de la alimentación, se realizó un seguimiento del efecto de las diferentes dietas sobre la absorción defectuosa de grasas y la absorción intestinal. Se asume comúnmente que cuando se mejoran los

15 síntomas gastrointestinales, la cantidad de energía disponible de la dieta se mejora.

Operación

Los animales se anestesian y se operan; el abdomen se abre mediante una incisión en la línea media. En animales que experimentan una resección parcial del intestino delgado, se realiza una resección del 75 %, preservando la arcada vascular y dejando 5 cm de yeyuno proximal y 10 cm de íleon distal. La continuidad intestinal se restaura mediante una anastomosis de capa única de extremo a extremo. En animales que se someten a transección intestinal con reanastomosis, el intestino se divide y se somete a anastomosis sin resección. Después de la laparotomía, todos los animales tienen acceso a agua durante las primeras 24 h después de la operación (Sukhotnik y col., 2004, *Pediatr Surg Int* Vol 20 (4): 235-239).

20

Consumo de alimento

25 Durante el periodo de alimentación, antes y después de la operación, se pesan el peso corporal y la comida no consumida. La ingesta de alimento se calcula y se expresa como gramos por día.

Análisis

Se determina la pérdida energética en las deposiciones y se determinan las fuentes de energía dentro de las deposiciones.

30 Después del tratamiento alimenticio, se recogen muestras de deposiciones, que son registros de alimento. Los excrementos se analizan para determinar la energía global, el nitrógeno total y la concentración de ácidos grasos. Se analizó la excreción calórica total. El contenido de energía por gramo de las muestras de deposiciones se mide mediante calorimetría de bomba balística (Miller PS, Payne PR. 1959, A ballistic bomb calorimeter. *Br. J Nutr*;Vol 13:501-8) sobre una muestra de deposiciones secas congeladas. (Murphy y col., 1991, *Archives of Disease in Childhood*; Vol 66: 495-500).

35

Dietas

Todas las dietas son idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo en el contenido de ácido palmítico:

- 40 1. Dieta I: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 33 % está esterificado en la posición sn-2;
2. Dieta II: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 10 % está esterificado en la posición sn-2;
3. Dieta III: Dieta con aceite con aproximadamente el 8 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2.

45 Los estudios demuestran que la Dieta I tiene como consecuencia una mejora en la absorción defectuosa de grasa continua y la ingesta de energía y una extracción de energía de las deposiciones reducida en el síndrome del intestino corto.

Además, la exposición de animales después de la inducción del síndrome del intestino corto a la Dieta I tiene como consecuencia unas tasas de recuperación mejoras del síndrome del intestino corto.

50

Ejemplo 10: El efecto del contenido de ácido palmítico en una dieta sobre la prevención de alteraciones en la permeabilidad intestinal asociadas con enfermedades inflamatorias del intestino en un modelo animal.

El efecto de dietas con contenidos diferentes de ácido palmítico sobre la prevención de alteraciones en la permeabilidad intestinal asociadas con enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC) se investiga en un estudio de modelo animal.

Diseño del estudio

Los animales que desarrollan enfermedades inflamatorias del intestino mediante la administración de dextrano sulfato de sodio (DSS) en el agua de bebida se asignan aleatoriamente a uno de los grupos de dietas que difieren solo en su contenido en ácido palmítico. El tratamiento alimenticio se administra después de la administración de DSS y se estudia el efecto de las diferentes dietas sobre la permeabilidad intestinal usando pérdidas de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) del intestino mediante examen de los niveles de LPS en sangre después de aplicar la carga intestinal.

Dietas

Todas las dietas son idénticas con respecto al contenido de nutrientes y se diferencian solo en el contenido de ácido palmítico:

1. Dieta I: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 33 % está esterificado en la posición sn-2;
2. Dieta II: Dieta con aceite con al menos el 15 % de ácido palmítico, del que al menos el 10 % está esterificado en la posición sn-2;
3. Dieta III: Dieta con aceite con aproximadamente el 8 % de ácido palmítico, del que aproximadamente el 10 % está esterificado en la posición sn-2.

Inducción de enfermedades inflamatorias del intestino

La administración de DSS en el agua de bebida de los roedores se usa ampliamente como un modelo experimental debido a que tiene como consecuencia una colitis aguda y crónica y comparte características clínicas e hispatológicas con la UC humana. El DSS es un polímero sulfatado que induce una lesión circunscrita a la mucosa de un modo dependiente de la dosis. También induce inflamación, inicialmente a través del efecto tóxico directo sobre células epiteliales, provocando, por lo tanto, al desarrollo de colitis severa (Vicario y col., 2007, J Nutr.;Vol 137(8): 1931-7).

Consumo de alimento

Durante el periodo de alimentación, se pesan el peso corporal y el alimento no consumido. El consumo de alimento se calcula y se expresó como gramos por día. La energía y el consumo de grasa se calculan de forma correspondiente a la cantidad de alimento ingerido.

Análisis

Los supervivientes de la enfermedad inflamatoria del intestino se asignan aleatoriamente a grupos de dietas y se alimentan con las diferentes dietas. Después de un periodo de tratamiento, se realiza un seguimiento de los animales para determinar hallazgos clínicos (pérdida de peso corporal, diarrea sanguinolenta, actividad física reducida, anemia severa, longitud del colon acortada y lesión perianal (Kishimoto S, 2000, Dig Dis Sci. Vol ;45 (8):1608-16) y se preformó el ensayo de permeabilidad intestinal.

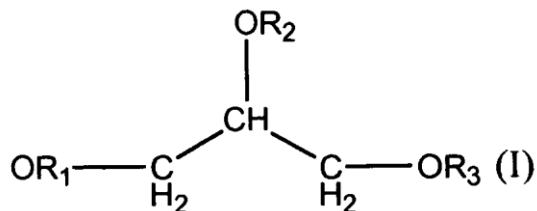
Ensayo de permeabilidad intestinal

Para evaluar el efecto de las diferentes dietas sobre la permeabilidad intestinal, se estudia la pérdida de lipopolisacáridos bacterianos (LPS; Escherichia coli serotipo 0111:B4; Sigma-Aldrich) desde el intestino examinando los niveles en sangre de LPS después de aplicar la carga intestinal. El LPS se proporciona a los animales mediante sonda. Treinta minutos después de la carga con LPS, los animales se sacrifican, y se recoge la sangre para el análisis mediante el ensayo de endotoxina usando el kit de lisado de amebocitos limulus (LAL) (Bio Whittaker, Walkersville, MD) (Lambert y col., 2003, J Pharmacol Exp Ther. Vol ;305(3):880-6).

La alimentación de los animales después de la inducción de enfermedades inflamatorias del intestino con la Dieta I dio como resultado la prevención del aumento de la permeabilidad intestinal. La alimentación con la Dieta I es causante de una reducción de los niveles de endotoxina en plasma en comparación con la Dieta I y la Dieta II. Los resultados muestran que el intestino de animales alimentados con la Dieta I es capaz de restaurar disminuciones en la función de barrera durante la recuperación de la enfermedad inflamatoria del intestino.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de lípidos que comprende al menos un triglicérido sintético de la fórmula I siguiente:



en la que R_1 , R_2 y R_3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente de entre H o un grupo acilo, en los que dicho grupo acilo se selecciona de un grupo constituido por restos de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y siendo el contenido total de restos de ácido palmítico de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 55 % del total de restos de ácidos grasos en la composición, para usar en la prevención y el tratamiento del síndrome del intestino corto, enfermedades inflamatorias del intestino y enterocolitis necrosante, y para usar en la promoción del desarrollo, la maduración, la adaptación y la diferenciación intestinal.

2. Composición para usar según la reivindicación 1, en la que R_2 es un resto de ácido graso saturado.

3. Composición para usar según la reivindicación 2, en la que el ácido graso saturado es un resto de ácido palmítico.

4. Composición para usar según la reivindicación 1, en la que al menos el 13 % del total de ácidos grasos en la posición sn-2 del esqueleto del triglicérido son restos de ácido palmítico.

5. Composición para usar según la reivindicación 1, en la que al menos el 30 % del total de restos de ácido palmítico están unidos en la posición sn-2 del esqueleto del triglicérido.

6. Composición para usar según la reivindicación 1, en la que R_1 y R_3 son restos de ácidos grasos insaturados.

7. Composición para usar según la reivindicación 6, en la que al menos el 50 % del total de restos de ácidos grasos en las posiciones sn-1 y sn-3 del esqueleto del triglicérido están insaturados.

8. Composición para usar según la reivindicación 7, en la que al menos el 35 % del total de restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácido oleico.

9. Composición para usar según la reivindicación 8, en la que al menos el 4 % de dichos restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácido linoleico.

10. Composición para usar según la reivindicación 9, en la que al menos el 6 % de dichos restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácido linoleico.

11. Composición para usar según la reivindicación 1, en la que los lípidos están constituidos por

0-10 % de ácidos grasos C8:0 del total de ácidos grasos;

0-10 % de ácidos grasos C10:0 del total de ácidos grasos;

0-22 % de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos;

0-15 % de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos;

15-55 % de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos; de los que al menos el 30 % están en la posición sn-2;

1-7 % de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos;

20-75 % de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos;

2-40 % de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos;

0-8 % de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos;

otros ácidos grasos están presentes en niveles inferiores al 8 % del total de ácidos grasos.

12. Composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, estando preparada dicha composición de lípidos a partir de una fuente natural, sintética o semisintética.

13. Composición para usar según la reivindicación 12, en la que la producción de dicha composición de lípidos implica una catálisis enzimática.

5 **14.** Composición para usar según la reivindicación 1, en la que dicha composición es una composición nutricional, una composición farmacéutica, una composición nutracéutica o un alimento funcional.

10 **15.** Composición para usar según la reivindicación 14, estando seleccionada dicha composición nutricional de sucedáneo de grasa de leche humana, leche artificial para niños, producto lácteo, helado, galleta, producto de soja, productos de panadería, de pastelería y pan, salsas, sopas, alimento preparado, alimento congelado, condimento, golosina, aceites y grasas, margarina, producto para untar, relleno, cereal, producto instantáneo, alimento para bebés, alimento para niños pequeños, barrita, aperitivo, dulce y producto de chocolate.

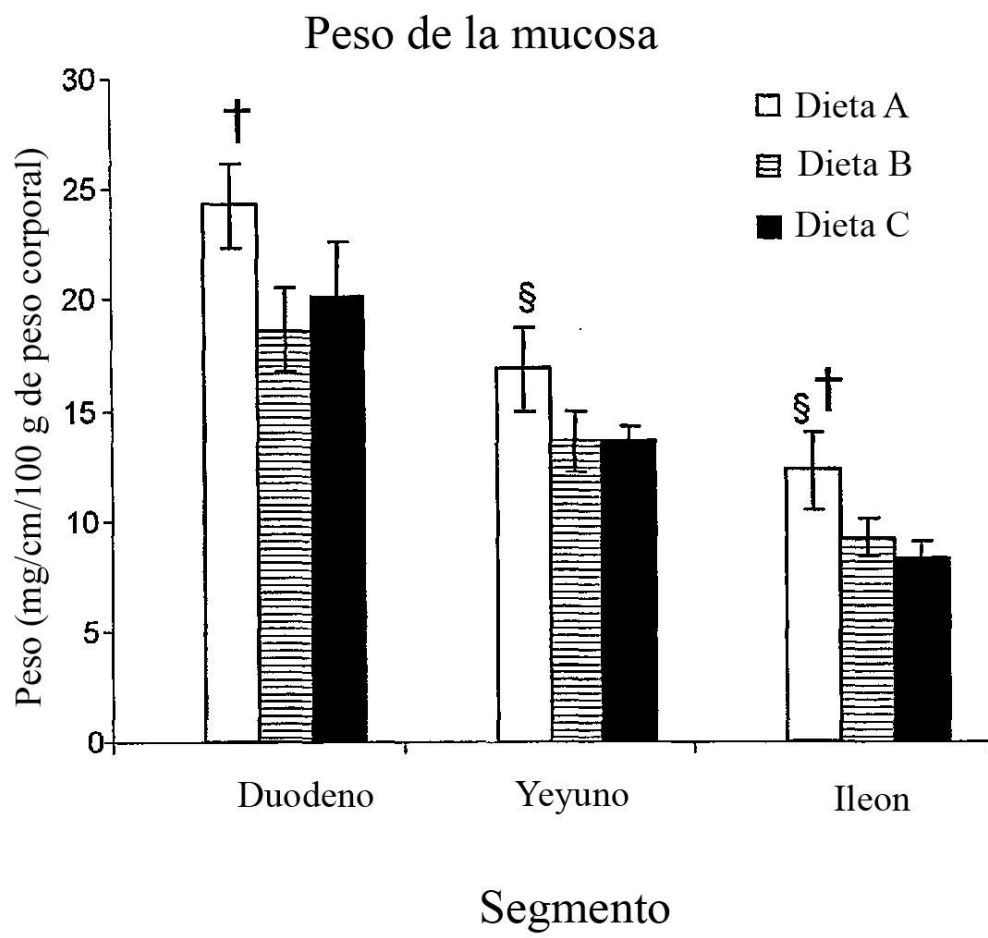


Figura 1

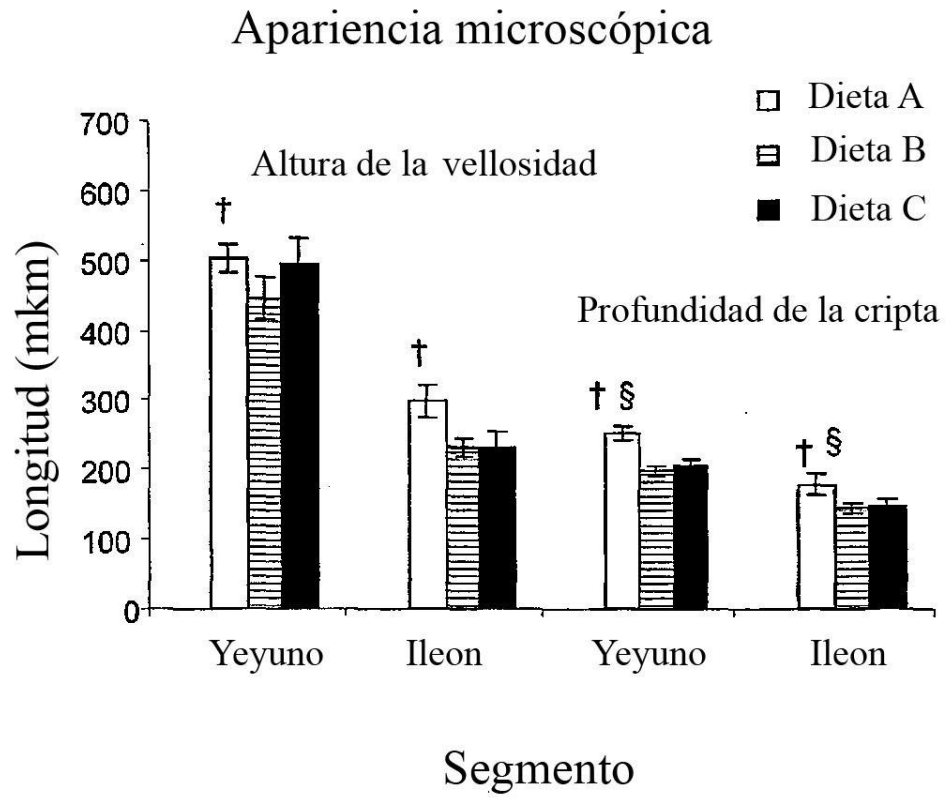


Figura 2

Proliferación celular

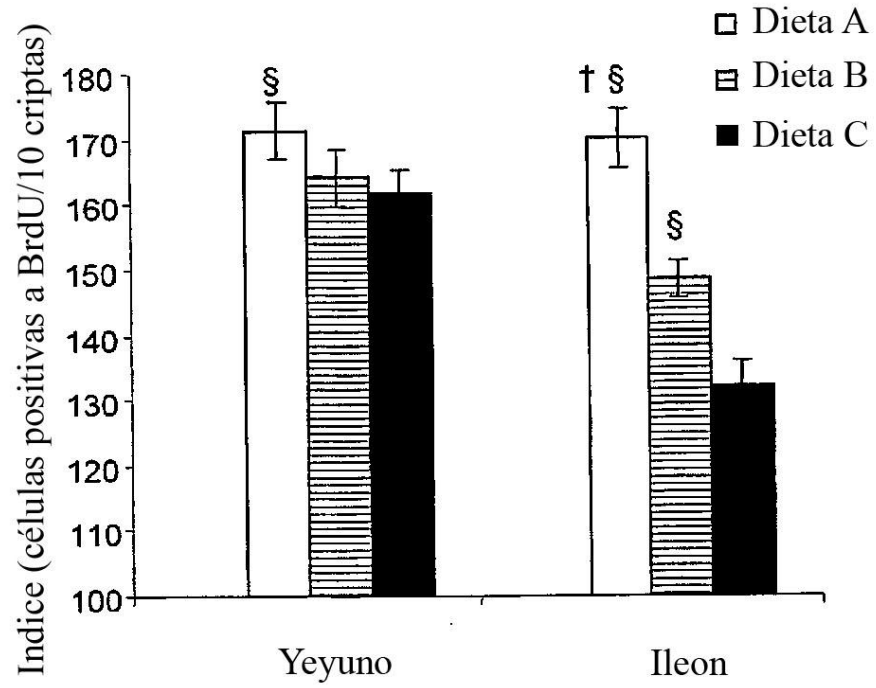


Figura 3

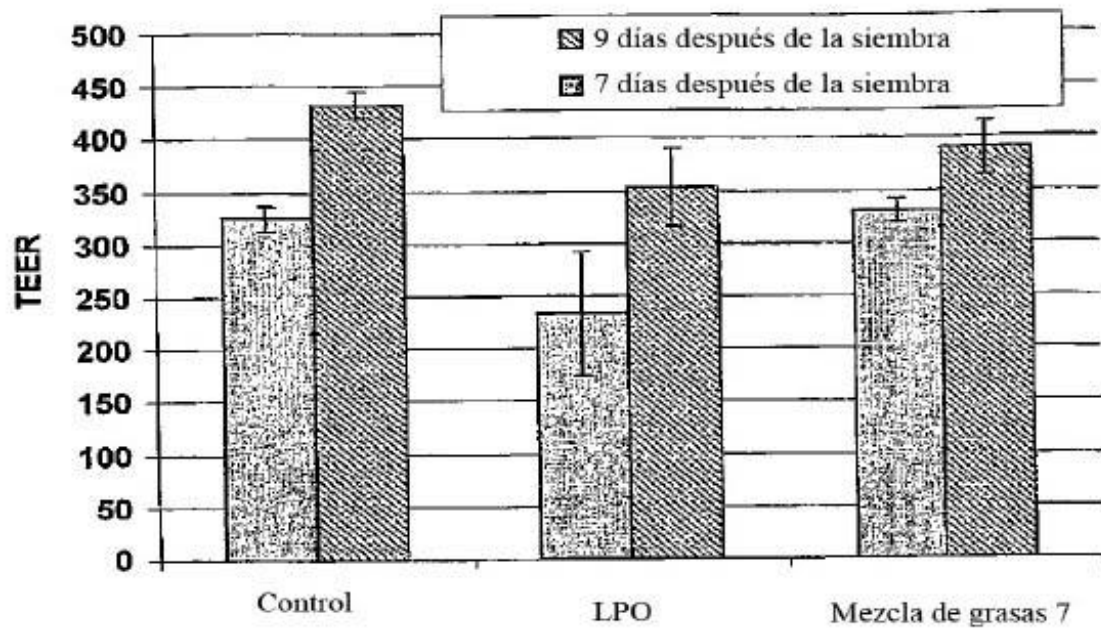


Figura 4A

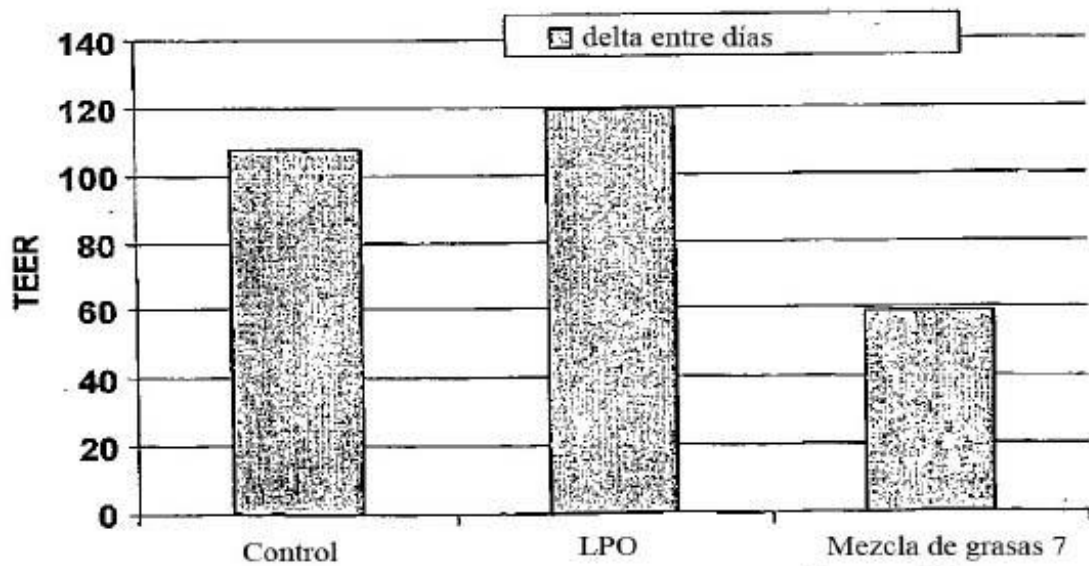


Figura 4B