

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 431**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11721378 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2563167**

54 Título: **Procedimientos y composiciones de lípidos para promover el desarrollo de la flora intestinal**

30 Prioridad:

26.04.2010 US 327964 P

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

25.05.2015

73 Titular/es:

**ENZYMOTEC LTD. (100.0%)
Sagi 2000 Industrial Park
36548 Kfar Baruch, IL**

72 Inventor/es:

**BAR-YOSEPH, FABIANA;
MANOR, YONATAN;
COHEN, TZAFRA;
GOREN, AMIT y
LIFSHITZ, YAEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 431 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

Procedimientos y composiciones de lípidos para promover el desarrollo de la flora intestinal

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la flora intestinal y, en particular, a productos para potenciar el desarrollo de la flora intestinal y por lo tanto, entre otros, potenciar el sistema inmunitario en un sujeto.

Antecedentes de la invención

10 Como se describe en la técnica, la flora intestinal está constituida por microorganismos que viven en el tracto digestivo de los animales y constituye la mayor reserva de flora humana. La simbiosis entre el tracto gastrointestinal y la gran cantidad de bacterias contribuye sustancialmente con la función digestiva normal. Por lo tanto, la flora intestinal sirve como barrera eficaz contra microorganismos patógenos y oportunistas, y esta 'resistencia a la colonización' es una de las funciones más importantes.

La flora normal presenta un equilibrio excesivamente complejo entre los microorganismos que normalmente residen en el tracto gastrointestinal, desempeñando una función importante en la nutrición, fisiología y regulación del sistema inmunitario del hospedador. [Bourlioux, P., et al. Am J Clin Nutr 78(4): 675-83,2003].

15 El número y perfil de las especies de flora intestinal varían mucho de acuerdo con la región del tracto gastrointestinal, siendo el colon el área más densamente poblada. La mayor cantidad de bacterias son anaerobios que no producen esporas, de los cuales las bacterias dominantes desde el punto de vista cuantitativo es *Bacteroides* spp. y *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp. y varios cocos gram-positivos. Las bacterias presentes en menor cantidad incluyen *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, metanógenos y bacterias reductoras de sulfato de diferenciación.

También se valora la importancia de la microflora intestinal. El metabolismo de la flora está implicado en la producción de vitaminas, modulación del sistema inmunitario, regulación del desarrollo intestinal, mejora de la digestión y absorción, inhibición de especies dañinas y eliminación de carcinógenos y toxinas y producción de hormonas para lograr que el hospedador almacene grasas y prevención del desarrollo de alergias.

25 La flora intestinal tiene un efecto continuo y dinámico en el intestino del hospedador y sistemas inmunitarios sistémicos. Las bacterias son componentes clave para promover el desarrollo temprano del sistema inmunitario mucoso del intestino en lo que se refiere a sus componentes físicos y función y desempeñan una función importante en su funcionamiento en el futuro. Las bacterias estimulan el tejido linfoide asociado a la mucosa del intestino para producir anticuerpos contra patógenos. El sistema inmunitario reconoce y combate las bacterias dañinas, pero no actúa contra las especies útiles/beneficiosas solamente, una tolerancia desarrollada en la infancia.

30 Con respecto a la inmunidad, descubrimientos recientes mostraron que la flora intestinal desempeña una función importante en la expresión intestinal de receptores tipo Toll (TLR), que son una clase de proteínas que desempeñan una función clave en el sistema inmunitario innato. Los TLR provocan que partes del sistema inmunitario reparen el daño causado por la radiación, por ejemplo. Los TLR también proporcionan la capacidad intestinal de discriminar entre las bacterias patógenas y comensales.

40 El intestino humano es estéril al nacimiento y la colonización microbiana se inicia durante el parto. Las primeras bacterias en establecerse son capaces de afectar la respuesta inmunitaria, lo cual hace más favorable a su propia supervivencia y menos a especies competidoras; por ende las primeras bacterias en colonizar el intestino son importantes para determinar la composición de la flora intestinal durante la vida de la persona. Por lo tanto, el desarrollo de la microflora depende del tipo de pauta de alimentación de los primeros años de vida.

45 Los lactantes alimentados con leche materna tienen una predominancia de *Bifidobacteria*. En lactantes alimentados con leche materna, la flora es no solo más rica en bifidobacteria sino que también incluye muchas menos especies propensas a ser patógenas [Bourlioux et al., *ibid.*]. Por el contrario, los lactantes alimentados con fórmula tienen una flora más compleja que se parece a la de un adulto, en el sentido de que *Bacteroides*, *Clostridia*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, cocos gram positivos, coliformes y otras especies están representados en proporciones casi iguales [Yoshioka, H., et al. *Pediatrics* 72(3): 317-21,1983]. Sin embargo, al momento del destete, hay un cambio de especies aeróbicas predominantemente facultativas tales como *Streptococci* y *Escherichia coli* a especies anaeróbicas mayormente obligadas. Se puede observar un efecto relacionado con la edad. La composición de la flora evoluciona con el tiempo, según la alimentación que reciben los lactantes, hasta que se parece a la flora de los adultos, a aproximadamente los 2 años de edad, cuando se cree que son lo suficientemente estables [Cummings, J. et al. *Eur J Nutr* 43 Suppl 2: III 18-11173,2004].

El tracto gastrointestinal de los recién nacidos es estéril, pero se coloniza inmediatamente después de nacer con

organismos del ambiente, mayormente de la madre. Durante el nacimiento vaginal, el contacto con la flora vaginal e intestinal es una fuente importante de la colonización de los lactantes [Orrhage K & Nord CE., Acta Paediatr. 88: Suppl (430): 47-57,1999]. Durante el nacimiento por cesárea, no hay contacto directo de la boca del recién nacido con la microbiota vaginal e intestinal, y las bacterias del ambiente desempeñan una función importante en la colonización intestinal de los lactantes. Algunos autores han sugerido que la composición de la primera microbiota humana podría tener efectos duraderos, hasta meses [Gronlund MM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 28: 1925,1999] o incluso años [Salminen S, et al., Gut, 53: 1388-9, 2004]. Por lo tanto, la composición de la microbiota entérica de los primeros días de vida sería un factor muy importante para lograr y mantener buena salud en los años venideros.

5
10 Por consiguiente, existe una necesidad constante y creciente de desarrollar formulaciones para lactantes que puedan imitar los efectos protectores de la leche humana, proporcionando una composición de microflora intestinal lo más similar posible a la de los lactantes alimentados con leche materna.

Generalmente, se proporcionan probióticos (como producto dietético) para afectar la composición de la flora intestinal. Además, se pueden usar prebióticos. Mientras que los probióticos se definen de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), como organismos vivos, que al administrarse en cantidades adecuadas, brindan un beneficio saludable al hospedador [Morais, M. B. y Jacob, C. M., J Pediatr (Rio J) 82(5 Suppl): S189-97, 2006], los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que afectan beneficiosamente al hospedador estimulando de modo selectivo el crecimiento de una especie bacteriana o una cantidad limitada de estas que ya residen en el colon con potencial para mejorar la salud [Parracho, H., et al. Proc Nutr Soc 66(3): 405-11, 30 2007]. Como tales, cualquier componente dietético que llega al colon intacto es un potencial prebiótico [Cummings et al., ibid.]. Un efecto de tipo prebiótico ocurre cuando hay un aumento de la actividad de bacterias saludables en el intestino humano. Los prebióticos estimulan el crecimiento de bacterias saludables tales como bifidobacteria y lactobacilli en el intestino y aumentan la resistencia a patógenos invasores. El mayor interés en el desarrollo de prebióticos se dirige a oligosacáridos no digeribles tales como fructooligosacáridos (FOS), oligosacárido transgalactosilado (TOS), Isomalto-oligosacárido (IMO), xilooligosacáridos (XOS), soyoligosacáridos (SOS), galactooligosacáridos (GOS) y lactosucrosa [Cummings et al., ibid.].

15
20
25

Un desarrollo relativamente nuevo en el área del enriquecimiento de la flora se encuentra en el campo de los simbióticos. El término simbióticos incluye la incorporación de un probiótico útil en un vehículo dietético adecuado con un prebiótico adecuado [Cummings et al., ibid.].

30 Diversas solicitudes de patente describen formulaciones para lactantes, varias de las cuales están basadas en composiciones que combinan una fuente de proteínas, fuente de carbohidratos, fuente de lípidos así como también vitaminas o minerales combinados con una fuente de microorganismos (probióticos) y/o de prebióticos.

El documento WO 2010/003790 describe una composición nutricional que comprende aminoácidos libres, una fuente de carbohidratos y una fuente de lípidos y puede estar libre de péptidos o libre de proteínas. La fuente de lípidos comprende triacilglicéridos enriquecidos con residuo de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol. La composición se usa para el tratamiento de lactantes alérgicos o lactantes con absorción intestinal deteriorada, para tratar, prevenir o aliviar dichos síntomas mientras se mejora la absorción de calcio en el tracto intestinal y/o se mejora la absorción de grasas en el tracto intestinal y/o se ablanda la consistencia de la materia fecal.

35

El documento WO 2001/41581 (EP 1 237 419) describe una fórmula para lactantes que comprende combinaciones de al menos un componente proteico, al menos un componente prebiótico, al menos un componente lipídico que comprende triglicéridos donde los residuos de ácido palmítico comprenden más del 10% (p/p) de todos los residuos de ácidos grasos presentes en los triglicéridos y al menos el 30% de los residuos de ácido palmítico se unen en la posición sn-2 de la estructura principal de triglicéridos.

40

El documento WO 2006/019300 describe una composición nutricional para lactantes de componentes proteicos, de grasas, de carbohidratos, de nucleótidos y un componente no de proteínas cargado negativamente, que imita los efectos protectores de la leche humana particularmente contra alergias e infecciones.

45

Los documentos WO 2008/005862 y WO 2008/005032 describen una fórmula para lactantes que comprende grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales así como también en un alimento base: gangliósidos, fosfolípidos, lactoferrina y ácido siálico. Esta formulación está dirigida a reducir el riesgo de diarrea en lactantes, así como también a producir un perfil de microflora intestinal similar al de lactantes alimentados con leche materna.

50

El documento WO 2004/112507 describe una fórmula dirigida tanto a lactantes como a niños pequeños que comprende una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos, una fuente de lípidos que incluyen al menos una cadena larga de ácidos grasos poliinsaturados (LC-PUFA) y probióticos. La fórmula se usa para fortalecer los defectos del sistema inmunitario natural y promover un desarrollo mental sano.

55

5 El documento WO 2004/112509 describe una composición nutricional que comprende grasas específicas u oligosacáridos no digeribles y al menos un microorganismo para inducir un patrón de maduración de la barrera intestinal similar al observado en la alimentación con leche materna y para mejorar adicionalmente la maduración de la barrera intestinal, asegurando una función óptima de la barrera en lactantes y/o manteniendo homeostasis de barrera intestinal.

10 El documento WO2006/108824 describe una fórmula para lactantes que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de carbohidratos y un probiótico. La fórmula se usa para modular el sistema inmunitario de un lactante neonatal para promover el desarrollo en las primeras semanas de vida de un lactante de una microbiota intestinal beneficiosa comparable a la encontrada en bebés alimentados con leche materna así como también promover la maduración del sistema inmunitario de un lactante neonatal en las primeras semanas de vida.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, que no pertenece a la invención, se describe un procedimiento para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, específicamente flora intestinal beneficiosa, que comprende administrar al sujeto una composición de lípidos comestibles que comprende

15 El documento WO 2009/16632 describe una composición grasa comestible, que comprende triglicéridos con restos de ácido palmítico del 15% - 55% del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico, para potenciar la resistencia de la estructura.

20 El documento WO 2009/047754 describe composiciones lipídicas, que comprenden triglicéridos con un 23,5% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, en las que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol es del 43% del total de ácido palmítico para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y la promoción del desarrollo y maduración intestinal.

25 Lucas, A. et al., describen un ensayo controlado aleatorio de una fórmula de leche de triglicéridos sintéticos para bebés prematuros [Archives of Disease in Childhood, BMJ Publishing, Londres, vol. 77, N° 3, páginas F178-F184, 1 de noviembre, 1997].

Kennedy, K. et al., describen un ensayo aleatorio de doble ciego de un triacilglicerol sintético en lactantes alimentados con fórmula. Los efectos sobre la bioquímica de las heces, características de las heces y mineralización ósea se desvelan específicamente [The American Journal of Clinical Nutrition, American Society for Nutrition, Estados Unidos, [online], Vol. 70, N° 5, páginas 920 a 927, 1 de enero, 1999].

30 Spurgeon et al., describen una investigación de la toxicidad del desarrollo, reproductivo y postnatal en general de la grasa de la leche humana equivalente Betapol™ [Food and Chemical Toxicology, Vol. 41, N° 10, páginas 1355-1366, 1 octubre, 2003].

35 Carnielli Virgilio, P et al., describen la posición estructural y la cantidad de ácido palmítico en las fórmulas para lactantes. Los efectos sobre la grasas, ácidos grasos y el equilibrio mineral se desvelan específicamente [Biosciences Information Service, Filadelfia, PA, Estados Unidos; 1996]. Fuente grasa de origen vegetal, en el que la fuente grasa comprende triglicéridos con restos de ácido palmítico del 15-55% de los ácidos grasos totales, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del ácido palmítico total.

40 En un aspecto adicional, que no pertenece a la invención, se desvela el uso de una composición de lípidos comestibles que comprende una fuente grasa de origen vegetal, en la que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico, para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto o para usar para preparar una formulación para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, específicamente flora intestinal beneficiosa.

45 La presente invención proporciona una fuente grasa de origen vegetal comestibles preparadas enzimáticamente, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, específicamente flora intestinal beneficiosa, en la que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

En otro aspecto, que no pertenece a la invención, se desvela un procedimiento para reducir la frecuencia y duración

5 de períodos de llanto en un sujeto, particularmente un lactante, que comprende administrar al sujeto una composición de lípidos que comprende una fuente grasa de origen vegetal, en el que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

10 En un aspecto adicional, que no pertenece a la invención, se desvela el uso de una composición de lípidos comestibles que comprende una fuente grasa de origen vegetal, en el que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico, para reducir la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto o para usar para preparar una formulación para reducir la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto.

15 En otro aspecto más, se desvela una fuente grasa de origen vegetal comestibles para usar para reducir la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto, en el que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

20 En otro aspecto, que no pertenece a la invención, se desvela un artículo alimenticio, en el que el artículo alimenticio comprende la composición de lípidos de origen vegetal (fuente grasa) de acuerdo con la invención, tal como se describe anteriormente y a continuación en relación con los aspectos para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, específicamente flora intestinal beneficiosa.

En otro aspecto, que no pertenece a la invención, se desvela un artículo alimenticio, en el que el artículo alimenticio comprende la composición de lípidos de origen vegetal (fuente grasa) de acuerdo con la invención, tal como se describe anteriormente y a continuación, para usar para reducir la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto, específicamente un lactante.

25 En otro aspecto más, que no pertenece a la invención, se desvela un paquete comercial que comprende:

- a) una fuente grasa de origen vegetal que tras la administración enteral a un sujeto promueve el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, específicamente flora intestinal beneficiosa;
- b) opcionalmente al menos uno de proteína, carbohidrato, vitamina, mineral y aditivos activos o no activos comestibles fisiológicamente aceptables;
- 30 c) opcionalmente al menos un vehicular o diluyente comestible fisiológicamente aceptables para llevar el o los constituyentes definidos en a) y b);
- d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en a), b) y/o c); y
- e) instrucciones de uso.

En otro aspecto más, que no pertenece a la invención, se desvela un paquete comercial que comprende:

- 35 a) una fuente grasa de origen vegetal que tras la administración enteral a un sujeto reduce la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto, específicamente un lactante;
- b) opcionalmente al menos uno de proteína, carbohidrato, vitamina, mineral y aditivos activos o no activos comestibles fisiológicamente aceptables;
- 40 c) opcionalmente al menos un vehículo o diluyente comestible fisiológicamente aceptable para llevar el o los constituyentes definidos en a) y b);
- d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en a), b) y/o c); e
- e) instrucciones de uso.

En algunas realizaciones, la composición de lípidos definida en la presente memoria descriptiva proporciona uno o más de al menos los siguientes efectos beneficiosos:

- 45 - tiene un efecto sobre la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto, que se selecciona del grupo que consiste en inhibir, prevenir y reducir la colonización de al menos una bacteria patógena;

- tiene un efecto sobre la colonización de al menos uno de bacterias bifidobacteria y/o lactobacilli en el intestino del sujeto, que se selecciona del grupo que consiste en potenciar, aumentar y promover la colonización de al menos una de bacterias bifidobacteria y/o lactobacilli;
- tienen un efecto beneficioso sobre el sistema inmunitario;

5 - tiene un efecto sobre el desarrollo de la flora intestinal en el intestino de un sujeto, que puede comprender uno o más de (i) promover el desarrollo de la flora intestinal que comprende predominantemente bifidobacteria y lactobacilli; (ii) aumentar la abundancia de bifidobacteria y lactobacilli; y (iii) reducir la colonización de al menos una bacteria patógena;

10 - tiene un efecto sobre el nivel de pH en el intestino del sujeto, en el que el efecto comprende la disminución del nivel de pH en el intestino (tal como se determinó, por ejemplo de una muestra de materia fecal del sujeto); y

- tiene un efecto sobre el período de llanto del sujeto, por ejemplo, lactante, en el que el efecto puede comprender reducir la cantidad de períodos de llanto (rachas) y/o reducir la frecuencia, duración y/o intensidad del llanto del lactante.

15 El efecto sobre el sistema inmunitario puede ser, pero no limitado a, un efecto que comprende uno o más de (i) tratamiento de al menos un trastorno del sistema inmunitario del sujeto, más específicamente en el que el al menos un trastorno del sistema inmunitario puede resultar del desequilibrio de la flora intestinal del sujeto; (ii) fortalecimiento del sistema inmunitario del sujeto; (iii) prevención (y/o reducción de incidencia) del desarrollo de trastornos inmunológicos; y (iv) mejora de la respuesta del sujeto a la vacunación.

20 Con respecto al llanto, en realizaciones específicas el efecto de reducción no está relacionado a las características de la materia fecal de los sujetos.

En algunas realizaciones, el al menos un trastorno del sistema inmunitario se selecciona de inflamación, alergia, atopía, intolerancia a la comida e infección y la composición de lípidos es eficaz para tratar el trastorno.

Cabe destacar que en varios aspectos y realizaciones de la invención el sujeto puede ser un sujeto sano. En dichas realizaciones el efecto de la composición de acuerdo con la invención puede ser preventivo.

25 **Breve descripción de los dibujos**

Para entender la invención y ver cómo puede llevarse a la práctica, se describirán las realizaciones, únicamente a modo de ejemplo no limitante, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La **Fig. 1** ilustra el efecto de la invención sobre el recuento de bacterias en la flora intestinal de los sujetos ensayados.

30 **Descripción detallada de la invención**

A pesar de que la invención se describe en la siguiente descripción detallada con referencia a una composición de lípidos de acuerdo con la invención para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto, debe entenderse que también está comprendido dentro de la presente descripción el uso de la composición de lípidos de la invención para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto así como también los aspectos restantes de la invención tal como se describe en la presente memoria descriptiva anteriormente y más adelante.

40 Los inventores de la presente invención han mostrado que los lactantes que se alimentaron con la composición de lípidos de acuerdo con la invención, por ejemplo, fórmula para lactantes que comprende lípidos estructurados adecuados, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, InFat™ como ejemplo no limitante, demostraron un perfil de flora intestinal similar al de los lactantes que se alimentaron con leche materna (tal como se detalla en la presente memoria descriptiva más adelante en los Ejemplos 3 y 4). Además, los inventores descubrieron sorprendentemente que los lactantes alimentados con una alimentación rica en ácido palmítico en la posición sn-2, como en las composiciones de lípidos empleadas en la presente invención, experimentaron la reducción en la cantidad de bacterias patógenas en el intestino (tal como se ilustra en la presente memoria descriptiva más adelante en las Tablas 10 y 12) mientras que la cantidad de bacterias beneficiosas en el intestino aumentó (tal como se ilustra en la Figura 1 y en Tablas 9 y 11 en la presente memoria descriptiva más adelante). Además, los inventores sorprendentemente encontraron que los lactantes alimentados con composición de lípidos de acuerdo con la invención mostraron considerablemente menos llanto desde el punto de vista estadístico, en intensidad y duración del llanto y también frecuencia de períodos/rachas de llanto (tal como se ilustra por ejemplo en la presente memoria descriptiva más adelante en el Ejemplo 5 y en la Tabla 13).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición de lípidos, por lo tanto, para promover, en un sujeto dicha flora intestinal que es beneficiosa para el sujeto por ejemplo, flora intestinal caracterizada por abundancia de bacterias que contribuyen a y/o tienen efectos positivos sobre la función digestiva.

5 Se desvela un procedimiento, que no pertenece a la invención, para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de lípidos que comprende una fuente grasa, más específicamente fuente grasa de aceite vegetal, en la que la fuente grasa es un triglicérido, más específicamente una fuente grasa de triglicérido de origen vegetal que comprende triglicéridos con aproximadamente del 15% a aproximadamente el 55% (%p/p en todo el texto, a menos que se indique lo contrario) de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos aproximadamente el 30% del total de ácido palmítico.

10 Se desvela un procedimiento, que no pertenece a la invención, para reducir la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto, por ejemplo un lactante, que comprende administrar al sujeto una composición de lípidos que comprende una fuente grasa de origen vegetal, en el que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

15 La presente invención proporciona una fuente grasa comestible, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, más específicamente fuente grasa de origen vegetal, para promover el desarrollo de la flora intestinal en un sujeto, en la que dicha fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos, más específicamente fuente grasa de origen vegetal, que comprende triglicéridos, más específicamente triglicéridos de origen vegetal y estructurados de origen vegetal con aproximadamente del 15% a aproximadamente el 55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos aproximadamente el 30% del total de ácido palmítico.

20 Cabe destacar que tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "**relación** de ácido palmítico" significa el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol como % del total de ácido palmítico en la composición de triglicéridos (aceite). Este "**relación** de ácido palmítico" también se refiere en la presente memoria descriptiva a la "**relación**", y es específicamente tal como se define y ejemplifica más adelante.

25 En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona una fuente grasa de origen vegetal comestible preparada enzimáticamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, en la que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con aproximadamente del 15% a aproximadamente el 55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos aproximadamente el 30% del total del ácido palmítico, para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto.

30 En el contexto de la invención, el término "**promover** el desarrollo de la **flora intestinal**" se usa para denotar uno cualquiera de efecto potenciador, inductor, estimulante y similar en la construcción y/o generación de flora intestinal (en el intestino) en un sujeto. La flora intestinal en el contexto de la invención se refiere a la población intestinal bacteriana dentro de al menos una parte del tracto intestinal. En algunas realizaciones, aumenta la abundancia de bifidobacteria y/o lactobacilli en la flora intestinal. En algunas otras realizaciones, la población de flora intestinal se enriquece predominantemente con bifidobacteria y/o lactobacilli, lo que significa que bifidobacteria y/o lactobacilli son más abundantes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición de lípidos de acuerdo con la invención aumenta la abundancia de bifidobacteria y/o lactobacilli en la flora intestinal del sujeto tratado. El término "**promover el desarrollo de la flora intestinal**" también se refiere en la presente memoria descriptiva a "**promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa**". En todas las realizaciones y aspectos de la invención la flora intestinal beneficiosa puede ser esencialmente equivalente y/o comparable a la flora intestinal de un sujeto alimentado con leche materna.

35 En algunas realizaciones, la composición de lípidos es eficaz para promover el desarrollo de la flora intestinal que comprende predominantemente bifidobacteria y lactobacilli.

En algunas realizaciones, la composición de lípidos es eficaz para mantener el perfil de flora intestinal normal.

40 En otras realizaciones más, la composición de lípidos es eficaz para inducir la aparición de la flora intestinal, proporcionando así una ventaja por ejemplo, al administrarse después del nacimiento, por ejemplo a partir del día uno o al comienzo después del nacimiento.

Además, en el contexto de la invención, debe entenderse que al promover el desarrollo de la flora intestinal, también puede tener lugar un efecto favorable sobre la colonización de bacterias patógenas. Por lo tanto, el término

5 "promover el desarrollo de la flora intestinal" también denota reducir, inhibir y/o eliminar la colonización de bacterias patógenas en el intestino. Dichas bacterias patógenas pueden estar afectadas por la presencia de flora intestinal favorable (tal como se compara con la referencia convencional como se describe anteriormente) que incluye, sin estar limitado a, organismos coliformes, enterobacteria, clostridia, staphylococcus, veillonella, proteus, P. aeruginosa, clostridium y diferentes tipos de streptococci.

Además, debe entenderse que el término "promover el desarrollo de la flora intestinal" abarca un efecto en el nivel de pH del intestino, es decir una reducción del nivel de pH en el intestino. Se aprecia que en lactantes sanos y alimentados con leche materna, el pH en el intestino se encuentra típicamente entre aproximadamente 5,5 y 6,5. El pH del intestino puede determinarse en función de las muestras de materia fecal obtenidas del sujeto tratado.

10 Todavía además, debe entenderse que el término "promover el desarrollo de la flora intestinal" abarca un efecto beneficioso sobre el sistema inmunitario del sujeto, por el cual se logra al menos uno o más de lo siguiente: (i) tratar al menos un trastorno del sistema inmunitario del sujeto, siendo este un resultado de desequilibrio de la flora intestinal del sujeto; (ii) fortalecer el sistema inmunitario del sujeto. El desequilibrio de la flora intestinal puede demostrarse por un bajo nivel de flora así como también por un desequilibrio en la población de la flora etc., en
15 comparación con la flora de un lactante sano alimentado con leche materna. El trastorno puede ser un trastorno crónico o agudo, y puede ser un trastorno involucrado en una función reducida o debilitada (deficiencia inmunitaria) o, de lo contrario, función elevada del sistema inmunitario (sistema híper inmunitario). Dicho trastorno puede seleccionarse del grupo que consiste en inflamación, atopía (por ejemplo, alergia, asma, eczema, rinitis y dermatitis atópica), intolerancia a la comida e infección, sin limitarse a esto. Al referirse a fortalecer el sistema inmunitario debe entenderse como incluir inducción, estimulación, potenciamiento y similares de un sistema inmunitario
20 debilitado así como también un sistema inmunitario sano.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" y similares se usa en la presente memoria descriptiva para referirse a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico en un sujeto, que incluye el profiláctico en términos de "prevenir" o prevenir parcialmente una afección o síntomas de desarrollo y/o
25 terapéutico en términos de "cura" parcial o completa de una afección indeseada ya existente. El término "tratar" se usa dentro del contexto de esta solicitud como tratamiento de sujetos que están sanos y/o padecen un trastorno, enfermedad o afección médica/fisiológica deteriorada.

En algunas realizaciones, la composición de lípidos es eficaz para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa para obtener un perfil de flora intestinal que es esencialmente equivalente y/o comparable al perfil de
30 flora intestinal normal conocido o predeterminado en un lactante sano alimentado con leche materna. El perfil de flora intestinal normal se determina en función de un nivel predeterminado de un grupo de lactantes sanos alimentados con leche materna. Un nivel que es esencialmente equivalente/comparable al del perfil normal predeterminado incluye desviaciones del nivel normal de aproximadamente el 5%, por momentos, aproximadamente el 10% e incluso hasta aproximadamente el 15% del nivel predeterminado.

35 En algunas realizaciones, el procedimiento desvelado, que no pertenece a la invención, se usa para desarrollar un perfil de flora intestinal que es esencialmente equivalente/comparable al del lactante alimentado con leche materna.

Tal como se menciona anteriormente, en todos los aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa surge de una fuente vegetal.

40 En varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede tener un efecto sobre la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto, en la que el efecto se selecciona del grupo que consiste en inhibir, prevenir y reducir la colonización de al menos una bacteria patógena.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede tener un efecto beneficioso sobre el sistema inmunitario del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto padece de al menos un trastorno del sistema inmunitario que resulta de o está asociado al desequilibrio de la flora intestinal.

45 En los diversos aspectos y realizaciones de la invención, el al menos un trastorno en el sistema inmunitario se selecciona de inflamación, atopía, alergia, intolerancia a la comida e infección y la composición de lípidos es eficaz para tratar o prevenir o reducir la gravedad del trastorno. En algunas realizaciones, la atopía se selecciona del grupo que consiste en alergia, asma, eczema, rinitis y dermatitis atópica.

50 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede promover el desarrollo de la flora intestinal abundante con bifidobacteria y/o lactobacilli. En algunas realizaciones, la flora intestinal promovida comprende predominantemente bifidobacteria y/o lactobacillus.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede potenciar la colonización (aumentar la abundancia) de al menos una bacteria beneficiosa en el intestino del sujeto. Más específicamente, las

bacterias pueden seleccionarse del grupo que consiste en bifidobacteria y lactobacilli.

5 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede inhibir la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto. En algunas realizaciones, las bacterias patógenas se seleccionan del grupo que consiste en organismos coliformes, enterobacterias, clostridia, veillonella, proteus, P. aeruginosa, clostridium, staphylococcus y streptococci. En algunas realizaciones, las bacterias patógenas son clostridium y/o staphylococcus.

10 El sujeto de acuerdo con una realización específica de la invención es un niño. Además, el término "**niño**" denota lactantes (desde el nacimiento, recién nacido, hasta aproximadamente los 12 meses, es decir, aproximadamente 1 año) y niños pequeños (de aproximadamente un año hasta aproximadamente 3 años de edad). El lactante puede ser un lactante prematuro y un lactante a término, así como un lactante nacido por parto natural, cirugía (cesárea), así como cualquier otro modo de parto. El término "**recién nacido**" incluye lactantes prematuros, lactantes posttérmino y recién nacidos a término.

15 En algunas realizaciones, el procedimiento desvelado, que no pertenece a la invención, comprende proporcionar la composición de lípidos al lactante durante un período de tiempo desde el día uno hasta semanas después del nacimiento.

En algunas realizaciones, el niño es un niño al que se le diagnostica (mediante técnicas convencionales) o que es propenso a desarrollar al menos uno de los siguientes:

- un desequilibrio del nivel, por ejemplo, nivel bajo o un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal, particularmente en comparación con el perfil de flora intestinal de los lactantes alimentados con leche materna;
- 20 - un trastorno en el sistema inmunitario relacionado con el desequilibrio del nivel o desequilibrio del perfil de población de flora intestinal;
- un trastorno relacionado o provocado por un trastorno del sistema inmunitario relacionado con un desequilibrio del nivel de flora intestinal (por ejemplo, bajo nivel de flora) o un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal. El trastorno puede ser, de modo no limitante, inflamación, atopía (por ejemplo, alergia, asma, eczema, rinitis y dermatitis atópica), intolerancia a la comida e infección.

30 Las poblaciones de sujetos con riesgo de padecer los trastornos mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a, niños nacidos prematuramente, lactantes nacidos por cesárea, vegetarianos, naturistas, sujetos que toman medicinas, por ejemplo, antibióticos que pueden afectar su flora intestinal, sujetos con alimentación limitada o deficiente, sujetos sometidos a terapia contra el cáncer, por ejemplo, quimioterapia y/o radioterapia, que pueden afectar su flora intestinal.

35 Por lo tanto, en los varios aspectos y realizaciones de la invención, el sujeto puede ser un niño. El niño puede ser un lactante o un niño pequeño. En algunas realizaciones, el lactante es un lactante nacido por cesárea. En algunas realizaciones, el lactante es un recién nacido que puede ser un lactante prematuro y un lactante a término. En algunas realizaciones, el sujeto es propenso o se encuentra en riesgo de desarrollar un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal en comparación con los lactantes alimentados con leche materna. En algunas realizaciones, el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal en comparación con los lactantes alimentados con leche materna. En algunas realizaciones, el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal. En algunas realizaciones, el sujeto es alimentado con fórmula y, por lo tanto, se encuentra en riesgo de desarrollar un desequilibrio del perfil de población de flora intestinal en comparación con los lactantes alimentados con leche materna.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos puede ser eficaz para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa para obtener un perfil de flora intestinal que es esencialmente equivalente al perfil de flora intestinal normal conocido o predeterminado en un lactante sano alimentado con leche materna.

45 En todos los aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos es eficaz para desarrollar un perfil de flora intestinal beneficiosa que es esencialmente equivalente o comparable al del lactante alimentado con leche materna.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la composición de lípidos se puede proporcionar al lactante durante un período de tiempo desde el día uno hasta semanas, meses, etc. después del nacimiento.

50 Los triglicéridos de acuerdo con la invención pueden comprender residuos de ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados y/o poliinsaturados.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, los residuos de ácidos grasos en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol puede ser un residuo de ácido graso saturado, que incluye residuos de ácidos grasos C₈ a C₂₄, y en algunas realizaciones particulares C₁₄-C₁₈.

5 El ácido graso saturado puede ser uno cualquiera de: ácido butírico (ácido butanoico, C4:0), ácido caproico (ácido hexanoico, C6:0), ácido caprílico (ácido octanoico, C8:0), ácido cáprico (ácido decanoico, C10:0), ácido láurico (ácido dodecanoico, C12:0), ácido mirístico (ácido tetradecanoico, C14:0), ácido palmítico (ácido hexadecanoico, C16:0), ácido esteárico (ácido octadecanoico, C18:0), ácido araquídico (ácido eicosanoico, C20:0) y ácido behénico (ácido docosanoico C22:0).

10 En algunas realizaciones específicas, el residuo de ácido graso saturado es predominantemente un residuo de ácido palmítico.

En los varios aspectos y realizaciones de la invención, en la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención al menos aproximadamente el 30%, por momentos, al menos aproximadamente el 33%, por momentos, al menos aproximadamente el 38%, e incluso, por momentos, al menos aproximadamente el 40% de los residuos de ácido palmítico totales están presentes en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol.

15 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, en la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención al menos aproximadamente el 50%, por momentos, al menos aproximadamente el 70% de los restos de ácidos grasos totales en las posiciones sn-1 y sn-3 de la estructura principal del glicerol son insaturados.

El ácido graso insaturado puede ser uno cualquiera de ácido oleico (C18:1), ácido linoleico (C18:2), ácido α -linolenico (C18:3) y ácido gadoleico (C20:1).

20 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, en la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención al menos aproximadamente el 35%, por momentos, al menos aproximadamente el 40% de los restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácidos oleicos.

25 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, en la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención al menos aproximadamente el 4%, por momentos, al menos aproximadamente el 6% de los restos de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácidos linoleicos.

30 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa de origen vegetal está caracterizada por presentar los siguientes parámetros: (i) al menos el 30%, por momentos, al menos el 33%, por momentos, al menos el 38%, e incluso por momentos, al menos el 40% de los residuos de ácido palmítico totales están en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol; (ii) al menos el 50%, por momentos, al menos el 70% de los restos de ácido graso en las posiciones sn-1 y sn-3 de la estructura principal del glicerol son insaturados; (iii) al menos el 35%, por momentos, al menos el 40% de los restos de ácido graso insaturado en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácido oleico; y (iv) al menos el 4%, por momentos, al menos el 6% de los restos de ácido graso insaturado en las posiciones sn-1 y sn-3 son restos de ácido linoleico.

35 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa de origen vegetal comprende triglicéridos con aproximadamente del 15% a aproximadamente el 40% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos. En algunas realizaciones, la fuente grasa de origen vegetal comprende triglicéridos con aproximadamente del 15% a aproximadamente el 33% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos.

40 Por lo tanto, el contenido de ácido palmítico de la fuente grasa derivadas puede ser el 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54% o 55% del total de ácidos grasos.

45 En los varios aspectos y realizaciones de la invención, en la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención, al menos aproximadamente el 13% p/p, por momentos, al menos aproximadamente el 15%, por momentos, al menos aproximadamente el 18%, e incluso, por momentos, al menos aproximadamente el 22% del total de residuos de ácido graso en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol son residuos de ácido palmítico.

Un ejemplo no limitante de la composición de lípidos o la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con todos los aspectos de la invención comprende:

0%-10% - residuo de ácido graso C8:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

50 0%-10% - residuo de ácido graso C10:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

0%-22% - residuo de ácido graso C12:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

0%-15% - residuo de ácido graso C14:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

15%-55% - residuo de ácido graso C16:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

1%-7% - residuo de ácido graso C18:0 del total del contenido de residuo de ácido graso;

5 20%-75% - residuo de ácido graso C18:1 del total del contenido de residuo de ácido graso;

2%-40% - residuo de ácido graso C18:2 del total del contenido de residuo de ácido graso; y

0%-8% - residuo de ácido graso C18:3 del total del contenido de residuo de ácido graso; y

en el que al menos el 30%, por momentos, al menos el 33%, e incluso por momentos, al menos el 40% del residuo de ácido graso C16:0 del total del contenido de residuo de ácido graso se encuentra en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol.

10

De acuerdo con una realización más particular, la composición de lípidos o la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con todos los aspectos de la invención comprende: 0%-2%- residuo de ácido graso C8:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 0%-2%- residuo de ácido graso C10:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 5%-15%- residuo de ácido graso C12:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 2%-10% - residuo de ácido graso C14:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 17%-25%- residuo de ácido graso C16:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 2%-5%- residuo de ácido graso C18:0 del total del contenido de residuo de ácido graso; 28%-48%- residuo de ácido graso C 18:1 del total del contenido de residuo de ácido graso; 5%-20%- residuo de ácido graso C 18:2 del total del contenido de residuo de ácido graso; 1%-3%- residuo de ácido graso C18:3 del total del contenido de residuo de ácido graso; y en la que al menos el 30%, por momentos, al menos el 33%, e incluso por momentos, al menos el 40% del residuo de ácido graso C16:0 del total del contenido de residuo de ácido graso se encuentra en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol.

15

20

Más específicamente, la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención comprende 0%-10% de ácidos grasos C8:0 del total de ácidos grasos, preferentemente 0%-2%; 0%-10% de ácidos grasos C10:0 del total de ácidos grasos, preferentemente 0-2%; 0-22% de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos, preferentemente 5-15%; 0-15% de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos, preferentemente 2-10%; 15-55% de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos, de los cuales el 30% se encuentran esterificados en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol; 1-7% de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos, preferentemente 2-5%; 20-75% de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos, preferentemente 28-48%; 2-40% de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos, preferentemente 5-20%; 0-8% de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos, preferentemente 1-3%; otros ácidos grasos están presentes cada uno en niveles inferiores al 8% del total de ácidos grasos, preferentemente inferiores al 5%.

25

30

Por lo tanto, la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención puede comprender: 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% de los ácidos grasos C8:0 del total de ácidos grasos; 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos; 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21% o 22% de ácidos grasos C12:0 del total de ácidos grasos; 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15% de ácidos grasos C14:0 del total de ácidos grasos; 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54% o 55% de ácidos grasos C16:0 del total de ácidos grasos; 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 25 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8% o 7% de ácidos grasos C18:0 del total de ácidos grasos; 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%,38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 30 73%, 74% o 75% de ácidos grasos C18:1 del total de ácidos grasos; 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 22%, 23%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40% de ácidos grasos C18:2 del total de ácidos grasos; 0%, 0,5%, 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, 7%, 7,2%, 7,5%, 7,8% o 8% de ácidos grasos C18:3 del total de ácidos grasos.

35

40

45

50

Se describen fuentes grasas de origen vegetal específicas en el documento WO05/036987, que se incorpora en su totalidad a la presente memoria descriptiva mediante referencia. Estas incluyen concentrados grasos (bases grasas), mezclas grasas, fórmulas para lactantes que comprenden los concentrados/mezclas y otros alimentos y artículos alimenticios.

5 Son particularmente interesantes las fuentes grasas de origen vegetal basadas en aceites sintéticos comestibles (que se pueden producir enzimáticamente), que imitan la composición de triglicéridos de la grasa de leche materna humana cuando se mezclan con aceites vegetales comestibles (que se pueden distribuir aleatoriamente antes de la mezcla). Dichas fuentes grasas tienen un nivel alto de ácido palmítico en la posición sn-2 de los triglicéridos, y un nivel alto de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3. Los aceites de este tipo son varios productos del solicitante de la marca InFat™ (Enzymotec Ltd., Migdal HaEmeq, Israel). InFat™ es usada por el solicitante para una amplia selección de bases grasas (concentrados grasos) para su uso, cuando se diluyen/mezclan con aceites vegetales, en la preparación de fórmulas para lactantes, complementos y artículos alimenticios dietéticos y también para las mezclas resultantes. Los ejemplos de las composiciones InFat™ se muestran en la Tabla 1 dada a continuación.

10 Por lo tanto, la fuente grasa de origen vegetal usada por la presente invención puede ser un concentrado, particularmente una composición de base grasa preparada enzimáticamente que comprende una mezcla de triglicéridos de origen vegetal, con un contenido total de residuos de ácidos palmíticos como máximo del 38%, por momentos, como máximo del 50%, del total de residuos de ácidos grasos; y con al menos el 50%, por momentos, al menos el 52,9%, incluso por momentos, al menos el 60% de los restos de ácidos grasos en la posición sn-2 de la estructura principal del glicerol son residuos de ácidos palmítico.

15 InFat™ es un ingrediente a base de grasa avanzado para la producción de preparaciones grasas usadas en la alimentación de los lactantes y en fórmulas para lactantes. Es una base de grasas exclusiva, diseñada o fabricada con composiciones y estructuras de triglicéridos específicas, que actualmente se descubrió que son eficaces para promover el desarrollo de la flora intestinal, particularmente en poblaciones de lactantes propensas a padecer problemas relacionados con la flora intestinal, así como otras poblaciones similares.

20 Por lo tanto, en los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa de origen vegetal se realiza de forma enzimática.

25 Además, en los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa de origen vegetal y/o al menos un triglicérido de la fuente grasa derivadas se pueden seleccionar del grupo que consiste en triglicéridos de origen natural, triglicéridos sintéticos, triglicéridos semisintéticos y triglicéridos producidos artificialmente. En algunas realizaciones adicionales, los triglicéridos se pueden obtener de una fuente vegetal.

30 La fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención también puede ser un sucedáneo de una composición grasa de leche materna humana o una composición que imita la grasa de leche materna humana que comprende una mezcla de al menos el 25% del concentrado de la base grasa con hasta el 75% de al menos un aceite vegetal. En algunas realizaciones específicas, la fuente grasa derivada puede comprender el 25%, 30%, 36%, 50%, 52%, 60%, 63%, 73% y 83% del concentrado de base grasa y el 75%, 70%, 64%, 50%, 48%, 40%, 37%, 27% y 17%, respectivamente, de al menos un aceite vegetal.

35 Los siguientes ejemplos presentan doce mezclas, 1 a 12, en las que se usan distintas cantidades del concentrado de base de grasas (InFat™), del 25% hasta el 83% del contenido de la mezcla.

El aceite vegetal usado en la preparación de las mezclas puede ser al menos uno de aceite de soja, palma, canola, coco, palmiste, girasol, maíz, cártamo y colza, así como otros aceites y grasas vegetales y mezclas de los mismos.

40 Por lo tanto, en los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fuente grasa de origen vegetal comprende una base de grasas mezclada con una mezcla de aceites vegetales, en la que la mezcla comprende aceites seleccionados del grupo que consiste en, de modo no limitante, aceite de soja, palma, canola, coco, palmiste, girasol, maíz, cártamo y colza. Los aceites vegetales (aceites de mezcla) pueden ser química o enzimáticamente distribuidos aleatoriamente antes de mezclarlos con la base de grasas (concentrado graso).

45 Cabe destacar que la fuente grasa de origen vegetal de la presente invención se puede usar en la preparación de fórmula para lactantes. La fórmula para lactantes usada por la invención comprende, además de la fuente grasa, al menos un componente de proteínas y opcionalmente al menos uno de fuente de carbohidratos, vitaminas, minerales, nucleótidos y aminoácidos.

Por lo tanto, en los varios aspectos y realizaciones de la invención, la fórmula para lactantes comprende la fuente grasa de origen vegetal, junto con una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos, minerales, vitaminas y opcionalmente al menos uno de vehículo, diluyente, aditivo o excipiente.

50 Los términos "lípidos" y "grasa" se usan como sinónimos en la presente memoria descriptiva.

Los procedimientos desvelados, que no pertenecen a la invención, se llevan a la práctica más correctamente a través de la administración a un sujeto de una fórmula para lactantes o un artículo alimenticio preparados con y que

comprenden la fuente grasa de origen vegetal como se describe en la presente memoria descriptiva, ya sea en forma de una base concentrada o en forma de una mezcla. Los ejemplos no limitantes de un concentrado/base graso/a son las bases grasas 1 a 11, y los ejemplos no limitantes de mezclas son las mezclas grasas 1 a 12.

5 La administración generalmente es por vía oral o por vía enteral, que pueden incluir el uso de alimentación por sonda, con un tubo de alimentación gástrico, sonda, etc., particularmente cuando se adapta para la alimentación de lactantes.

10 En otro de sus aspectos, la presente invención proporciona una fuente grasa de origen vegetal comestible, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto, en la que la fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

15 En algunas realizaciones, la fuente grasa de origen vegetal tiene un efecto sobre la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto, en la que el efecto se selecciona del grupo que consiste en inhibir, prevenir y reducir la colonización de al menos una bacteria patógena.

En algunas realizaciones, la fuente grasa de origen vegetal puede afectar al sistema inmunitario del sujeto.

En algunas realizaciones, la fuente grasa afecta al sistema inmunitario del sujeto, en las el sujeto padece al menos un trastorno del sistema inmunitario que resulta de un desequilibrio de la flora intestinal.

20 En algunas realizaciones, el al menos un trastorno del sistema inmunitario se puede seleccionar de inflamación, atopía, alergia, intolerancia a la comida e infección y la composición de lípidos es eficaz para tratar el trastorno.

En algunas realizaciones, la atopía se puede seleccionar del grupo que consiste en alergia, asma, eczema, rinitis y dermatitis atópica.

En algunas realizaciones, la fuente grasa de origen vegetal promueve el desarrollo de la flora intestinal que comprende predominantemente bifidobacteria y lactobacilli.

25 En algunas realizaciones adicionales, la fuente grasa de origen vegetal puede potenciar la colonización (aumentar la abundancia) de al menos una bacteria beneficiosa en el intestino del sujeto. Más específicamente, las bacterias se pueden seleccionar del grupo que consiste en bifidobacteria y lactobacilli.

En algunas realizaciones adicionales, la fuente grasa de origen vegetal inhibe la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto.

30 En algunas realizaciones, la bacteria patógena se selecciona del grupo que consiste en organismos coliformes, enterobacteria, clostridia, veillonella, proteus, P. aeruginosa, clostridium, staphylococcus y streptococci. En algunas realizaciones, las bacterias patógenas son clostridium y/o staphylococcus.

35 La composición de la fuente de grasa/lípidos de acuerdo con la invención se puede formular como o dentro de un producto comestible. Con este fin, la composición de la fuente de grasa/lípidos se puede combinar con al menos una sustancia probiótica y prebiótica.

El producto comestible puede ser una composición alimenticia, una composición farmacéutica, una composición nutracéutica y/o un alimento funcional. El producto comestible se puede proporcionar en forma fluida (por ejemplo, como una bebida), así como en forma sólida o semisólida (por ejemplo, como papilla o producto comestible sólido).

40 La fuente grasa de acuerdo con la invención puede estar comprendida en uno cualquiera de artículo alimenticio y fórmula para lactantes. El artículo alimenticio se puede seleccionar de los productos de panadería, incluyendo pan, particularmente galletas y pasteles, sucedáneo de grasa de leche materna, productos lácteos, incluyendo leche y bebidas lácteas, helado, productos a base de cereales, salsas, sopa, pastas para untar, incluyendo margarina, rellenos, aceites y grasas, productos a base de soja, productos a base de carne, productos a base de comida frita, productos de confitería, barras, caramelos, dulces y chocolates, bocadillos, bebidas y licuados, productos instantáneos, bebidas instantáneas, alimentos congelados, alimentos preparados para lactantes, niños que comienzan a caminar y niños pequeños, incluyendo puré de verduras cocidas y/o puré de fruta, condimentos y aceites y grasas comestibles.

50 Por lo tanto, en otro de los aspectos, que no pertenecen a la invención, se desvela un artículo alimenticio que comprende la fuente grasa de origen vegetal de acuerdo con la invención para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto, en los que dicho artículo alimenticio se selecciona de productos de panadería,

5 incluyendo pan, particularmente galletas y pasteles, sucedáneo de grasa de leche materna, productos lácteos, incluyendo leche y bebidas lácteas, helado, productos a base de cereales, salsas, sopa, pastas para untar, incluyendo margarina, rellenos, aceites y grasas, productos a base de soja, productos a base de carne, productos a base de comida frita, productos de confitería, barras, caramelos, dulces y chocolates, bocadillos, bebidas y licuados, productos instantáneos, bebidas instantáneas, alimentos congelados, alimentos preparados para lactantes, niños que comienzan a caminar y niños pequeños, y para adultos, incluyendo puré de verduras cocidas y/o de fruta, condimentos y aceites y grasas comestibles.

10 En un aspecto adicional, que no pertenece a la invención, se desvela un paquete comercial para preparar una fuente grasa comestible o artículo alimenticio recomendado para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto y/o para reducir la frecuencia y duración de los períodos de llanto en un sujeto, de acuerdo con la invención. Además de los constituyentes activos y no activos, el paquete comercial contiene instrucciones para su uso. Estas incluyen condiciones de almacenamiento, instrucciones para la preparación de la fuente grasa o artículo alimenticio para la administración, diluciones requeridas, dosificaciones, frecuencia de administración y similares. Un paquete comercial de acuerdo con la invención también puede contener la fuente grasa de origen vegetal en forma lista para usar, junto con las instrucciones de uso. Generalmente, las dosificaciones se determinan de acuerdo con la edad, peso, sexo y afección del sujeto, de acuerdo con la práctica médica correcta de conocimiento del médico facultativo u otro personal médico.

15 Por lo tanto, se desvela paquete comercial, que no pertenece a la invención, que comprende:

- 20 a) una fuente grasa de origen vegetal que tras la administración enteral a un sujeto promueve el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en el sujeto;
- b) opcionalmente al menos uno de proteína, carbohidrato, vitamina, mineral y aditivo activo o no activo comestibles fisiológicamente aceptables;
- c) opcionalmente al menos un vehículo o diluyente comestible fisiológicamente aceptable para llevar el o los constituyentes definidos en a) y b);
- 25 d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en a), b) y/o c); y
- e) instrucciones de uso.

En todavía otro aspecto, que no pertenece a la invención, se desvela paquete comercial que comprende:

- a) una fuente grasa de origen vegetal que tras la administración enteral a un sujeto reduce la frecuencia y duración de períodos de llanto en un sujeto, específicamente un lactante;
- 30 b) opcionalmente al menos uno de proteína, carbohidrato, vitamina, mineral y aditivos activos o no activos comestibles fisiológicamente aceptables;
- c) opcionalmente al menos un vehículo o diluyente comestible fisiológicamente aceptable para llevar el o los constituyentes definidos en a) y b);
- d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en a), b) y/o c);
- 35 e
- e) instrucciones de uso.

En una realización específica de los paquetes comerciales desvelados, la fuente grasa de origen vegetal es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en la que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos el 30% del total de ácido palmítico.

En algunas realizaciones, la composición de lípidos puede ser enriquecida artificialmente con al menos un triglicérido. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "*enriquecido artificialmente*" se usa para denotar que la composición de lípidos, si bien en general se origina en una fuente natural de lípidos, se somete al menos a una modificación, generalmente una etapa de procesamiento enzimático, aunque de modo no limitante, que promueve el enriquecimiento de los lípidos con al menos un triglicérido según se define.

45 La fuente natural de lípidos puede ser cualquier fuente de lípidos comestibles, preferentemente, un aceite vegetal, incluyendo, de modo no limitante, aceite de soja, aceite de palma, aceite de canola, aceite de coco, aceite de palmiste, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de cártamo y aceite de colza.

La composición de lípidos preferentemente se proporciona al sujeto por vía oral, por ejemplo, en forma de un producto comestible, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

5 Los procedimientos desvelados, que no pertenecen a la invención, pueden ser procedimientos a corto plazo, así como procedimientos a largo plazo. En otras palabras, el sujeto, en particular, el lactante, niño pequeño o niño mayor, puede recibir una sola dosis de la composición de lípidos o un producto comestible que comprende la composición de lípidos, así como una serie de dosis de la composición de lípidos, por día, una serie de dosis a lo largo de un período de varios días, semanas, meses y 1, 2, 3 o más años. Se reconoce que cuando los procedimientos desvelados se llevan a cabo durante un período de tiempo prolongado, la composición de la fuente grasa y/o el producto pueden variar dependiendo de la edad del sujeto, así como de otras consideraciones, tales como las necesidades alimenticias. La administración puede comenzar en cualquier momento desde el primer día después del nacimiento. La administración también se puede proporcionar a un sujeto alimentado con leche materna, como alimentos complementarios, o durante o después del destete, o cuando la persona que amamanta (generalmente la madre) está ausente o no puede amamantar.

10 Por lo tanto, el procedimiento desvelado, que no pertenece a la invención, de promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto permite mantener un perfil de flora intestinal ventajoso, por ejemplo, de modo no limitante, el perfil de flora intestinal de un lactante, bebé o niño pequeño alimentado con leche materna.

En algunas realizaciones, el triglicérido de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste por triglicéridos de origen natural, triglicéridos sintéticos, triglicéridos semisintéticos y triglicéridos producidos artificialmente, todos derivados de una fuente vegetal.

20 Tal como se usan en la presente memoria descriptiva, las formas "**un/una**" y "**el/la**" incluyen referencias singulares así como también plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Por ejemplo, el término "**un triglicérido**" incluye uno o más triglicéridos que pueden formar juntos una base de lípidos o una mezcla de lípidos. El término "**que consiste esencialmente en**" se usa para definir la composición de lípidos que incluye los elementos relacionados pero excluye otros elementos, es decir, el término composición de lípidos se usa para definir una composición que está constituida esencialmente por lípidos solamente. "**Consiste en**" significará por ende la exclusión de uno o más pequeñas cantidades de otros elementos. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición se encuentran dentro del alcance de esta invención.

30 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que figuran a continuación, a menos que el contexto lo exija de otro modo, el término "**comprende**", y las variaciones, tales como, "**que comprende**", debe entenderse como que implica la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros o pasos indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. Además, todos los valores numéricos, por ejemplo al referirse a las cantidades o intervalos de los elementos que constituyen las varias composiciones de lípidos en la presente son aproximaciones que varían (+) o (-) en hasta un 20%, por momentos en hasta un 10% de los valores establecidos. Debe entenderse, incluso si no siempre se especifica explícitamente, que todas las designaciones numéricas son precedidas por el término "**aproximadamente**".

35 Cabe destacar que cuando se describen varias realizaciones usando un intervalo determinado, el intervalo se proporciona como tal solamente con fines de comodidad y brevedad y no debe considerarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción de un intervalo debe considerarse como que tiene todas las subintervalos posibles específicamente descritos, así como los valores numéricos individuales dentro de dicho intervalo.

40 Se entiende que algunas características de la invención que, a los efectos de la claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, a los efectos de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada o como es adecuado en cualquier otra realización descrita de la invención. Determinadas características descritas en el contexto de varias realizaciones no deben considerarse características esenciales de dichas realizaciones, a menos que la realización no sea operativa sin dichos elementos.

45 Cabe destacar que las características de determinadas realizaciones de la invención que se describen detalladamente en el contexto de un aspecto de la invención, pueden ser aplicables en otros aspectos de la invención.

Descripción de los ejemplos no limitantes

50 En la presente descripción, así como en los ejemplos no limitantes proporcionados a continuación, se hace referencia a bases grasas y mezclas grasas. Debe entenderse que el término "**base grasa**" o "**concentrado graso**" o "**concentrado de base grasa**" se usa para denotar la composición de lípidos preparada enzimáticamente que

comprende una mezcla de triglicéridos de origen vegetal con ácido palmítico sn-2 alto; mientras que el término "mezcla grasa" se usa para denotar una composición de lípidos que comprende una base grasa y una mezcla de triglicéridos de origen vegetal. La mezcla grasa por momento se denomina con el término "InFat". Tal como se muestra a continuación, la mezcla grasa es una base grasa que comprende principalmente triglicéridos con ácidos grasos oleico-palmítico-oleico (OPO), con ácido palmítico alto total y ácido palmítico sn-2 alto mezclado con otros aceites vegetales. En general, esta mezcla grasa se usa como una fracción de grasas en fórmula para lactantes y se pueden usar en otros alimentos para bebés, tales como galletas, barras, etc.

Ejemplo 1 - Preparación de bases grasas y mezclas grasas

La Tabla 1 detalla el contenido de varias bases grasas enriquecidas con un alto contenido de ácido palmítico en la posición sn-2. Las bases grasas comprenden un porcentaje alto de ácido palmítico, C16:0, en la posición sn-2 de triacilglicerol (TAG), y un porcentaje alto de ácidos grasos insaturados en las posiciones sn-1 y sn-3.

Se preparan las bases grasas tal como se describe en el documento WO05/036987, cuya publicación se incorpora en su totalidad a la presente memoria descriptiva mediante referencia. En general, se hace reaccionar una mezcla de triglicéridos, ricos en ácido palmítico (preferentemente mayor al 78%) con una mezcla de ácidos grasos libres ricos en ácido oleico (preferentemente mayor al 75%), con un contenido bajo de ácidos palmítico y esteárico (preferentemente menor del 6%).

En resumen, la mezcla de triglicéridos se puede producir a partir de estearina de palma doblemente fraccionada y la mezcla de ácidos grasos libres (FFA) se obtiene a partir de aceite de palmiste después del fraccionamiento, o a partir de aceite de girasol oleico alto. Las dos mezclas se combinan en reactores en agitación (opcionalmente a gran escala) sin disolvente adicional. A esta mezcla se agrega una lipasa adecuada y la mezcla de triglicéridos, FFA y catalizador se agita a 50°C-60°C durante aproximadamente 3-9 horas, para proporcionar la mezcla de triglicéridos final y deseada. Se retira el exceso de FFA.

El producto de triglicéridos se puede hacer reaccionar adicionalmente para mejorar el color, olor y sabor con etapas de blanqueamiento y desodorización. Opcionalmente, el producto se fortifica con antioxidantes naturales para aumentar la vida útil del producto. El catalizador se puede reciclar adicionalmente, para volver a usarse en lotes posteriores.

Tabla 1 - Composición de bases grasas

Base grasa n° / ácido graso*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
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 C16:0 en sn-2 del total de C16:0	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 el % (p/p), salvo la relación que se define como %. "C16:0" representa el contenido de ácido palmítico total del total de ácidos grasos. "C16:0 en sn-2" representa el % de ácido palmítico en sn-2 del total de ácidos grasos en la posición sn-2. "Relación" representa el % de C16:0 de ácido palmítico en sn-2 del C16:0 total $[(\% \text{ de C16:0 en sn-2 del total de los ácidos grasos en la posición sn-2})/3]/(\% \text{ del C16:0 total}) \times 100$											

Luego, las bases grasas se usan para formar las mezclas grasas que comprenden además otros aceites. La base de grasas puede representar de aproximadamente del 30% hasta aproximadamente el 83% de las mezclas grasas

adecuadas para su uso en una fórmula para su uso en la invención. En la Tabla 2 se proporcionan las mezclas que comprenden las bases grasas de la Tabla 1 junto con otras grasas.

5 Específicamente, la **Tabla 2** detalla el contenido de las mezclas que comprenden una de las bases grasas 1, 7, 8, 9, 10 o 11. Las mezclas grasas se preparan mezclando la base de grasas seleccionada con otros aceites. Así, la composición de ácidos grasos de las mezclas resulta de la composición de ácidos grasos de la base de grasas y de los otros aceites mezclados con la base de grasas.

Tabla 2 - Composición de mezclas grasas

Mezcla de grasas n° / grasa *	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
C12:0	11,1	7,2	7,8	6,5	4,4	8,14	8,7	13,4	10,4	10
C14:0	4,5	3,1	3,3	2,8	2,1	2,94	3,54	5,3	4,3	4,2
C16:0	22,8	25,4	26,9	25,1	27,7	21,60	20,99	15	22,3	17
C16:0 en sn-2 del total de ácidos grasos en sn-2	33,4	42,9	48,9	50,8	56,9	31,3	31,8	25	28,8	16
Relación (%) de C16:0 en sn-2 del total de C16:0	48,7	56,3	60,7	67,4	68,5	48,31	50,46	55	43	31,5
C18:0	2,3	3,0	3,1	3,5	4,0	2,65	2,65	2,9	4,4	3,2
C18:1	38,4	40,8	41,6	47,9	46,6	42,71	44,37	39,7	38,5	41,7
C18:2	13,5	15,6	12,8	8,6	11,7	17,96	16,43	15,3	14,0	18,2
C18:3	1,7	0,6		1,4		1,69	1,52	2	1,5	2,1
% base grasa 1	30	50	63	73	83					
% base grasa 7						60				
% base grasa 8							60			
% base grasa 9								36		
% base grasa 10									52	
% base grasa 11										25
Aceite vegetal										
Aceite palmiste						18				
Aceite coco	23	15	16	13,5	9,3		17	28	21	21
Aceite palma	21	15	9							14
Girasol		5			7,7			11		14
Aceite maíz	10	10	12						11	

ES 2 536 431 T3

Cártamo								3		5
Colza	16	5		13,5		4	6	20	16	21
Soja						18	17			
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

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

Tabla 3 - Composición de mezclas grasas 11 (con 30% de base de grasas)

Ácido graso	% de ácidos grasos
C10:0	1,3
C12:0	10,3
C14:0	4,3
C16:0	23,5
C16:0 en sn-2 del total de ácidos grasos en sn-2	30,3
Relación (%) de C16:0 en sn-2 del total de C16:0	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
% de base grasas en mezcla de grasas 11	30

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

Tabla 4 - Composición de mezcla grasa 12 (con 43% de base de grasas)

Ácido graso	% 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 sn-2 del total de ácidos grasos en sn-2	26,3
Relación (%) de sn-2 de ácido palmítico del total de ácido palmítico	51
C18:0	2,4
C18:1	41,1
C18:2	18,2
C18.3	2,2
% de base grasa (concentrado) en mezcla de grasa	43
Aceite vegetal	
Aceite de coco distribuido aleatoriamente	22
Girasol distribuido aleatoriamente	1,5
Colza distribuida aleatoriamente	20
*Todos los números representan el % (p/p), salvo la relación que se define como %. " C16:0 " representa el contenido de ácido palmítico total del total de ácidos grasos. " C16:0 en sn-2 " representa el % de ácido palmítico en sn-2 del total de ácidos grasos en la posición sn-2. " Relación " representa el % de C16:0 de ácido palmítico en sn-2 del C16:0 total [(% de C16:0 en sn-2 del total de los ácidos grasos en la posición sn-2)/3]/(% del C16:0 total)]x100	

Ejemplo 2 - Preparación de fórmula para lactantes

Las fórmulas para lactantes que comprenden una composición de lípidos (mezcla grasa) se prepararon de la siguiente manera:

- 5 La fracción de grasas (mezcla grasa) producida mediante la mezcla de la base de grasas con otros aceites y grasas, tal como se describe anteriormente, se mezcló adicionalmente con otros nutrientes como proteínas, minerales, vitaminas y carbohidratos para proporcionar un alimento que brinda al lactante los principales nutrientes que también se encuentran en la leche humana. Los nutrientes y las grasas se homogeneizaron usando
- 10 homogeneización a presión y se secaron por pulverización para proporcionar un polvo homogéneo. El polvo se volvió a dispersar en agua adicionalmente (aprox. 9 g de polvo por 60 ml de agua) para proporcionar una fórmula lista para comer. El contenido en grasa de la fórmula lista para comer es de aprox. 3,5 g por 100 ml, que corresponde al contenido en grasa de la leche materna humana, que se encuentra en el intervalo de 30-40 g/l.

Luego, la mezcla de grasa 9 se mezcló con otros componentes, tal como se detalla en la **Tabla 5** a continuación para formar fórmulas para lactantes en base a la mezcla de grasa 9.

15 **Tabla 5 - Composición de la fórmula para lactantes en base a la mezcla grasa 9**

Fórmula	Cada 100 g de polvo	Cada 100 ml listo para comer (después de mezclar 15 g en 100 ml de agua)
Energía / calorías (kcal)	510	76,5
Sodio (mg)	160	24,0
Proteína (g) (Lactalbúmina / Caseína 60/40)	12	1,8
Total de mezcla de grasas en Fórmula para lactantes (g)	26	3,9
Total de grasas saturadas (g)	11	1,7

ES 2 536 431 T3

Ácido linoleico (mg)	3540	531,0
Ácido alfa-linoleico (mg)	355	53,3
Ácido araquidónico (mg)	99	14,9
Ácido docosahexanoico (mg)	99	14,9
Colesterol (mg)	27	4,1
Lactosa (g)	57	8,6
Calcio (mg)	455	68,3
Fósforo (mg)	235	35,3
Potasio (mg)	410	61,5
Cloruro (mg)	285	42,8
Hierro (mg)	5,1	0,8
Magnesio (mg)	53	8,0
Zinc (mg)	3,5	0,5
Cobre (mcg)	260	39,0
Manganeso (mcg)	25	3,8
Yoduro (mcg)	77	11,6
Taurina (mg)	37	5,6
Vitamina A I.U.	1570	235,5
Vitamina D I.U.	365	54,8
Vitamina E (mg)	7,5	1,1
Vitamina K (mcg)	59	8,9
Vitamina C (mg)	99	14,9
Vitamina B ₁ (mcg)	550	82,5
Vitamina B ₂ (mcg)	1660	249,0
Vitamina B ₆ (mcg)	420	63,0
Vitamina B ₁₂ (mcg)	3,3	0,5
Niacina (mg)	6,8	1,0
Ácido pantoténico	5,6	0,8
Ácido fólico (mcg)	92	13,8
Biotina (mcg)	17	2,6
Colina (mg)	115	17,3
Inositol (mg)	46	6,9
Humedad (%)	3	

De manera similar, se preparó otra fórmula para lactantes usando la mezcla grasa 11, tal como se detalla en la **Tabla 6** dada a continuación.

Tabla 6 - Composición de la fórmula para lactantes en base a la mezcla grasa 11

Fórmula	Cada 100g de polvo	Cada 100ml listo para comer (luego de mezclar 15gr en 100ml de agua)
Energía/Calorías (kcal)	508	68
Sodio (mg)	140	18,8
Proteína (g) (Lactalbúmina/Caseína 60/40)	11,4	1,5
Total de mezcla de grasas en fórmula para lactantes (gr)	26,5	3,5
Total de grasas saturadas (gr)	11,3	1,49
Ácido linoleico (mg)	5000	670
Ácido alfa-linolénico (mg)	530	71
Ácido araquidónico (mg)	115	15,3
Ácido docosahexaenoico (mg)	108	14,4
Colesterol (mg)	2	0,3
Lactosa (gr)	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
Zinc (mg)	3,5	0,47
Cobre (mcg)	300	40,2
Manganeso (mcg)	45	6
Yoduro (mcg)	45	6
Taurina (mg)	45	6
Vitamina A I.U.	1500	200
Vitamina D I.U.	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

Fórmula	Cada 100g de polvo	Cada 100ml listo para comer (luego de mezclar 15gr en 100ml de agua)
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 en una fórmula para lactantes y la composición exacta de la mezcla grasa se puede controlar para proporcionar una formulación final que idealmente imita la grasa de la leche humana en distintos períodos de lactancia. En general, tal como se reconoce, la composición de la leche de mamífero cambia en términos de contenido de grasas durante las etapas de lactancia (establecidas de acuerdo con la edad del lactante) y la fórmula para lactantes y, por lo tanto, en particular, el contenido de la mezcla grasa puede adaptarse de acuerdo con la etapa deseada que debe imitarse.

Ejemplo 3 - Efecto de la fórmula para lactantes con diferentes componentes grasos sobre la flora intestinal en lactantes alimentados con fórmula

10 **Diseño del estudio**

El efecto del componente graso de la fórmula para lactantes sobre la flora intestinal se examinó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en lactantes humanos a término alimentados con fórmula con un brazo de referencia de lactantes alimentados con leche materna humana.

15 Después del análisis, 36 lactantes a término sanos en crecimiento se asignan aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento, 8 lactantes en el grupo de control y 14 en el grupo de InFat, con 14 lactantes adicionales alimentados con leche materna como grupo de referencia.

Régimen

20 La eficacia de la fórmula para lactantes con la mezcla grasa 9 se examinó en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego de 6 semanas de duración en lactantes a término sanos. El estudio demostró el efecto de la fórmula para lactantes con la mezcla InFat 9 en comparación con la fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional (con total de palmítico alto mayormente en las posiciones sn-1 y sn-3) y con leche materna, sobre la microflora intestinal en lactantes a término.

Los tres grupos de estudio fueron:

25 Grupo I - el grupo de InFat, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprende la mezcla InFat N° 9, enriquecida con ácido palmítico en la posición sn-2;

Grupo II - el grupo de control, lactantes alimentados con la mezcla de aceites vegetales que comprende la misma cantidad total de ácido palmítico pero mayormente esterificado a las posiciones sn-1 y sn-3;

Grupo III - el grupo de alimentación con lecha materna de referencia, lactantes alimentados con leche materna.

La fórmula para lactantes InFat (del Grupo I) y la fórmula para lactantes de control (del Grupo II) son esencialmente

similares con respecto al contenido de nutrientes y difieren únicamente en la posición del ácido palmítico en el triglicérido. Tanto la fórmula del Grupo I como la fórmula del Grupo II no incluyen ningún probiótico ni prebiótico.

Tabla 7: Comparación de la composición de ácidos grasos entre los grupos analizados (% de peso del total de ácidos grasos)

Ácido graso	Grupo I Fórmula para lactantes con InFat	Grupo II Fórmula para lactantes con mezcla de aceites vegetales	Grupo III Leche humana (Jensen 1999*)
C8:0	0,9	3,0	
C10:0	0,8	2,2	0,05-2,21
C12:0	10,4	9,4	2,01-11,77
C14:0	4,3	4,2	2,26-11,68
C16:0	22,3	18,7	12,9-27,50
Relación de C16:0 en posición sn-2 del C16 total	43	13,6	~70
C18:0	4,4	6,4	3,49-10,65
C18:1	38,5	34,4	23,55-55,25
C18:2	14,0	15,1	5,79-27,55
C20:4	0,5	0,4	0,05-0,87
C22:6	0,4	0,4	0-1,03
*Jensen, R. G. Lipids 34(12): 1243-71,1999			

5

Evaluación de la flora intestinal

Flora intestinal: Se recogieron muestras de materia fecal de al menos 1 g de cada lactante en el estudio en la línea basal (inclusión al estudio) y después de 6 semanas. Las muestras se almacenaron a 4°C durante hasta 24 hrs después del examen.

10 Las pruebas realizadas en cada muestra incluyeron los recuentos bacterianos específicos sobre placas específicas para una estimación general de diferentes tipos de bacterias tales como:

1. Lactobacillus sobre placa MRS+cys
2. Bifidobacteria sobre placa MRS+++
3. Staphylococcus sobre placa BP

15

4. Clostridium sobre placa SPS
5. Pseudomonas sobre placa pseudo-cent

Además, se pide a los padres que completen un diario durante 3 días sobre la alimentación y períodos de llanto considerables de sus lactantes. Además, se monitorean los parámetros antropométricos de cada lactante, salud general y bienestar para la evaluación de seguridad.

20

Resultados

30 lactantes a término sanos y en crecimiento completaron el estudio de 6 semanas sin incumplir el protocolo, 7

lactantes del grupo de control y 11 del grupo de InFat, con otros 12 lactantes alimentados con leche materna como referencia.

Ambas fórmulas fueron bien toleradas, seguras y no produjeron ningún efecto negativo relevante en los parámetros analizados.

5 Alimentación

Los lactantes que se alimentaron con la fórmula para lactantes con InFat™ se alimentaron menos veces por día a la edad de 6 semanas en comparación con los lactantes que se alimentaron con la fórmula con aceite vegetal convencional (8 frente a 7,5 períodos por día). Si bien la cantidad de fórmula consumida fue inferior para los lactantes alimentados con la fórmula para lactantes con InFat™, la cantidad por comida fue superior en comparación con los lactantes que se alimentaron con la fórmula con el aceite vegetal convencional.

10

Tabla 8 - Consumo de la fórmula

	Control (n=7)		InFat (n=11)		Importancia
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	2 grupos de fórmulas
Consumo de fórmula por día (ml/comida)	740,0	66,1	588,3	117,3	0,350
Consumo de fórmula por kg por día	150,0	10,0	133,0	26,0	0,599
Cantidad de comidas por día	8,0	0,5	7,5	0,8	0,614
ml de fórmula por comida	94,0	9,2	119,0	6,7	0,039
*SEM= error estándar del promedio					

Flora intestinal

15 Los lactantes que se alimentaron con la fórmula para lactantes con InFat™ presentaron una flora intestinal con mayor abundancia de lactobacillus y bifidobacteria después de 6 semanas de alimentación en comparación con los lactantes que se alimentaron con fórmula con aceite vegetal convencional y en comparación con la de los lactantes alimentados con leche materna.

20 Los lactantes alimentados con la fórmula con InFat™ presentaron una flora intestinal con menor abundancia de bacterias patógenas, tal como Clostridia, después de 6 semanas de alimentación en comparación con los lactantes que se alimentaron con fórmula con aceite vegetal convencional y en comparación con la de los lactantes alimentados con leche materna.

Tabla 9 - Resultados de recuento de bacterias beneficiosas (los resultados se presentan gráficamente en la Figura 1)

Bacterias beneficiosas									
	Control (n=7)		InFat (n=11)		Con leche materna (n=12)		Importancia		2 grupos alimentados con fórmula
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	3 grupos	0,020	
Recuentos de Lactobacillus en línea basal	1,1E+09	6,5E+08	6,1E+09	3,2E+09	3,4E+09	1,8E+09	0,065	0,020	
Recuentos de Lactobacillus luego de 6 sem. de alimentación	1,2E+10	3,2E+09	1,2E+11	7,8E+10	5,6E+10	2,0E+10	0,000	0,001	
Cambio múltiplo de Lactobacillus desde línea basal	11,2		18,8		16,6				
Recuentos de Bifidobacteria en línea basal	1,5E+11	9,8E+10	5,2E+10	4,5E+10	1,6E+09	7,1E+08	0,000	0,291	
Recuentos de Bifidobacteria luego de 6 sem. de alimentación	5,1E+09	1,2E+09	1,2E+11	7,8E+10	3,9E+10	2,3E+10	0,000	0,000	
Cambio múltiplo de Bifidobacteria desde línea basal	0,0		2,4		25,1				

*SEM= error estándar del promedio

Tabla 10 - Resultados de recuento de bacterias patógenas

Bacterias patógenas								
	Control (n=7)		InFat (n=11)		Con leche materna (n=12)		Importancia	
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	3 grupos	2 grupos alimentados con fórmula
Recuentos de Clostridium en línea basal	3,3E+07	3,3E+07	9,1E+10	6,1E+10	4,3E+10	4,2E+10		0,000
Cambio de Recuentos de Clostridium desde línea basal	2,1E+07	2,1E+07	9,1E+10	6,1E+10	3,4E+10	4,3E+10	0,463	0,258

*SEM= error estándar del promedio

Comodidad y características de la materia fecal

5 Los padres de los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ no reseñaron ninguna diferencia significativa de las características de la materia fecal o comodidad de sus lactantes en comparación con aquellos lactantes alimentados con fórmula con aceite vegetal convencional.

Llanto

10 Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ presentaron menos períodos de llanto considerables a las 6 semanas de edad en comparación con los lactantes alimentados con fórmula con aceite vegetal convencional (0,49 frente a 0,8 períodos por día o 1,5 frente a 2,4 períodos de llanto en 3 días).

Conclusión

Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ demostraron lo siguiente:

- Flora intestinal que era similar a la de lactantes alimentados con leche materna y más favorable en comparación con la de lactantes alimentados con fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional.
- 15 - Menor cantidad de períodos de llanto considerables que no estuvo relacionada con la reducción de materia fecal dura con la comodidad debido a que no se observó diferencia considerable en las características de la materia fecal o comodidad de los lactantes en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 4 - Efecto de fórmula para lactantes con diferentes componentes grasos sobre la flora intestinal en lactantes nacidos por cesárea

20 **Diseño del estudio**

Se examinó el efecto del componente graso en la fórmula para lactantes en la flora intestinal en un ensayo clínico en lactantes humanos a término nacidos por cesárea alimentados con fórmula, que se sabe que son propensos a tener una flora intestinal que no es óptima, con un brazo de referencia de lactantes humanos alimentados con leche materna.

25 Después del análisis, 4 lactantes a término, sanos y en crecimiento que nacieron por cesárea se alimentaron con fórmula con InFat™, con otros 4 lactantes alimentados con leche materna como referencia.

Régimen

5 La eficacia de la fórmula para lactantes con mezcla grasa 9 se investigó en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego de 6 semanas de duración en lactantes a término sanos. El estudio demostró el efecto de la fórmula para lactantes con la mezcla InFat™ 9 (la fórmula del ejemplo 3) en comparación con leche materna, en microflora intestinal en lactantes a término.

Los tres grupos de estudio fueron:

Grupo I - el grupo de InFat, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprenden mezcla InFat Nº 9, enriquecida con ácido palmítico en la posición sn-2;

10 Grupo II - el grupo de alimentación con leche materna de referencia, los lactantes siendo alimentados con leche materna.

La fórmula del Grupo I no incluyó ningún probiótico ni prebiótico.

Evaluación de la flora intestinal

La flora intestinal se evaluó tal como se detalla en el ejemplo 3.

Resultados

15 **Flora intestinal:**

Los lactantes nacidos por cesárea alimentados con fórmula para lactantes con InFat tuvieron flora intestinal con mayor abundancia de lactilobacillus y bifidobacteria después de 6 semanas de alimentación en comparación con la línea basal y en comparación con lactantes nacidos por cesárea alimentados con leche materna.

Tabla 11: Resultados de recuento de bacterias beneficiosas

Bacterias beneficiosas					
	InFat (n=4)		Con leche materna (n=4)		Importancia 2 grupos
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	
Recuentos de Lactobacillus en línea basal	7,5E+08	5,8E+08	2,3E+09	1,6E+09	0,22
Cambio de Recuentos de Lactobacillus desde línea basal	1,1E+09	7,8E+08	4,1E+10	3,1E+10	0,236

*SEM= error estándar del promedio

20 Los lactantes que se alimentaron con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron flora intestinal con disminución de la abundancia de bacterias patógenas como Clostridia y staphylococcus después de 6 semanas de alimentación en comparación con la línea basal y en comparación con la de los lactantes que se alimentaron con leche materna.

25

Tabla 12 - Resultados de recuento de bacterias patógenas

Bacterias patógenas					
	InFat (n=4)		Con leche materna (n=4)		Importancia
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	2 grupos
Recuentos de Clostridium en línea basal	1,3E+11	1,2E+11	1,3E+11	1,2E+11	0,991
Cambio de Recuentos de Clostridium desde línea basal	-1,2E+11	1,3E+11	-1,3E+11	1,2E+11	0,998
Recuentos de Staphylococcus en línea basal	1,3E+11	1,2E+11	7,9E+09	5,3E+09	0,008
Cambio de Recuentos de Staphylococcus desde línea basal	-1,3E+11	1,2E+11	-7,8E+09	5,3E+09	0,384
Recuentos de Pseudomonas en línea basal	1,3E+11	1,2E+11	6,9E+09	6,7E+09	0,016
Cambio de Recuentos de Pseudomonas desde línea basal	-1,3E+11	1,2E+11	-6,3E+09	6,8E+09	0,375
*SEM= error estándar del promedio					

Llanto

Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron períodos y duración del llanto a la edad de 6 semanas en comparación con aquellos lactantes alimentados con leche materna (0,67 y 0,8 períodos de llanto por día y 10,4 y 19,4 minutos por día, respectivamente).

5

Conclusión

Los lactantes nacidos por cesárea alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ demostraron cambios similares en la flora intestinal a la de los lactantes nacidos por cesárea alimentados con leche materna; las bacterias patógenas se redujeron y aumentaron las bacterias beneficiosas.

5 Ejemplo 5 - Efecto de la fórmula para lactantes con diferentes componentes de grasas sobre el llanto de lactantes alimentados con fórmula.

Diseño del estudio

10 El efecto del componente graso de la fórmula para lactantes sobre la duración y frecuencia del llanto se examinó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en lactantes humanos a término alimentados con fórmula con un brazo de referencia de lactantes humanos alimentados con leche materna.

Después del análisis, 83 lactantes a término sanos en crecimiento se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento, 28 lactantes en el grupo de control y 30 en el grupo de InFat, con lactantes adicionales alimentados con leche materna como referencia.

Régimen

15 La eficacia de la fórmula para lactantes con mezcla grasa 9 se investigó en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego de 12 semanas de duración en lactantes a término sanos. El estudio demostró el efecto de la fórmula para lactantes con mezcla InFat 9 en comparación con la fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional (con total de palmítico alto mayormente en las posiciones sn-1 y sn-3) y con leche materna, sobre el momento del llanto en lactantes a término.

20 Los tres grupos de estudio fueron:

Grupo I - el grupo de InFat, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprende mezcla InFat N° 9, enriquecida con ácido palmítico en la posición sn-2;

Grupo II - el grupo de control, lactantes alimentados con la mezcla de aceites vegetales que comprende la misma cantidad total de ácido palmítico pero mayormente esterificado a las posiciones sn-1 y sn-3;

25 Grupo III - el grupo de alimentación con leche materna de referencia, lactantes alimentados con leche materna.

La fórmula para lactantes InFat (del Grupo I) y la fórmula para lactantes de control (del Grupo II) son esencialmente similares con respecto al contenido de nutrientes y difieren únicamente en la posición del ácido palmítico en el triglicérido. Tanto la fórmula del Grupo I y la fórmula del Grupo II no incluye ningún probiótico ni prebiótico.

Evaluación del llanto

30 Durante el estudio de 12 semanas, se les pidió a los padres que rellenaran un diario 3 días con la alimentación del lactante y períodos de llanto considerables a la edad de 6 semanas y a la edad de 12 semanas.

Resultados

66 lactantes a término sanos y en crecimiento completaron el estudio de 12 semanas, 21 lactantes del grupo de control y 23 del grupo de InFat, con otros 22 lactantes alimentados con leche materna como referencia.

35 Ambas fórmulas fueron bien toleradas, seguras y no produjeron ningún efecto negativo considerable en los parámetros analizados.

Comodidad y características de la materia fecal

40 Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron características de la materia fecal que no difirieron considerablemente de aquellos lactantes alimentados con fórmula con aceite vegetal convencional a la edad de 6 semanas (9,6% y 10,4% de materia fecal dura, respectivamente, $p=0,6$) y a la edad de 12 semanas (8,5% y 12,5% de materia fecal dura, respectivamente, $p=0,3$).

Los padres de los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ no reseñaron ninguna diferencia considerable de las características de la materia fecal o comodidad de sus lactantes en comparación con aquellos lactantes alimentados con fórmula con aceite vegetal convencional.

45 Llanto

Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron significativamente menos frecuencia y momentos de llanto desde el punto de vista estadístico.

5 A la edad de 6 semanas los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron considerablemente menos cantidad de períodos de llanto desde el punto de vista estadístico en comparación con lactantes alimentados con fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional.

A la edad de 12 semanas los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron considerablemente menos cantidad de períodos de llanto y menos duración del llanto desde el punto de vista estadístico en comparación con lactantes alimentados con fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional.

10 Los resultados también muestran que los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ tuvieron mayor reducción del tiempo de llanto por día de la edad de 6 semanas a la edad de 12 semanas.

Tabla 13 – Patrón de llanto a las 6 y 12 semanas

	Control		InFat™		Importancia estadística
	Promedio	SEM*	Promedio	SEM*	2 grupos de fórmula
<i>6 semanas</i>	<i>n=24</i>		<i>n=26</i>		
cantidad de períodos de llanto considerables por día	1,3	0,27	0,7	0,14	0,083
<i>12 semanas</i>	<i>n=21</i>		<i>n=23</i>		
cantidad de períodos de llanto considerables por día	0,8	0,17	0,3	0,06	0,033
duración total del llanto por día (minutos)	23,6	5,15	3,8	0,79	0,043
Cambio en duración del llanto de 6 a 12 semanas	-4,8	-1,05	-32,1	-6,69	0,12
*SEM= error estándar del promedio					

Esta reducción del llanto no estuvo relacionada con la materia fecal dura y la comodidad debido a que no se demostró ninguna importancia estadística por la reducción de materia fecal dura.

15 **Conclusión**

Los lactantes alimentados con fórmula para lactantes con InFat™ demostraron menor cantidad de períodos de llanto relevantes por día y menor duración del tiempo del llanto diario.

Ejemplo 6 - Efecto de la fórmula para lactantes con diferentes componentes de grasas sobre efectos inmunitarios en lactantes alimentados con fórmula.

20 **Diseño del estudio**

El efecto del componente graso de la fórmula para lactantes sobre el efecto inmunitario se examinó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en lactantes humanos a término alimentados con fórmula con un brazo de referencia de lactantes humanos alimentados con leche materna.

Después del análisis, los lactantes a término se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento, con otros lactantes alimentados con leche materna como referencia.

Régimen

5 La eficacia de la fórmula para lactantes con InFat se investiga en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego en lactantes a término sanos. El estudio demuestra el efecto de la fórmula para lactantes con InFat en comparación con la fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional (con total de palmítico alto mayormente en las posiciones sn-1 y sn-3) y con leche materna sobre la salud inmunológica en lactantes a término.

Los tres grupos de estudio son:

10 Grupo I - el grupo de InFat, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprende InFat, enriquecida con ácido palmítico en la posición sn-2;

Grupo II - el grupo de control, lactantes alimentados con la mezcla de aceites vegetales que comprende la misma cantidad total de ácido palmítico pero mayormente esterificado a las posiciones sn-1 y sn-3;

Grupo III - el grupo de alimentación con leche materna de referencia, lactantes alimentados con leche materna.

15 La fórmula para lactantes InFat (del Grupo I) y la fórmula para lactantes de control (del Grupo II) son esencialmente similares con respecto al contenido de nutrientes y difieren únicamente en la posición del ácido palmítico en el triglicérido.

Evaluación de la salud inmunológica

La salud inmunológica está constituida por estos pocos elementos:

1. incidencia de alergia o atopía
- 20 2. incidencia de episodios infecciosos
3. respuesta inmunitaria a la vacunación regular

Los datos se recogieron mediante visitas de seguimiento, diarios escritos por los padres y llamadas telefónicas por personal capacitado.

25 En general, se registra cualquier signo o síntoma relacionado con alergias (dermatitis atópica, episodios de respiración silbante y urticaria alérgica) e infecciones (fiebre, tos, goteo nasal y materia fecal acuosa), así como también cualquier documento médico.

Durante el estudio, los padres son instruidos para registrar síntomas alérgicos e infecciosos, cada episodio de fiebre, visitas clínicas, pruebas, diagnósticos del médico, prescripción de medicamentos, particularmente antibióticos, etc.

30 Además, se monitorizan los parámetros antropométricos, salud general y bienestar de cada lactante.

Ejemplo 7 - Efecto de la fórmula para lactantes con diferentes componentes de grasas sobre la protección de alergias en lactantes alimentados con fórmula propensos a alergias.

Diseño del estudio

35 El efecto protector del componente graso en la fórmula para lactantes contra alergias e infecciones se examina en un posible ensayo clínico aleatorizado doble ciego en lactantes humanos a término alimentados con fórmula con una historia familiar de atopía y con un brazo de referencia de lactantes humanos alimentados con leche materna con una historia familiar de atopía.

Régimen

40 La eficacia de la fórmula para lactantes con InFat se investiga en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego en lactantes a término sanos. El estudio demuestra el efecto protector de la fórmula para lactantes con InFat en comparación con la fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional (con total de palmítico alto mayormente en las posiciones sn-1 y sn-3) y con leche materna contra alergias en lactantes a término.

Los tres grupos de estudio son:

Grupo I - el grupo de InFat, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprende InFat, enriquecida

con ácido palmítico en la posición sn-2;

Grupo II - el grupo de control, lactantes alimentados con la mezcla de aceites vegetales que comprende la misma cantidad total de ácido palmítico pero mayormente esterificado a las posiciones sn-1 y sn-3;

Grupo III - el grupo de alimentación con leche materna de referencia, lactantes alimentados con leche materna.

- 5 La fórmula para lactantes InFat (del Grupo I) y la fórmula para lactantes de control (del Grupo II) son esencialmente similares con respecto al contenido de nutrientes y difieren únicamente en la posición del ácido palmítico en el triglicérido.

Evaluación de la salud inmunológica

La salud inmunológica está constituida por estos pocos elementos:

- 10 1. incidencia de alergia o atopía
2. incidencia de episodios infecciosos

Los datos se recogieron mediante visitas de seguimiento, diarios escritos por los padres y llamadas telefónicas por personal capacitado.

- 15 En general, se registra cualquier signo o síntoma relacionado con alergias (dermatitis atópica, episodios de respiración silbante y urticaria alérgica) e infecciones (fiebre, tos, goteo nasal y materia fecal acuosa), así como también cualquier documento médico.

Durante el estudio, los padres son instruidos para registrar síntomas alérgicos e infecciosos, cada episodio de fiebre, visitas clínicas, pruebas, diagnósticos del médico, prescripción de medicamentos, particularmente antibióticos, etc.

- 20 Además, se monitorean los parámetros antropométricos, salud general y bienestar de cada lactante.

Ejemplo 8 - Efecto de fórmula para lactantes con diferentes componentes grasos sobre la flora intestinal y el llanto en lactantes chinos alimentados con fórmula

Diseño del estudio

- 25 El efecto del componente graso de la fórmula para lactantes sobre la flora intestinal y llanto se examinó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en lactantes chinos a término alimentados con fórmula con un brazo de referencia de lactantes humanos alimentados con leche materna.

Después del análisis, 114 lactantes a término sanos en crecimiento se asignan aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento, 57 lactantes en el grupo de control y 57 en el grupo de InFat, con 57 lactantes adicionales alimentados con leche materna como grupo de referencia.

30 Régimen

- La eficacia de la fórmula para lactantes con InFat™ se investiga en un ensayo controlado, aleatorizado doble ciego de 24 semanas en lactantes a término sanos. El estudio demuestra el efecto de la fórmula para lactantes con InFat™ en comparación con la fórmula para lactantes con aceite vegetal convencional (con total de palmítico alto mayormente en las posiciones sn-1 y sn-3) y con leche materna sobre la microflora intestinal y el llanto en lactantes chinos a término.
- 35

Los tres grupos de estudio son:

Grupo I - el grupo de InFat™, lactantes alimentados con la fórmula para lactantes que comprende InFat™, enriquecida con ácido palmítico en la posición sn-2 (20% del total de palmítico del cual el 44% esterificado a la posición sn-2);

- 40 Grupo II - el grupo de control, lactantes alimentados con la mezcla de aceites vegetales que comprende la misma cantidad total de ácido palmítico pero mayormente esterificado a las posiciones sn-1 y sn-3 (20% del total de palmítico del cual el 13% esterificado a la posición sn-2);

Grupo III - el grupo de alimentación con leche materna de referencia, lactantes alimentados con leche materna.

- 45 La fórmula para lactantes InFat (del Grupo I) y la fórmula para lactantes de control (del Grupo II) son esencialmente similares con respecto al contenido de nutrientes y difieren únicamente en la posición del ácido palmítico en el

triglicérido. Tanto la fórmula del Grupo I y la fórmula del Grupo II incluye prebióticos. Por lo tanto, el fin del estudio es demostrar el efecto de InFat™ sobre el efecto de los prebióticos.

Evaluación de la flora intestinal

5 Flora intestinal: Se recogieron muestras de materia fecal de al menos 1 g de cada lactante en el estudio en línea basal (inclusión al estudio) y después de 6 semanas. Las muestras se almacenaron a 4°C durante hasta 24 hr antes de examinarse.

Las pruebas realizadas en cada muestra incluyen:

1. Medición del pH a determinar en función del nivel de pH de una muestra de materia fecal del lactante sometido a prueba;
- 10 2. Recuentos bacterianos específicos sobre placas específicas para una estimación general de diferentes tipos de bacterias tales como:
 - a. Lactobacilli sobre placa MRS+cys
 - b. Bifidobacteria sobre placa MRS+++
 - c. Coliformes sobre placa Mackonkey
 - 15 d. E. coli sobre placa TBX
 - e. Enterobacteria sobre placa SB
 - f. Staphylococcus sobre placa BP
 - g. Clostridium sobre placa SPS
 - h. Pseudomonas sobre placa pseudo-cent

20 Además, se les pide a los padres que completen un diario durante 3 días sobre la alimentación y períodos de llanto considerables de sus lactantes.

De forma adicional, se monitorizan los parámetros antropométricos de, salud general y bienestar cada lactante para la evaluación de seguridad.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una fuente grasa de origen vegetal comestible preparada enzimáticamente para promover el desarrollo de la flora intestinal beneficiosa en un sujeto, en el que dicha fuente grasa es una fuente grasa de triglicéridos que comprende triglicéridos con el 15%-55% de restos de ácido palmítico del total de ácidos grasos, y en el que el nivel de restos de ácido palmítico en la posición sn-2 de la estructura principal de glicerol es al menos 30% del total de ácido palmítico; y
en la que dicha fuente grasa tiene un efecto sobre la colonización de al menos una bacteria patógena en el intestino del sujeto, estando seleccionado dicho efecto del grupo que consiste en inhibir, prevenir y reducir la colonización de al menos una bacteria patógena.
- 10 2. La fuente grasa de la reivindicación 1, en la que dicha fuente grasa tiene un efecto sobre el sistema inmunitario del sujeto.
3. La fuente grasa de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho sujeto padece al menos un trastorno del sistema inmunitario que resulta del desequilibrio de la flora intestinal.
- 15 4. La fuente grasa de la reivindicación 3, en la que al menos un trastorno del sistema inmunitario es seleccionado de inflamación, atopía, alergia, intolerancia a los alimentos e infección y la composición de lípidos es eficaz para tratar el trastorno.
5. La fuente grasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la fuente grasa potencia la colonización de al menos una bacteria en el intestino del sujeto, en la que la bacteria es seleccionada del grupo que consiste en bifidobacteria y lactobacilli.
- 20 6. La fuente grasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha bacteria patógena es seleccionada del grupo que consiste en organismos coliformes, enterobacterias, clostridia, veillonella, proteus, P. aeruginosa, staphylococcus y streptococci.
7. La fuente grasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho sujeto es un niño.
8. La fuente grasa de la reivindicación 7, en la que dicho niño es un lactante o un niño pequeño.
- 25 9. La fuente grasa de la reivindicación 7 u 8, en la que dicho lactante ha nacido por cesárea.
10. La fuente grasa de la reivindicación 8 o 9, en la que dicho lactante es un recién nacido seleccionado de lactante prematuro y lactante a término.
11. La fuente grasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho sujeto está en riesgo de desarrollar un desequilibrio en el perfil de la población de flora intestinal.
- 30 12. La fuente grasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha fuente grasa está mezclada con una mezcla de aceites vegetales, en la que dicha mezcla comprende aceites que se seleccionan del grupo que consiste en aceite de soja, palma, canola, coco, palmiste, girasol, maíz, cártamo y colza; y en la que dichos aceites vegetales se pueden opcionalmente distribuir aleatoriamente antes de mezclarse con la base de grasas.

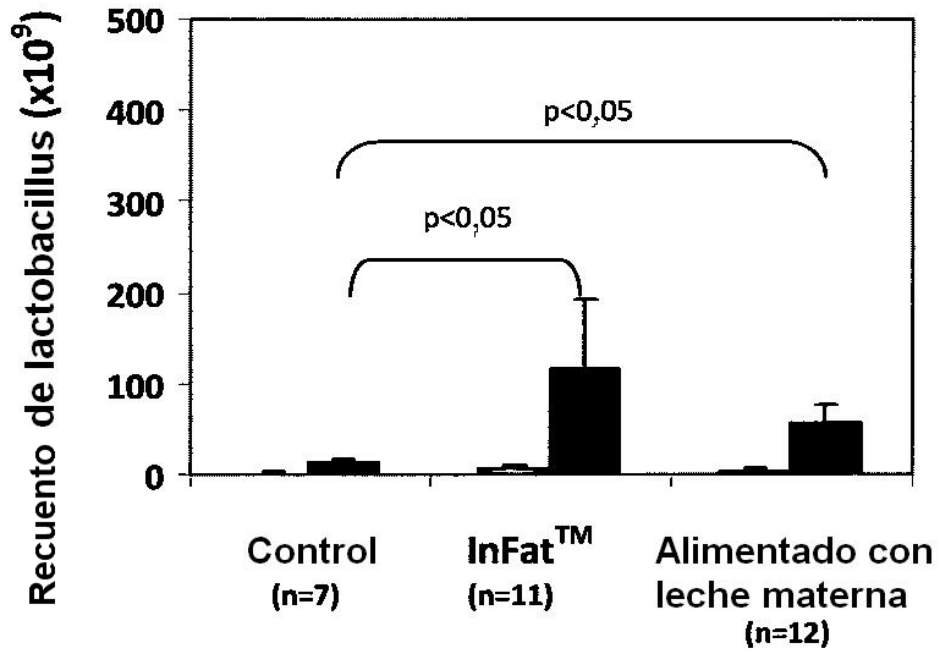


Figura 1