

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 258**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011** **PCT/US2011/067028**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012** **WO12092159**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11813500 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 2658549**

54 Título: **Procedimientos para reducir la incidencia de estrés oxidativo usando oligosacáridos de leche humana, vitamina C y agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

31.12.2010 US 201061428863 P
31.12.2010 US 201061428865 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2021

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road, Dept. 0377 AP6A-1
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es:

DAVIS, STEVEN R.;
BUCK, RACHAEL y
DUSKA-MCEWEN, GERALYN O.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 804 258 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 para reducir la incidencia de estrés oxidativo usando oligosacáridos de leche humana, vitamina C y agentes antiinflamatorios

5

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción se refiere a oligosacáridos de la leche humana (HMO) para modular la inflamación en un lactante, un infante o un niño. Más particularmente, la presente descripción se refiere a los fortificantes de leche humana, a las fórmulas para prematuros y lactantes a término y a las fórmulas pediátricas que comprenden HMO y nucleótidos que pueden reducir la inflamación y prevenir y/o tratar enfermedades y condiciones inflamatorias, como las infecciones virales entéricas.

10

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

15

La respuesta inflamatoria es un intento del cuerpo por restablecer y mantener la homeostasis después de la invasión de un agente infeccioso, un desafío de antígenos o un daño físico, químico o traumático. Si bien la respuesta inflamatoria generalmente se considera una respuesta saludable a una lesión, el sistema inmunológico puede presentar una respuesta fisiológica indeseable si no se regula adecuadamente. Específicamente, la oxidación no regulada y la inflamación asociada son causas importantes de daño tisular y enfermedad clínicamente significativa en lactantes prematuros y a término. Esto se debe en gran parte a la inmadurez en función del sistema inmunológico natural de los lactantes y, especialmente, de los lactantes prematuros.

20

Amamantar ha sido asociado con un desarrollo mejorado y un crecimiento y maduración equilibrados de los sistemas respiratorio, gastrointestinal e inmunológico del lactante, proporcionando así protección al lactante contra infecciones y enfermedades inflamatorias. La leche materna parece contener antioxidantes endógenos, como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa, u otros antioxidantes no enzimáticos como el glutatión, la lactoferrina y los polifenoles, además de antioxidantes exógenos, como las vitaminas A, C, E y el selenio. Además, la leche materna incluye HMO que no solo actúan como análogos del receptor de patógenos, sino que también activan los factores inmunitarios de las células epiteliales intestinales infantiles y/o las poblaciones de células inmunitarias asociadas. La función de estos componentes de la leche materna, que funcionan como antioxidantes y como moduladores inmunitarios, incluye no solo la protección de los lípidos de la leche materna mediante la peroxidación, sino que también puede ayudar en la regulación de las respuestas inflamatorias a infecciones u otras lesiones.

30

No todos los lactantes reciben leche materna humana. Además, actualmente no hay vacunas disponibles para la prevención de enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, el desarrollo de procedimientos preventivos o terapéuticos seguros y efectivos sería beneficioso, especialmente para los lactantes.

35

Teneberg Susann y col.: "Inhibition of nonopsonic *Helicobacter pylori*-induced activation of human neutrophils by sialylated oligosaccharides", *Glycobiology*, Oxford University Press, EE.UU., Vol. 10, No. 11, 1 de noviembre de 2000, páginas 1171-1181 investigan la relación entre la capacidad activadora de neutrófilos y capacidad de unión al gangliósido de un número de cepas de *H. pylori* en HPNAP mediante su incubación con oligosacáridos y observando el efecto sobre el estallido oxidativo de los neutrófilos posteriormente desafiados.

40

Por lo tanto, sería deseable proporcionar composiciones nutricionales y fórmulas infantiles sintéticas, en particular, que puedan producir beneficios nutricionales, incluyendo un mejor crecimiento y desarrollo del sistema inmunológico. Además, sería beneficioso si las composiciones nutricionales pudieran modular la inflamación y mejorar la inmunidad contra infecciones microbianas, incluyendo infecciones virales y bacterianas, y otras enfermedades inflamatorias.

45

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

50

La presente descripción está dirigida a composiciones nutricionales, que incluyen fórmulas infantiles sintéticas, fórmulas pediátricas sintéticas y fórmulas infantiles sintéticas, que incluyen al menos un HMO, solo o en combinación con uno o más de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA), antioxidantes y/o nucleótidos, para reducir la inflamación en un lactante, infante o niño, así como también a los procedimientos para usar las composiciones.

55

Una realización es un procedimiento para reducir la incidencia de estrés oxidativo en un lactante, un infante o un niño que lo necesite. La presente invención proporciona una composición que comprende 2'-fucosil-lactosa para su uso en la reducción del daño tisular causado por el estrés oxidativo en un lactante, infante o niño.

60

Otra realización de la descripción es un procedimiento para reducir la incidencia del estrés oxidativo en un lactante, infante o niño que lo necesita. El procedimiento comprende administrar al lactante, infante o niño una composición que comprende 6'-silaillactosa, 2'-fucosillactosa y lacto-N-neotetraosa.

- 5 Otra realización de la descripción es un procedimiento para aumentar los niveles de glutatión en un cuerpo de un lactante, un infante o un niño que lo necesita. El procedimiento comprende administrar al lactante, infante o niño una composición que comprende 6'-silaillactosa, 2'-fucosillactosa y lacto-N-neotetraosa.

- 10 Otra realización de la descripción es un procedimiento para reducir la incidencia del estrés oxidativo en un lactante, infante o niño que lo necesita. El procedimiento comprende administrar al lactante, infante o niño una composición que comprende al menos un oligosacárido neutro de leche humana neutral y al menos un oligosacárido ácido de leche humana.

- 15 Otra realización de la descripción es un procedimiento para aumentar los niveles de glutatión en un cuerpo de un lactante, un infante o un niño que lo necesita. El procedimiento comprende administrar al lactante, infante o niño una composición que comprende al menos un oligosacárido neutro de leche humana neutral y al menos un oligosacárido ácido de leche humana.

- 20 Se ha descubierto que los HMO específicos, como la 3'-sialil-lactosa, la 6'-sialil-lactosa y otros como se indica en esta invención, son altamente efectivos para amortiguar la inflamación generalmente en lactantes, infantes y niños y, específicamente para amortiguar la inflamación inducida por el virus, incluyendo el virus sincicial respiratorio, la parainfluenza humana y la influenza A, en lactantes, infantes y niños, reducen la producción de algunas citoquinas clave de las células inmunitarias humanas sin aumentar la carga viral, lo que puede conducir a una recuperación más rápida de las infecciones. Sorprendentemente, se determinó que los HMO demuestran los efectos de humectación deseables incluso en concentraciones muy bajas, incluso en concentraciones más bajas que las encontradas en la leche materna. Además, se encontró inesperadamente que la 6'-sialil-lactosa es inmunomoduladora incluso en ausencia de un virus, e induce la producción de citoquinas derivadas de monocitos. Además, se ha descubierto que, si bien las reacciones biológicas se producen a menudo dentro de un período de 30 a 60 minutos y, por consiguiente, se usa generalmente una incubación de 30 a 60 minutos para los procedimientos *in vitro*, un tratamiento previo de 24 horas de las células proporciona un reflejo más cercano de la preexposición diaria a HMO que recibiría de la leche materna un lactante que se alimenta con la misma.

- Además, se ha hallado que los HMO fucosilados, incluida la 3'-fucosil-lactosa, sola o en combinación con ácido siálico, son altamente efectivos para inhibir los virus respiratorios. Incluso en concentraciones muy bajas, la 3'-fucosil-lactosa y el ácido siálico son efectivos.

- Además, se ha descubierto que los HMO específicos actúan de manera sinérgica contra los virus respiratorios, incluyendo el VSR, cuando se combinan con un ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o un carotenoide. Estas acciones sinérgicas amortiguan las citoquinas inflamatorias inducidas por virus y, específicamente, la proteína 10 inducible por interferón (IP-10). Los componentes adicionales, incluidos los antioxidantes, como la vitamina A y la vitamina E, o los nucleótidos, también se pueden agregar a los HMO y las combinaciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o carotenoides.

- También se ha hallado que una combinación de HMO que incluye ácido/sialilado (por ejemplo, 6'-sialil-lactosa) y/o neutro/fucosilado (por ejemplo, 2'-fucosil-lactosa) y/o n-acetilglucosilado (por ejemplo, LNnT) impide el desarrollo de la enterocolitis necrotizante. Además, se ha hallado que estos HMO disminuyen el estrés oxidativo y aumentan los niveles de glutatión en los lactantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 50 La FIG. 1 es un gráfico que representa la infectividad del virus H1N1 de células MDCK en presencia de varios HMO como se probó en el Ejemplo 37.

- La FIG. 2 es un gráfico que representa los niveles de glutatión en el plasma sanguíneo de los lechones medidos en el Ejemplo 38.

- La FIG. 3 es un gráfico que representa los niveles de IP-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL según se mide en el Ejemplo 39.

- 60 La FIG. 4 es un gráfico que representa los niveles de IP-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL según se

mide en el Ejemplo 39.

La FIG. 5 es un gráfico que representa los niveles de IP-10 resultantes de la administración de LNnT según se mide en el Ejemplo 39.

5

La FIG. 6 es un gráfico que representa los niveles de IP-10 resultantes de la administración de LNnT según se mide en el Ejemplo 39.

La FIG. 7 es un gráfico que muestra los niveles de IL-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL según se mide en el Ejemplo 39.

10

La FIG. 8 es un gráfico que representa los niveles de IL-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL según se mide en el Ejemplo 39.

15 La FIG. 9 es un gráfico que representa los niveles de IL-10 resultantes de la administración de LNnT según se mide en el Ejemplo 39.

La FIG. 10 es un gráfico que representa los niveles de IL-10 resultantes de la administración de LNnT según se mide en el Ejemplo 39.

20

La FIG. 11A y la FIG. 11B son gráficos que representan niveles de quimioluminiscencia resultantes de la administración de 2'FL en presencia o ausencia de acetato de miristato de formo (PMA) tal como se midió en el Ejemplo 40.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

25

Las composiciones y procedimientos nutricionales descritos en esta invención usan HMO solos o en combinación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o antioxidantes, y en particular carotenoides y/o nucleótidos para controlar y reducir varias enfermedades y condiciones relacionadas con la inflamación. Estas y otras características de las composiciones y procedimientos nutricionales, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen en detalle a continuación.

30

Las expresiones "empaquetado con retorta" y "esterilización con retorta" se usan indistintamente en esta invención y, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a la práctica común de llenar un recipiente, más típicamente una lata de metal u otro envase similar, con un líquido nutricional y, a continuación, someter el paquete lleno con líquido a la etapa necesaria de esterilización por calor, a fin de formar un producto líquido nutricional esterilizado, envasado en retorta.

35

La expresión "envasado aséptico" como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin depender de la etapa de empaquetado de la retorta descrita anteriormente, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado antes del llenado, y, a continuación, se combinan en condiciones de procesamiento esterilizado o aséptico para formar un producto líquido nutricional, esterilizado y envasado asépticamente.

40

Los términos "grasa" y "aceite" como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se emplean indistintamente para referirse a materiales lipídicos derivados o procesados de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos siempre que tales materiales sintéticos sean adecuados para la administración oral a humanos.

45

La expresión "oligosacárido de la leche humana" o "HMO", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere en general a varios carbohidratos complejos que se encuentran en la leche materna humana que pueden estar en forma ácida o neutra, y a sus precursores. Los oligosacáridos de leche humana no limitativos ejemplares incluyen 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, 3'-fucosil-lactosa, 2'-fucosil-lactosa y lacto-N-neo-tetraosa. Un ejemplo de precursor de oligosacáridos de leche humana incluye el ácido siálico.

50

La expresión "estable al almacenamiento", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un producto nutricional que permanece comercialmente estable después de ser envasado y, a continuación, almacenado a 18-24°C durante al menos 3 meses, incluso de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, y también incluye desde unos 12 meses hasta unos 18 meses.

55

Las expresiones "formulación nutricional" o "composición nutricional", como se usan en esta invención, se emplean

60

indistintamente y, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a fórmulas sintéticas que incluyen líquidos nutricionales, polvos nutricionales, semisólidos nutricionales, semilíquidos nutricionales, suplementos nutricionales y cualquier otro producto alimenticio nutricional como se conoce en la técnica. Los polvos nutricionales pueden reconstituirse para formar un líquido nutricional, todos los cuales comprenden uno o más de grasas, proteínas y
 5 carbohidratos y son adecuados para el consumo oral por parte de un ser humano. Las expresiones "formulación nutricional" y "composición nutricional" no incluyen la leche materna.

La expresión "líquido nutricional" como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales en forma líquida lista para beber, en forma concentrada, y líquidos nutricionales preparados
 10 mediante la reconstitución de los polvos nutricionales descritos en esta invención antes de su uso.

La expresión "polvo nutricional", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales en forma fluida o extraíble que se pueden reconstituir con agua u otro líquido acuoso antes del consumo e incluye polvos tanto secados por pulverización como mezclados en seco.

15 La expresión "semisólido nutricional", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que tienen propiedades intermedias, como la rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen pudines, gelatinas y masas.

20 La expresión "semilíquido nutricional", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que tienen propiedades intermedias, tales como propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Algunos ejemplos de semilíquidos incluyen batidos espesos y geles líquidos.

El término "lactante", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona de 12 meses o menos. El término "lactante prematuro", como se usa en esta invención, se refiere a una persona
 25 nacida antes de las 36 semanas de gestación.

La expresión "infante", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona mayor de un año de edad hasta los tres años de edad.

30 El término "niño", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona mayor de tres años hasta los doce años.

La expresión "recién nacido", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a
 35 una persona desde el nacimiento hasta las cuatro semanas de edad.

Las expresiones "fórmula infantil" o "fórmula infantil sintética" como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se usan indistintamente y se refieren a reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semisólidos y semilíquidos que son adecuados para el consumo por parte de un lactante. Las fórmulas
 40 sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. Las expresiones "fórmula infantil" o "fórmula infantil sintética" no incluyen la leche materna.

45 La expresión "fórmula pediátrica sintética", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semilíquidos y semisólidos que son adecuados para el consumo por parte de un lactante o infante hasta la edad de 36 años meses (3 años). Las fórmulas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha
 50 preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. La expresión "fórmula nutricional pediátrica sintética" no incluye la leche materna.

La expresión "fórmula infantil sintética", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semilíquidos y semisólidos que son
 55 adecuados para el consumo por parte de un niño de hasta 12 años. Las fórmulas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. La expresión "fórmula nutricional sintética para niños" no incluye la leche materna.

60

La expresión "fórmula para lactantes prematuros", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para el consumo por parte de un lactante prematuro.

- 5 La expresión "fortificante de la leche humana", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para mezclarse con leche materna o fórmula infantil prematura o fórmula infantil para consumo por parte de un lactante prematuro o a término.

- 10 Las expresiones "ausencia de virus" o "ausencia de virus", como se usan en esta invención, con respecto a la inducción de la producción de citoquinas derivadas de monocitos, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a un individuo (por ejemplo, un lactante) sin el virus o que tienen el virus en una cantidad menor que la cantidad requerida para producir una respuesta inmune; es decir, una cantidad que es menor que la requerida para que la respuesta inmune natural del cuerpo aumente la producción de citoquinas y otros factores inmunes.

- 15 Las expresiones "enfermedad inflamatoria" o "condición inflamatoria", como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a cualquier enfermedad, trastorno o condición caracterizada por una inflamación. La expresión "enfermedad inflamatoria mediada por infección", como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una enfermedad inflamatoria asociada o inducida por una infección microbiana, que incluye una infección viral y bacteriana.

- 20 Las expresiones "susceptibles" y "en riesgo", como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, significan tener poca resistencia a cierta condición o enfermedad, incluso estar predispuesto genéticamente, tener un historial familiar y/o tener síntomas de la condición o enfermedad.

- 25 Los términos "modulando" o "modulación" o "modular", como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refieren al movimiento específico de una característica seleccionada.

Las expresiones "crecimiento de un virus" o "crecimiento de bacterias", como se usan en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a la producción, proliferación o replicación de un virus o bacteria.

- 30 Todos los porcentajes, partes y relaciones usados en esta invención son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario. Todos dichos pesos en cuanto a que se refieren a ingredientes enumerados están basados en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen solventes o subproductos que puedan incluirse en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

- 35 Los intervalos numéricos, como se usan en esta invención, pretenden incluir cada número y subconjunto de números dentro de ese intervalo, ya sea que haya sido específicamente descrito o no. Además, estos intervalos numéricos deben interpretarse como soporte para una reivindicación referida a cualquier número o subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, una descripción de 1 a 10 se debe interpretar como que admite un intervalo de 2 a 8, de 3 a 7, de 5 a 6, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6, de 3,5 a 9,9, etc.

Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente descripción incluirán la característica o limitación plural correspondiente y, viceversa, a menos que se especifique otra cosa o lo contrario esté claramente implícito por el contexto en el que se hace la referencia.

- 45 Todas las combinaciones de etapas de procedimiento, como se usan en la presente memoria, pueden practicarse en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en que se hace la combinación referenciada.

- 50 Las composiciones y procedimientos nutricionales pueden comprender, consistir o consistir esencialmente en los elementos esenciales de las composiciones y procedimientos como se describen en esta invención, así como cualquier elemento adicional u opcional descrito en esta invención o de otro modo útil en aplicaciones de productos nutricionales.

Forma del producto

- 55 Las composiciones de la presente descripción pueden formularse y administrarse en cualquier forma de producto oral conocida o, de otro modo, adecuada. Cualquier forma de producto sólida, líquida, semisólida, o semilíquida o pulverulenta, que incluye combinaciones o variaciones de estas, es adecuada para su uso en la presente descripción, siempre y cuando tales formas permitan el suministro oral seguro y efectivo al individuo de los ingredientes como se define, además, en la presente descripción.

Las composiciones nutricionales de la presente descripción incluyen uno o más HMO, como se describe en esta invención. Las composiciones pueden incluir uno o más HMO solos o en combinación con otros factores de potenciación inmune que incluyen, entre otros, ácidos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA), nucleótidos y antioxidantes, como carotenoides y vitaminas, como se analiza a continuación.

Las composiciones nutricionales pueden estar en cualquier forma de producto que comprenda los ingredientes descritos en esta invención y que sea segura y efectiva para la administración oral. Las composiciones nutricionales pueden formularse para incluir solo los ingredientes descritos en esta invención, o pueden modificarse con ingredientes opcionales para formar varias formas de productos diferentes.

Las composiciones nutricionales de la presente descripción se formulan de manera deseable como formas de productos dietéticos, que se definen en esta invención como aquellas realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente descripción en una forma de producto que, a continuación, contiene al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y preferentemente también contiene vitaminas, minerales o combinaciones de los mismos. Las composiciones nutricionales comprenderán al menos HMO, deseablemente en combinación con al menos uno de proteínas, grasas, vitaminas y minerales, para producir una composición nutricional.

Las composiciones nutricionales pueden formularse con suficientes tipos y cantidades de nutrientes para proporcionar una fuente de nutrición única, primaria o suplementaria, o para proporcionar un producto nutricional especializado para su uso en individuos con condiciones específicas o con un beneficio nutricional específico como se describe a continuación.

Los ejemplos específicos no limitativos de formas de productos adecuados para usar con las composiciones que contienen HMO como se describe en esta invención incluyen, por ejemplo, suplementos dietéticos líquidos y en polvo, fortificadores líquidos y en polvo de leche humana, fórmulas líquidas y en polvo para lactantes prematuros, fórmulas líquidas y en polvo para lactantes, fórmulas líquidas y en polvo elementales y semielementales, fórmulas pediátricas líquidas y en polvo, fórmulas líquidas y en polvo para infantes, y fórmulas de continuación líquidas y en polvo adecuadas para usar con lactantes y niños.

Líquidos nutricionales

Los líquidos nutricionales incluyen líquidos nutricionales tanto concentrados como listos para el consumo. Estos líquidos nutricionales se formulan más típicamente como suspensiones o emulsiones, aunque se considera que hay otras formas líquidas dentro del alcance de la presente descripción.

Las emulsiones nutricionales adecuadas para su uso pueden ser emulsiones acuosas que comprenden proteínas, grasas y carbohidratos. Estas emulsiones son generalmente líquidos fluidos o bebibles de aproximadamente 1°C a aproximadamente 25°C y están típicamente en forma de aceite en agua, agua en aceite o emulsiones acuosas complejas, aunque tales emulsiones están más típicamente en la forma de emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase oleosa discontinua.

Las emulsiones nutricionales pueden ser y típicamente son estables en almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta alrededor del 95 % en peso de agua, incluso desde alrededor del 50 a alrededor del 95 %, también incluso desde alrededor del 60 a alrededor del 90 % y también incluso desde alrededor del 70 a alrededor del 85 % de agua en el peso de las emulsiones nutricionales. Las emulsiones nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero lo más típico es que tengan una densidad mayor que 1,03 g/ml, incluso mayor que 1,04 g/ml, incluso mayor que 1,055 g/ml, incluso de aproximadamente 1,06 a aproximadamente 1,12 g/ml, y también incluso de aproximadamente 1,085 a aproximadamente 1,10 g/ml.

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos las emulsiones comprenden generalmente al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/litro), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/litro), aún más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/litro). Generalmente, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz se usan más típicamente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, 50, 75 o 100 kcal/litro.

La emulsión nutricional puede tener un pH que varía de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero está más ventajosamente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluso de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,3, incluso de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2.

Si bien el tamaño de la porción para la emulsión nutricional puede variar dependiendo de una cantidad de variables, un tamaño de porción típico generalmente es de al menos 1 ml, o incluso al menos 2 ml, o incluso al menos 5 ml, o incluso al menos 10 ml, o incluso al menos 25 ml, incluyendo intervalos de 1 a aproximadamente 300 ml, incluso de aproximadamente 4 a aproximadamente 250 ml e incluso de aproximadamente 10 a aproximadamente 240 ml.

Sólidos nutricionales

Los sólidos nutricionales pueden estar en cualquier forma sólida, pero típicamente están en forma de composiciones en partículas fluidas o sustancialmente fluidas, o al menos composiciones en partículas. Las formas de productos sólidos nutricionales particularmente adecuadas incluyen composiciones en polvo secadas por pulverización, aglomeradas y/o en polvo seco. Las composiciones pueden recogerse y medirse fácilmente con una cuchara u otro dispositivo similar, y pueden ser reconstituidas fácilmente por el usuario previsto con un líquido acuoso adecuado, típicamente agua, para formar una composición nutricional para uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente al cabo de aproximadamente 48 horas, lo más típicamente al cabo de aproximadamente 24 horas, preferentemente justo después de la reconstitución.

Los polvos nutricionales se pueden reconstituir con agua antes del uso a una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos los polvos se reconstituyen con agua para formar composiciones que comprenden al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/litro), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/litro), aún más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/litro). Generalmente, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz se usan más típicamente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, los polvos reconstituidos puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, 50, 75 o 100 kcal/litro.

Oligosacáridos de la leche humana (HMO)

Las composiciones nutricionales de la presente descripción incluyen al menos un HMO, y, en muchas realizaciones, una combinación de dos o más HMO. Los oligosacáridos de la leche humana son uno de los componentes principales de la leche materna humana, que contiene, en promedio, 10 gramos por litro de oligosacáridos neutros y 1 gramo por litro de oligosacáridos ácidos. La composición de los oligosacáridos de la leche humana es muy compleja y se conocen más de 200 estructuras similares a las de los oligosacáridos.

Los HMO se incluyen en las composiciones nutricionales solos, o, en algunas realizaciones, en combinación con otros factores de mejora inmunológica (por ejemplo, LCPUFA, antioxidantes, nucleótidos, etc.) como se describe en esta invención. El HMO o los HMO se pueden aislar o enriquecer de la leche secretada por mamíferos, incluidas, entre otras, especies humanas, bovinas, ovinas, porcinas o caprinas. Los HMO también pueden producirse a través de fermentación microbiana, procesos enzimáticos, síntesis química o combinaciones de los mismos.

Los HMO adecuados para uso en composiciones nutricionales pueden incluir oligosacáridos ácidos, oligosacáridos neutros, oligosacáridos n-acetilglucosilados y precursores de HMO. Los ejemplos no limitativos específicos de HMO que pueden incluirse individualmente o en combinación en las composiciones de la presente descripción incluyen: ácido siálico (es decir, ácido siálico libre, ácido siálico unido a lípidos, ácido siálico unido a proteínas); D-glucosa (Glc); D-galactosa (Gal); N-acetilglucosamina (GlcNAc); L-fucosa (Fuc); oligosacáridos de fucosilo (es decir, Lacto-N-fucopentaosa I; Lacto-N-fucopentaosa II; 2'-Fucosil-lactosa; 3'-Fucosil-lactosa; Lacto-N-fucopentaosa III; Lacto-N-difucohexaosa I; y Lactodifucotoseosa); oligosacáridos no fucosilados, no sialilados (es decir, Lacto-N-tetraosa y Lacto-N-neotetraosa); oligosacáridos de sialilo (es decir, 3'-Sialil-3-fucosil-lactosa; Desialomonofucosil-lacto-N-neohexaosa; Monofucosilmonosialil-lacto-N-octaosa (sialil Lea); Sialil-lacto-N-fucohexaosa II; Disialil-lacto-N-fucopentaosa II; Monofucosildisialil-lacto-N-tetraosa); y oligosacáridos de sialil fucosilo (es decir, 2'-sialil-lactosa; 2-sialil-lactosamina; 3'-sialil-lactosa; 3'-sialil-lactosamina; 6'-sialil-lactosa; 6'-sialil-lactosamina; sialil-lacto-N-neotetraosa c; Monosialil-lacto-N-hexaose, Disialil-lacto-N-hexaosa I, Monosialil-lacto-N-neohexaosa I; Monosialil-lacto-N-neohexaosa II; Disialil-lacto-N-neohexaosa; Disialil-lacto-N-tetraosa; Disialil-lacto-N-hexaosa II; Sialil-lacto-N-tetraosa;

Disialil-lacto-N-hexaosa I; y Sialil-lacto-N-tetraosa b). También son útiles las variantes en las que la glucosa (Glc en el extremo reductor se reemplaza por N-acetilglucosamina (por ejemplo, 2'-fucosil-N-acetilglucosamina (2'-FLNac) es una variante de la 2'-fucosil-lactosa). Estos HMO se describen más completamente en la Solicitud de Patente de los EE. UU. No. 2009/0098240, que se incorpora a esta invención como bibliografía en su totalidad. Otros ejemplos
5 adecuados de HMO que pueden incluirse en las composiciones de la presente descripción incluyen lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-hexaosa, para-lacto-N-hexaosa, lacto-N-neohexaosa, para-lacto-N-neohexaosa, monofucosil-lacto-N-hexaosa II, lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (1), lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (3), lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (2), difucosil-para-lacto-N-neohexaosa, difucosil-para-lacto-N-hexaosa, difucosil-lacto-N-hexaosa, lacto-N-neocataosa, para-lacto-N-octanosa, iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-octaosa,
10 monofucosil-lacto-neocataosa, monofucosil-lacto-N-ocataosa, difucosil-lacto-N-octaosa I, difucosil-lacto-N-octaosa II, difucosil-lacto-N-neocatasa II, difucosil-lacto-N-neocataosa I, lacto-N-decaosa, trifucosil-lacto-N-neooctaosa, trifucosil-lacto-N-octaosa, trifucosil-iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-difucohexaosa II, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa I, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa II, y disialil-lacto-N-tetraosa, y combinaciones de los mismos. Las composiciones nutricionales particularmente adecuadas incluyen
15 combinaciones de 2'FL y 3'FL; combinaciones de 2'FL, 3'SL y 6'SL; y combinaciones de 6'SL, 2'FL y LNnT.

Otras combinaciones ejemplares incluyen: SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL y 2'FL; SA y 2'FL; SA, 3'SL y 2'FL; SA, 6'SL y 2'FL; SA, 3'FL y 2'FL; SA, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL y 2'FL; SA, 3'SL, 3'FL y 2'FL; SA,
20 3'SL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL y 2'FL; SA, 6'SL, 2'FL y LNnT; SA, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL y 2'FL; 3'SL, 6'SL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 3'FL y 2'FL; 3'SL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 6'SL y 2'FL; 3'SL y 2'FL; 6'SL y 2'FL; 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; 3'FL, 2'FL y LNnT; y 2'FL y LNnT.

25 Los HMO están presentes en las composiciones nutricionales en cantidades totales de HMO en la composición (mg de HMO por ml de composición) de al menos aproximadamente 0,001 mg/ml, incluso al menos aproximadamente 0,01 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 hasta alrededor de 20 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,01 mg/ml a alrededor de 20 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 a alrededor de 10 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,01 a alrededor de 10 mg/ml, incluso desde aproximadamente de 0,001 a alrededor de 5 mg/ml,
30 incluso desde aproximadamente 0,01 a alrededor de 5 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 a alrededor de 1 mg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 mg/ml a alrededor de 0,23 mg/ml e incluso desde aproximadamente 0,01 mg/ml a alrededor de 0,23 mg/ml de HMO total en la composición nutricional. Típicamente, la cantidad de HMO en la composición nutricional dependerá del HMO específico o el HMO presente y las cantidades de otros componentes en las composiciones nutricionales.

35 En una realización específica, cuando el producto nutricional es un polvo nutricional, la concentración total de HMO en el polvo nutricional varía desde aproximadamente el 0,0005 al 5 %, incluso desde aproximadamente el 0,01 al 1 % (en peso del polvo nutricional).

40 En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional listo para el consumo, la concentración total de HMO en el líquido nutricional listo para el consumo es de alrededor del 0,0001 a alrededor del 0,50 %, incluso de alrededor del 0,001 a alrededor del 0,15 %, incluso de alrededor del 0,01 a alrededor del 0,10 % y además incluso de alrededor del 0,01 a alrededor del 0,03 % (en peso del líquido nutricional listo para el consumo).

45 En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional concentrado, la concentración total de HMO en el líquido nutricional concentrado es de alrededor del 0,0002 a alrededor del 0,60 %, incluso de alrededor del 0,002 a alrededor del 0,30 %, incluso de alrededor del 0,02 a alrededor del 0,20 % y además incluso de alrededor del 0,02 a alrededor del 0,06 % (en peso del líquido nutricional concentrado).

50 En una realización específica, la composición nutricional incluye HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a alrededor de 20 mg/ml, incluso desde 0,01 a alrededor de 20 mg/ml, incluso desde alrededor de 0,001 a menos de 2 mg/ml e incluso desde alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 2 mg/ml.

En algunas realizaciones, los HMO se usan en combinación para proporcionar el efecto de mejora inmune deseado.
55 Por ejemplo, en una realización, la composición nutricional incluye 6'SL en combinación con 3'SL en una cantidad total de HMO de alrededor de 0,001 a alrededor de 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 a alrededor de 0,23 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,23 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 a menos de 0,15 mg/ml e incluso de alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 0,15 mg/ml de la composición nutricional. En otra realización, la composición nutricional incluye 6'SL en combinación con 3'SL en una
60 cantidad total de HMO de 0,001 a 20 mg/ml, incluso de 0,01 a 20 mg/ml e incluso de más de 0,65 a 20 mg/ml.

En una realización específica de la descripción, la composición nutricional incluye 6'SL, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 a menos de 0,25 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 0,25 mg/ml, incluso de más de 0,4 a aproximadamente 20 mg/ml incluso de alrededor de 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml e incluso de alrededor de 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/ml.

En una realización de la descripción, cuando la composición nutricional incluye 6'SL, la cantidad total de HMO en la composición nutricional incluye al menos aproximadamente el 88 % (en peso total de HMO) de 6'SL, incluso desde el 88 (en peso total de HMO) hasta el 96 % (en peso total de HMO), incluso desde el 88 (en peso total de HMO) hasta el 100 % (en peso total de HMO), e incluso alrededor del 100 % (en peso total de HMO) de 6'SL.

En una realización específica de la descripción, la composición nutricional incluye 3'SL, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 a menos de 0,15 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 0,15 mg/ml, e incluso de más de 0,25 a aproximadamente 20 mg/ml.

En una realización de la descripción, cuando la composición nutricional incluye 3'SL, la cantidad total de HMO en la composición nutricional incluye al menos aproximadamente el 85 % (en peso total de HMO) de 3'SL, incluso desde el 85 (en peso total de HMO) hasta el 88 % (en peso total de HMO), incluso desde el 85 (en peso total de HMO) hasta el 100 % (en peso total de HMO), e incluso alrededor del 100 % (en peso total de HMO) de 3'SL.

En una realización específica de la descripción, la composición nutricional incluye LNnT, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 a menos de 0,2 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 0,2 mg/ml e incluso de más de 0,32 mg/ml a alrededor de 20 mg/ml.

En otra realización específica de la descripción, la composición nutricional incluye 3'FL, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 mg/ml a menos de 1 mg/ml e incluso de más de 1,7 a alrededor de 20 mg/ml.

En una realización específica de la descripción, la composición nutricional incluye 3'FL en combinación con SA en una cantidad total de HMO de aproximadamente 0,001 a alrededor de 20 mg/ml, incluso de aproximadamente 0,01 a alrededor de 20 mg/ml. En una realización, la composición nutricional incluye 3'FL en una cantidad de 0,001 a menos de 1 mg/ml, incluso de 0,01 a menos de 1 mg/ml y SA en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml.

En otra realización, la composición nutricional incluye 2'FL, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml e incluso de alrededor de 0,01 a menos de 2 mg/ml. En otra realización, la composición nutricional incluye 2'FL, sola o en combinación con otros HMO, en una cantidad de alrededor de 0,001 a 20 mg/ml, incluso de alrededor de 0,01 a 20 mg/ml e incluso de más de 2,5 a alrededor de 20 mg/ml.

En una realización específica, la composición nutricional incluye 2'FL, en combinación con 3'FL, en una cantidad total de HMO de 0,001 a alrededor de 20 mg/ml, incluso de aproximadamente 0,01 a alrededor de 20 mg/ml.

En incluso otra realización más, la composición nutricional incluye una combinación de 6'SL, 2'FL y LNnT en una cantidad total de HMO de 0,001 a 20 mg/ml, incluso de 0,01 a 20 mg/ml.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA)

Además de los HMO descritos anteriormente, los productos nutricionales de la presente descripción pueden incluir LCPUFA. Los LCPUFA se incluyen en las composiciones nutricionales para proporcionar apoyo nutricional, así como para reducir el estrés oxidativo y mejorar el crecimiento y el desarrollo funcional del epitelio intestinal y las poblaciones de células inmunitarias asociadas. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una combinación de uno o más HMO y uno o más LCPUFA de manera que la composición proporciona un beneficio sinérgico al usuario final, tal como un beneficio sinérgico en la modulación de las respuestas inmunes antivirales y la inflamación de amortiguación. En algunas realizaciones, el HMO o los HMO usados en combinación con los LCPUFA para proporcionar el efecto sinérgico son HMO ácidos.

Los LCPUFA de ejemplo para uso en las composiciones nutricionales incluyen, por ejemplo, los LCPUFA ω -3 y los LCPUFA ω -6. Los LCPUFA específicos incluyen ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (ARA), ácido linoleico, ácido linolénico (ácido alfa linolénico) y ácido gamma-linolénico derivado de fuentes de aceite tales como aceites vegetales, plancton marino, aceites fúngicos y aceites de pescado. En una realización particular, los LCPUFA se derivan de aceites de pescado tales como menhaden, salmón, anchoa, bacalao, mero, atún o arenque. Los LCPUFA particularmente preferidos para uso en las composiciones nutricionales con los HMO incluyen DHA, ARA, EPA, DPA y combinaciones de los mismos.

10 Con el fin de reducir los efectos secundarios potenciales de las altas dosis de LCPUFA en las composiciones nutricionales, el contenido de LCPUFA preferentemente no excede el 3 % en peso del contenido total de grasa, incluso menos del 2 % en peso del contenido total de grasa, e incluso menos del 1 % en peso del contenido total de grasa en la composición nutricional.

15 El LCPUFA se puede proporcionar como ácidos grasos libres, en forma de triglicéridos, en forma de diglicéridos, en forma de monoglicéridos, en forma de fosfolípidos, en forma esterificada o como una mezcla de uno o más de los anteriores, preferentemente en forma de triglicéridos.

Las composiciones nutricionales pueden comprender concentraciones totales de LCPUFA de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mM e incluso de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mM. Alternativamente, las composiciones nutricionales comprenden concentraciones totales de LCPUFA de 0,001 a 1 g/l.

En una realización, las composiciones nutricionales incluyen ácidos grasos ω -6 de cadena larga total en una concentración de aproximadamente 100 a aproximadamente 425 mg/l o de aproximadamente 12 a aproximadamente 53 mg por 100 kcal y/o incluyen además ácidos grasos ω -3 de cadena larga total en una concentración de aproximadamente 40 a aproximadamente 185 mg/l o de aproximadamente 5 a aproximadamente 23 mg por 100 kcal. En una realización específica, la proporción de ácidos grasos ω -6 de cadena larga a ácidos ω -3 de cadena larga en las composiciones nutricionales varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 2,5:1.

30 En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen DHA en una concentración de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,130 mg/ml o de aproximadamente 3 a aproximadamente 16 mg por 100 kcal. En otra realización, las composiciones nutricionales incluyen ARA en una concentración de aproximadamente 0,080 a aproximadamente 0,250 mg/ml o de aproximadamente 10 a aproximadamente 31 mg por 35 100 kcal. En incluso otra realización, las composiciones nutricionales incluyen combinaciones de DHA y ARA de manera que la proporción de DHA a ARA varía de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:2.

Antioxidantes

40 Además, las composiciones nutricionales pueden comprender uno o más antioxidantes en combinación con los HMO (y opcionalmente los LCPUFA y/o los nucleótidos también) para proporcionar soporte nutricional, así como para reducir el estrés oxidativo. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una combinación de uno o más HMO y uno o más LCPUFA de manera que la composición proporciona un beneficio sinérgico al usuario final, tal como un beneficio sinérgico en la modulación de las respuestas inmunes antivirales y la inflamación de amortiguación. En 45 algunas realizaciones, el HMO o los HMO se usan en combinación con carotenoides (y específicamente luteína, betacaroteno, zeaxantina y/o licopeno) para proporcionar el efecto sinérgico.

Se puede incluir cualquier antioxidante adecuado para la administración oral para su uso en las composiciones nutricionales de la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, vitamina A, vitamina E, vitamina C, retinol, tocoferol 50 y carotenoides, incluida la luteína, el betacaroteno, la zeaxantina y licopeno, y combinaciones de los mismos, por ejemplo.

Como se señaló, los antioxidantes para su uso en las composiciones nutricionales se pueden usar con los HMO solos o en combinación con HMO y LCPUFA y/o nucleótidos. En una realización específica, los antioxidantes para su uso 55 en las composiciones nutricionales incluyen carotenoides, y particularmente, combinaciones de los carotenoides luteína, licopeno, zeaxantina y/o betacaroteno. Las composiciones nutricionales que contienen estas combinaciones, como se seleccionan y definen en esta invención, se pueden usar para modular la inflamación y/o los niveles de proteína C reactiva en prematuros y recién nacidos a término.

60 Generalmente se prefiere que las composiciones nutricionales comprendan al menos uno de entre luteína, licopeno,

zeaxantina y betacaroteno para proporcionar una cantidad total de carotenoide de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 µg/ml. Más particularmente, las composiciones nutricionales pueden comprender luteína en una cantidad de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, incluso de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml, incluso de 0,001 µg/ml a aproximadamente 0,0190 µg/ml, incluso de aproximadamente 5 0,001 µg/ml a aproximadamente 0,0140 µg/ml y también incluso de alrededor de 0,044 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml de luteína. También se prefiere generalmente que las composiciones nutricionales comprendan de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, incluso de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml, incluso de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 0,0130 µg/ml, incluso de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 0,0075 µg/ml y también incluso de aproximadamente 0,0185 µg/ml 10 a aproximadamente 5 µg/ml de licopeno. También resulta generalmente preferible que las composiciones nutricionales comprendan desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 µg/ml, incluso desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,025 µg/ml, incluso desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,011 µg/ml e incluso desde aproximadamente 0,034 a aproximadamente 5 µg/ml de betacaroteno. Cualquier combinación de estas cantidades de betacaroteno, luteína, zeaxantina y licopeno puede incluirse en las composiciones nutricionales de la presente descripción. Otros 15 carotenoides pueden incluirse opcionalmente en las composiciones nutricionales. Cualquiera o todos los carotenoides incluidos en las composiciones nutricionales pueden ser de una fuente natural, o sintetizados artificialmente.

Cada uno de los carotenoides en las combinaciones seleccionadas puede obtenerse a partir de cualquier fuente de 20 material conocida o adecuada para su uso en composiciones nutricionales, y cada uno puede proporcionarse individualmente, o todos juntos, o en cualquier combinación y de cualquier número de fuentes, incluidas fuentes tales como premezclas multivitamínicas que contienen otras vitaminas o minerales en combinación con uno o más de los carotenoides como se describe en esta invención. Los ejemplos no limitantes de algunas fuentes adecuadas de luteína, licopeno, betacaroteno o combinaciones de los mismos incluyen licopeno LycoVit® (disponible en BASF, Mount Olive, 25 NJ), extracto de tomate Lyc-O-Mato® en aceite, polvo o perla forma (disponible en LycoRed Corp., Orange, NJ), betacaroteno, luteína o licopeno (disponible en DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ), luteína FloraGLO® (disponible en Kemin Health, Des Moines, IA), ésteres de luteína natural Xangold® (disponibles en Cognis, Cincinnati, OH), y el betacaroteno Lucarotin® (disponible en BASF, Mount Olive, NJ).

30 **Nucleótidos**

Además de los HMO, las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender además nucleótidos y/o precursores de nucleótidos seleccionados de entre nucleósidos, bases de purina, bases de pirimidina, ribosa y desoxirribosa. El nucleótido puede estar en forma de monofosfato, difosfato o trifosfato. El nucleótido puede 35 ser un ribonucleótido o un desoxirribonucleótido. Los nucleótidos pueden ser monoméricos, diméricos o poliméricos (incluidos el ARN y el ADN). El nucleótido puede estar presentes en la composición nutricional como un ácido libre o en forma de una sal, preferentemente una sal monosódica. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una combinación de HMO y nucleótidos de modo que la composición proporcione un beneficio sinérgico para el usuario final, tal como un beneficio sinérgico en la modulación de las respuestas inmunes antivirales y la inflamación de la 40 inflamación y/o la mejora de la integridad de la barrera intestinal.

La incorporación de nucleótidos en las composiciones nutricionales de la presente descripción mejora la integridad y/o maduración de la barrera intestinal, lo cual es beneficioso para los lactantes prematuros y a término que tienen una flora intestinal menos desarrollada y, por tanto, una barrera intestinal de maduración más lenta. 45

Los nucleótidos y/o nucleósidos adecuados para su uso en las composiciones nutricionales incluyen uno o más de entre citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-1-monofosfato y/o inosina 5'-monofosfato, más preferentemente citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato e inosina 5'-monofosfato. 50

Los nucleótidos están presentes en los productos nutricionales en cantidades totales de nucleótidos de al menos aproximadamente 5 mg/l, incluso al menos alrededor de 10 mg/l, incluso de aproximadamente 10 mg/l a aproximadamente 200 mg/l, incluso de aproximadamente 42 mg/l a aproximadamente 102 mg/l e incluso al menos aproximadamente 72 mg/l del producto nutricional. 55

En una realización específica, cuando la composición nutricional es un polvo nutricional, el nucleótido puede estar presentes a un nivel de al menos aproximadamente el 0,007 %, incluso entre aproximadamente el 0,0078 y aproximadamente el 0,1556 %, e incluso aproximadamente el 0,056 % (en peso del polvo nutricional), o al menos alrededor de 0,007 gramos, incluso de aproximadamente 0,0078 a aproximadamente 0,1556 gramos, e incluso 60 alrededor de 0,056 gramos de nucleótido por 100 gramos de polvo nutricional.

En otra realización específica, cuando la composición nutricional es un líquido nutricional listo para el consumo, el nucleótido está presente a un nivel de al menos aproximadamente el 0,001 %, incluso desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,0197 % e incluso de aproximadamente el 0,0071 % (en peso del líquido nutricional), o al menos aproximadamente 0,001 gramos, incluso desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,0197 gramos, e incluso aproximadamente 0,0071 gramos de nucleótido por 100 gramos de líquido nutricional listo para el consumo.

En otra realización específica, cuando la composición nutricional es un líquido nutricional concentrado, el nucleótido está presente a un nivel de al menos aproximadamente el 0,0019 %, incluso entre aproximadamente el 0,0019 y aproximadamente el 0,0382 % e incluso aproximadamente el 0,0138 (en peso del líquido nutricional), o al menos aproximadamente 0,0019 gramos, incluso desde aproximadamente 0,0019 gramos a aproximadamente 0,0382 gramos, e incluso aproximadamente 0,0138 gramos de nucleótidos por 100 gramos de líquido nutricional concentrado.

Macronutrientes

Las composiciones nutricionales que incluyen uno o más HMO pueden formularse de modo tal que incluyan al menos uno de proteínas, grasas y carbohidratos. En muchas realizaciones, las composiciones nutricionales incluirán el HMO o los HMO con proteínas, carbohidratos y grasas.

Si bien las concentraciones o cantidades totales de grasa, proteínas y carbohidratos pueden variar según el tipo de producto (es decir, fortificante de leche humana, fórmula para lactantes prematuros, fórmula para lactantes, etc.), la forma del producto (es decir, sólido nutricional, polvo, líquido listo para usar, líquido concentrado o barra nutricional) y las necesidades dietéticas específicas del usuario previsto, tales concentraciones o cantidades generalmente se encuentran dentro de uno de los siguientes intervalos realizados, incluyendo cualquier otro ingrediente esencial de grasa, proteína y/o carbohidrato como se describe en esta invención.

Para las fórmulas líquidas para lactantes prematuros y a término, las concentraciones de carbohidratos varían más típicamente desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 %, incluso desde aproximadamente el 7 a aproximadamente el 30 %, incluso desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 25 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros y a término; las concentraciones de grasa más típicamente varían desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 %, incluso desde aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15 % y también incluso desde aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros y a término; y las concentraciones de proteínas varían más típicamente desde aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 30 %, incluso desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 % y también incluso desde aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término.

Para los productos líquidos de fortificación de la leche humana, las concentraciones de carbohidratos varían típicamente desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 75 %, incluso desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 %, incluso desde aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 % en peso del fortificante de leche humana; las concentraciones de grasa varían típicamente desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40 %, incluso desde aproximadamente el 15 a aproximadamente el 37 % y también incluso desde aproximadamente el 18 a aproximadamente el 30 % en peso del fortificante de leche humana; y las concentraciones de proteína más típicamente varían desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 %, incluso desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % e incluso, también desde aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 % en peso del fortificante de leche humana.

La cantidad de carbohidratos, grasas y/o proteínas en cualquiera de las composiciones nutricionales líquidas descritas en esta invención también se puede caracterizar, además o como alternativa, como un porcentaje del total de calorías en la composición nutricional líquida como se establece a continuación en la siguiente tabla. Estos macronutrientes para composiciones nutricionales líquidas de la presente descripción se formulan más típicamente dentro de cualquiera de los intervalos calóricos (realizaciones A-F) descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

Cal. total del % de nutrientes	Realización A	Realización B	Realización C
Carbohidrato	0-98	2-96	10-75
Proteína	0-98	2-96	5-70
Grasa	0-98	2-96	20-85

	Realización D	Realización E	Realización F
Carbohidrato	30-50	25-50	25-50
Proteína	15-35	10-30	5-30
Grasa	35-55	1-20	2-20

En un ejemplo específico, las fórmulas líquidas para lactantes (tanto listas para la alimentación como líquidos concentrados) incluyen aquellas realizaciones en las que el componente proteico puede comprender desde aproximadamente el 7,5 a aproximadamente el 25 % del contenido calórico de la fórmula; el componente de carbohidratos puede comprender desde aproximadamente el 35 a aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la fórmula infantil; y el componente graso puede comprender desde aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 % del contenido calórico total de la fórmula infantil. Estos intervalos se proporcionan solo a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativos. Los intervalos adecuados adicionales se indican en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

Cal. total del % de nutrientes	Realización G	Realización H	Realización I
Carbohidratos:	20-85	30-60	35-55
Grasa:	5-70	20-60	25-50
Proteína:	2-75	5-50	7-40

Cuando el producto nutricional es una fórmula para lactantes a término o prematuros en polvo, el componente proteico está presente en una cantidad del aproximadamente el 5 a alrededor del 35 %, incluso de aproximadamente el 8 a alrededor del 12 % e incluso de aproximadamente el 10 a alrededor del 12 % en peso de la fórmula para lactantes a término o prematuros; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 al 35 %, incluso de aproximadamente el 25 a alrededor del 30 % e incluso de aproximadamente el 26 a alrededor del 28 % en peso de la fórmula para lactantes a término o prematuros; y el componente de carbohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 a alrededor del 85 %, incluso de aproximadamente el 45 a alrededor del 60 %, incluso de aproximadamente el 50 a alrededor del 55 % en peso de la fórmula para lactantes a término o prematuros.

Para los fortificadores de la leche humana en polvo, el componente proteico está presente en una cantidad desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 55 %, incluyendo desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 %, e incluso desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso del fortificante de leche humana; el componente graso está presente en una cantidad desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 %, incluso desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 25 %, e incluso desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20 % en peso del fortificante de leche humana; y el componente de carbohidrato está presente en una cantidad desde aproximadamente el 15 a aproximadamente el 75 %, incluso desde aproximadamente el 15 a aproximadamente el 60 %, incluso desde aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50 % en peso del fortificador de leche humana.

La cantidad o concentración total de grasa, carbohidratos y proteínas en las composiciones nutricionales en polvo de la presente descripción puede variar considerablemente dependiendo de la composición seleccionada y las necesidades dietéticas o médicas del usuario deseado. Los ejemplos adicionales adecuados de concentraciones de macronutrientes se exponen a continuación. En este contexto, la cantidad o concentración total se refiere a todas las fuentes de grasa, carbohidratos y proteínas en el producto en polvo. Para las composiciones nutricionales en polvo, tales cantidades o concentraciones totales se formulan lo más típica y preferentemente dentro de cualquiera de los intervalos incorporados descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

Cal. total del % de nutrientes	Realización J	Realización K	Realización L
Carbohidrato	1-85	30-60	35-55
Grasa	5-70	20-60	25-50
Proteína	2-75	5-50	7-40

Grasa

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender, además de los LCPUFA descritos anteriormente, una o más fuentes adicionales de grasa. Las fuentes adicionales de grasa adecuadas para su uso en esta invención incluyen cualquier fuente de grasa o grasa que sea adecuada para su uso en un producto nutricional oral y que sea compatible con los elementos y características esenciales de dichos productos. Por ejemplo, en una realización específica, la grasa adicional se deriva de ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta.

Los ejemplos no limitativos adicionales de grasas adecuadas o fuentes de las mismas para su uso en los productos nutricionales descritos en esta invención incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto en ácido oleico, ácidos oleicos (EMERSOL 6313 OLEIC ACID, Cognis Oleochemicals, Malasia), aceite de MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceites de palma y palmera, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de pescado, aceites fúngicos, aceites de algas, aceites de semillas de algodón y combinaciones de los mismos.

Proteína

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender opcional y adicionalmente proteína. Cualquier fuente de proteína que sea adecuada para uso en composiciones nutricionales orales y que sea compatible con los elementos y características esenciales de dichos productos es adecuada para uso en las composiciones nutricionales.

Los ejemplos no limitativos de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para uso en los productos nutricionales incluyen proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas o fuentes de proteínas, que pueden derivarse de cualquier fuente conocida o adecuada, como la leche (por ejemplo, caseína, suero de leche), animales (por ejemplo, carne, pescado), cereales (por ejemplo, arroz, maíz), vegetales (por ejemplo, soja) o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de tales proteínas incluyen aislados de proteínas de la leche, concentrados de proteínas de la leche como se describe en esta invención, aislados de proteínas de caseína, caseína hidrolizada extensivamente, proteína de suero de leche, caseinatos de sodio o calcio, leche de vaca entera, leche parcial o completamente desgrasada, aislados de proteína de soja, soja concentrados de proteínas, y así sucesivamente. En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen una fuente de proteína derivada de proteínas de la leche de origen humano y/o bovino.

Carbohidrato

Los productos nutricionales de la presente descripción pueden comprender además opcionalmente cualquier hidrato de carbono que sea adecuado para su uso en un producto nutricional oral y que sea compatible con los elementos y características esenciales de dichos productos.

Los ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados o fuentes de los mismos para su uso en los productos nutricionales descritos en esta invención pueden incluir maltodextrina, almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados del arroz, carbohidratos derivados de guisantes, carbohidratos derivados de patatas, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz alto en fructosa, miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (por ejemplo, sucralosa, acesulfamo de potasio, estevia) y combinaciones de los mismos. Un carbohidrato particularmente deseable es una maltodextrina de bajo contenido en dextrosa (DE).

Otros ingredientes opcionales

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos o servir como componentes farmacéuticos o componentes nutricionales adicionales cuando se usan en la población objetivo. Muchos de estos ingredientes opcionales son conocidos o adecuados para el uso en alimentos médicos u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéutica y también se pueden usar en las composiciones de este documento, siempre que dichos ingredientes opcionales sean seguros para la administración oral y sean compatibles con lo esencial y otros ingredientes en la forma del producto seleccionado.

Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, polidextrosa y otros prebióticos, probióticos, activos farmacéuticos, agentes antiinflamatorios, nutrientes adicionales como se describe en esta invención, colorantes,

sabores, agentes espesantes y estabilizadores, agentes emulsionantes, lubricantes, etc.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, que incluye preferentemente al menos un alcohol de azúcar tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomaltita y lactitol, y también incluye preferentemente al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como acesulfame K, aspartamo, sucralosa, sacarina, estevia y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como una combinación de un alcohol de azúcar y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de formas de realización de bebidas líquidas de la presente descripción que tienen un perfil de favor deseable. Estas combinaciones de edulcorantes son especialmente efectivas para enmascarar sabores indeseables a veces asociados con la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones opcionales de alcohol de azúcar en el producto nutricional pueden oscilar entre al menos el 0,01 %, incluso entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 10 % y también entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 6 % en peso del producto nutricional. Las concentraciones opcionales de edulcorantes artificiales pueden variar de 0,01 %, incluyendo de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, incluyendo también de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % en peso del producto nutricional.

Se puede incluir un agente fluido o agente antiaglomerante en las composiciones nutricionales como se describe en esta invención para retardar la aglutinación o el apelmazamiento del polvo a lo largo del tiempo y hacer que una forma de realización de polvo fluya fácilmente desde su recipiente. Cualquier agente conocido de fluir o antiaglomerante que sea conocido o, de otro modo, adecuado para usar en forma de polvo o producto nutricional es adecuado para su uso en esta invención, cuyos ejemplos no limitativos incluyen fosfato tricálcico, silicatos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente que fluye o el agente antiaglomerante en la composición nutricional varía según la forma del producto, los otros ingredientes seleccionados, las propiedades de flujo deseadas, etc., pero lo más típicamente posible varía de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 4 %, incluyendo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición nutricional.

También se puede incluir un estabilizante en las composiciones nutricionales. Cualquier estabilizador que sea conocido o adecuado para el uso en una composición nutricional también es adecuado para su uso en esta invención, algunos ejemplos no limitativos de los cuales incluyen gomas como la goma xantano. El estabilizador puede representar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5,0 %, que incluye de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, que incluye de aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1,5 % en peso de la composición nutricional.

Las composiciones nutricionales pueden comprender, además, cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos no limitativos incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B₁₂, carotenoides (por ejemplo, betacaroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, cuyos ejemplos no limitativos incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro y combinaciones de los mismos.

Procedimientos de fabricación

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o de otro modo efectiva para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Muchas de estas técnicas son conocidas para cualquier forma de producto dada, tales como líquidos o polvos, y pueden ser fácilmente aplicadas por un experto en la materia a las composiciones nutricionales descritas en esta invención.

Las composiciones nutricionales usadas en los procedimientos de la presente descripción se pueden preparar, por lo tanto, mediante cualquiera de una variedad de procedimientos de formulación o fabricación conocidos o, de lo contrario, efectivos. En un proceso de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones separadas, incluida una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PIW). La suspensión de PIF se forma calentando y mezclando el aceite (por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, etc.) y, a continuación, añadiendo un emulsionante (por ejemplo, lecitina), vitaminas liposolubles y una porción de la proteína total (por ejemplo, un concentrado de proteína de leche, etc.) con calor continuo y agitación. La suspensión de CHO-MIN se forma agregando con agitación caliente al agua: minerales (por ejemplo, citrato de potasio, fosfato de dipotasio, citrato de sodio, etc.), minerales de traza y ultratraza (premezcla de TM/UTM), agentes espesantes o de suspensión (por ejemplo, avicel, gelano, carragenano). La suspensión CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor continuo y agitación antes de añadir minerales adicionales (por

ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y los carbohidratos (por ejemplo, HMO, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). La suspensión de PIW se forma, a continuación, mezclando con calor y agitando la proteína restante, de haber alguna.

- 5 Las suspensiones resultantes se mezclan, a continuación, con agitación calentada y el pH se ajusta a 6,6-7,0, después de lo cual la composición se somete a un proceso de alta temperatura y corto tiempo (HTST) durante el cual la composición se trata con calor, se emulsiona y se homogeneiza, y, a continuación, se deja enfriar. Se agregan vitaminas solubles en agua y ácido ascórbico, el pH se ajusta al intervalo deseado si es necesario, se agregan sabores y se agrega agua para alcanzar el nivel sólido total deseado. La composición se envasa asépticamente para formar una emulsión nutricional envasada asépticamente. Esta emulsión puede diluirse después aún más, tratarse con calor y empaquetarse formando un líquido listo para usar o concentrado, o puede tratarse con calor y procesarse posteriormente y empaquetarse en forma de un polvo reconstituible, por ejemplo, secado por pulverización, mezclado en seco o aglomerado.
- 10
- 15 El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o un polvo nutricional mezclado en seco, puede prepararse por cualquier colección de técnica conocida o efectiva, adecuada para preparar y formular un polvo nutricional.

- Por ejemplo, cuando el polvo nutricional es un polvo nutricional secado por pulverización, la etapa de secado por pulverización también puede incluir cualquier técnica de secado por pulverización que sea conocida o adecuada para el uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos procedimientos y técnicas de secado por pulverización diferentes para su uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para uso en la fabricación de los polvos nutricionales de secado por pulverización de la presente invención.
- 20
- 25 Un procedimiento para preparar el polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión acuosa o líquido que comprende grasa predigerida, y, opcionalmente, proteínas, carbohidratos y otras fuentes de grasa, y, a continuación, secar mediante pulverización la suspensión o líquido para producir un polvo nutricional secado por pulverización. El procedimiento puede comprender, además, la etapa de secado por pulverización, mezclado en seco, o añadir de otro modo ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo uno o más de los ingredientes descritos en esta invención, al polvo nutricional secado por pulverización.
- 30

- Otros procedimientos adecuados para fabricar productos nutricionales se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE. UU. No. 6.365.218 (Borschel, y col.), Patente de los EE. UU. 6.589.576 (Borschel, y col.), Patente de los EE. UU. No. 6.306.908 (Carlson, y col.), Patente de los EE. UU. 20030118703 A1 (Nguyen, y col.), cuyas descripciones se incorporan a esta invención como bibliografía en la medida en que son consistentes con la presente.
- 35

Procedimientos de uso

- Las composiciones nutricionales, como se describen en esta invención, se pueden usar para abordar una o más de las enfermedades o condiciones que se analizan en esta invención, o se pueden usar para proporcionar uno o más de los beneficios descritos en esta invención a lactantes prematuros, lactantes, infantes y niños. El infante prematuro, el lactante, el infante o el niño que usa las composiciones nutricionales descritas en esta invención puede tener o estar afectado por la enfermedad o condición descrita, o puede ser susceptible o tener riesgo de contraer la enfermedad o condición (es decir, en realidad puede no tener aún la enfermedad o condición, pero tiene un riesgo elevado en comparación con la población general por padecerla debido a ciertas condiciones, antecedentes familiares, etc.). Ya sea que el lactante prematuro, el lactante, el infante o el niño en realidad tenga la enfermedad o condición, esté en riesgo o sea susceptible de sufrir la enfermedad o condición, el lactante prematuro, lactante, infante o niño se clasifica en esta invención como "que necesita" asistencia para lidiar con y combatir la enfermedad o condición. Por ejemplo, el lactante prematuro, el lactante, el infante o el niño en realidad puede tener una inflamación respiratoria o estar en riesgo de contraer una inflamación respiratoria (ser susceptible de padecer una inflamación respiratoria) debido a antecedentes familiares u otras condiciones médicas, por ejemplo. Ya sea que el lactante prematuro, el lactante, el infante o el niño realmente tenga la enfermedad o condición, o si solo está en riesgo o es susceptible de contraer la enfermedad o condición, está dentro del alcance de la presente descripción ayudar al lactante prematuro, lactante, infante o niño con las composiciones nutricionales descritas en esta invención.
- 40
- 45
- 50
- 55
- Con base en lo anterior, como algunas de las realizaciones de procedimientos de la presente descripción están dirigidas a subconjuntos o subclases específicos de los individuos identificados anteriormente (es decir, el subconjunto o subclase de individuos que "necesitan" asistencia para tratar una o más enfermedades específicas o condiciones específicas mencionadas en esta invención), no todos los lactantes prematuros, lactantes, infantes y niños caerán dentro del subconjunto o subclase de lactantes prematuros, lactantes, infantes y niños que padecen ciertas
- 60

enfermedades o condiciones.

Las composiciones nutricionales que comprenden HMO, solas o en combinación con uno o más componentes adicionales, pueden proporcionar una fuente nutricional para reducir la inflamación, como la inflamación respiratoria (por ejemplo, la inflamación inducida por el virus sincicial respiratorio), la inflamación entérica y la inflamación nasofaríngea. Las composiciones nutricionales de la presente descripción que comprenden HMO también pueden proporcionar un desarrollo óptimo y un crecimiento y maduración equilibrados de los sistemas gastrointestinal e inmunológico del lactante, mejorando así la capacidad del lactante para resistir la infección microbiana y modular las respuestas inflamatorias a la infección (por ejemplo, aumento de la fagocitosis y mayor producción de especies oxidativas reactivas).

Las composiciones nutricionales también pueden proporcionar crecimiento y maduración de las células epiteliales intestinales en un lactante. En una realización específica, la administración de las composiciones nutricionales de la presente descripción, incluyendo los HMO y los nucleótidos, puede activar aún más la actividad inmunitaria en o por las células epiteliales intestinales en un recién nacido.

Además, el uso de HMO en composiciones nutricionales puede reducir el crecimiento de virus respiratorios (por ejemplo, el VSR, el virus de parainfluenza humana tipo 2 y el virus de influenza A) y, por consiguiente, reducir infecciones respiratorias superiores inducidas por virus. Como tal, al usar HMO, solos o en combinación con otros factores de mejora inmunológica, en un producto nutricional, como una fórmula infantil, ahora es posible proporcionar a los lactantes una alternativa o suplemento a la leche materna que imita más estrechamente sus beneficios.

Junto con un mejor crecimiento y maduración del sistema inmunológico del lactante, como se describió anteriormente, el uso de las composiciones nutricionales de la presente descripción también funciona como un modulador inmunitario, reduciendo así la inflamación inducida por infección en lactantes, infantes y niños, como la infección inducida por virus respiratorios, y en particular, la inflamación inducida por el VSR y otras enfermedades inflamatorias mediadas por una infección.

La adición de HMO puede aumentar aún más los niveles de glutatión en el cuerpo y la sangre de un lactante y, en realizaciones específicas, de un lactante prematuro.

Cuando se usan en combinación con LCPUFA y/o antioxidantes, y particularmente con carotenoides, los HMO pueden reducir el estrés oxidativo, que es una condición metabólica en la cual hay una mayor producción y acumulación de biomoléculas oxidadas como los peróxidos de lípidos y sus catabolitos, carbonilos de proteína y el ADN dañado oxidativamente. Los resultados del estrés oxidativo varían desde cambios no deseados en el metabolismo hasta inflamación y muerte de células y tejidos. En consecuencia, al reducir la incidencia de inflamación y oxidación no regulada en el lactante, se reduce el daño al revestimiento del tejido y la muerte celular, lo que reduce aún más la incidencia de enfermedades inflamatorias, como la enterocolitis necrotizante (NEC).

Además de los beneficios discutidos anteriormente, se ha descubierto que los productos nutricionales que incluyen HMO pueden modular la producción de citoquinas derivadas de monocitos en el lactante, incluso en ausencia de un virus. Esta producción da como resultado una inmunidad mejorada para prevenir más la infección microbiana y reducir el crecimiento de virus. Las citoquinas derivadas de monocitos producidas por la administración de las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, interleuquina-10, interleuquina-8, interleuquina-1 α , interleuquina-1 β , interleuquina-1ra y combinaciones de las mismas.

Otro beneficio de usar HMO en composiciones nutricionales es que se ha descubierto que los HMO pueden modular la producción de IP-10, que es una quimioquina que desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria a la infección viral. Específicamente, existe una correlación positiva entre la gravedad de la infección clínica por VRS en niños y los niveles séricos de IP-10. En consecuencia, una disminución en IP-10 señala una disminución en la severidad de la infección por VSR. La producción de IP-10 se reduce al nivel encontrado en los controles no infectados.

Junto con la reducción de IP-10, se ha hallado que los HMO reducen la formación del complejo de plaquetas-neutrófilos (PNC), que está presente en la sangre humana y consiste en hasta un 25 % de neutrófilos no estimulados. Como los PNC están presentes en los agregados, tienen una mayor capacidad para iniciar procesos inflamatorios y pueden aumentar la producción de especies oxidativas reactivas. En consecuencia, una disminución en la formación de PNC puede conducir a una reducción del estrés oxidativo y la inflamación en el lactante.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones y/o características específicas de las composiciones nutricionales de la presente descripción. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique lo contrario.

- 5 Las composiciones ejemplificadas son composiciones nutricionales estables en almacenamiento preparadas según los procedimientos de fabricación descritos en esta invención, de manera que cada composición ejemplificada, a menos que se especifique lo contrario, incluye una realización procesada asépticamente y una realización empaquetada con retorta.

10 EJEMPLOS 1-5

Los ejemplos 1-5 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
3' sialil-lactosa (3'SL)	0,0948	0,090	0,085	9,479	9,005
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de la leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
L-carnitina	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Fosfato tricálcico	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Fosfato de potasio, monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLOS 6-10

- 5 Los ejemplos 6-10 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de la leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
L-carnitina	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Fosfato tricálcico	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Fosfato de potasio, monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLOS 11-15

- 5 Los ejemplos 11-15 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada condensada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en oleico	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Aceite de soja	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Aceite de coco	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
3' sialil-lactosa (3'SL)	0,1896	0,1802	0,1706	18,958	18,009
Galactooligosacáridos (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Concentrado de proteína de suero de la leche	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Citrato de potasio	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Carbonato cálcico	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g
Lecitina de soja	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoglicéridos	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Aceite de ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Cloruro potásico	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Premezcla de vitamina/mineral	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixta	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Fosfato de potasio, monobásico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLOS 16-20

- 5 Los ejemplos 16-20 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
Mezcla de HMO	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de la leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN

Ingrediente	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20
L-carnitina	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Fosfato tricálcico	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g
Fosfato de potasio, monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLOS 21-25

- 5 Los ejemplos 21-25 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada condensada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en oleico	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Aceite de soja	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Aceite de coco	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
Mezcla de HMO	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853
6' sialil-lactosa (6'SL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Galactooligosacáridos (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Concentrado de proteína de suero de la leche	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Citrato de potasio	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Carbonato cálcico	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g
Lecitina de soja	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoplicéridos	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Aceite de ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Cloruro potásico	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Premezcla de vitamina/mineral	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g

Ingrediente	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixta	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
Fosfato de potasio, monobásico	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLOS 26-30

- 5 Los ejemplos 26-30 ilustran los líquidos fortificadores de leche humana de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Leche descremada	353	353	353	353	353
Sólidos de jarabe de maíz	85,3	85,3	85,3	85,3	85,3
Triglicéridos de cadena media	53,2	53,2	53,2	53,2	53,2
Concentrado de proteína de suero de la leche	47,2	47,2	47,2	47,2	47,2
Mezcla de HMO	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853
6' sialil-lactosa (6'SL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Fosfato cálcico	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5
Ácido ascórbico	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Citrato de potasio	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Cloruro de magnesio	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Citrato de sodio	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Cloruro sódico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Lecitina de soja	609 g	609 g	609 g	609 g	609 g
M-Inositol	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g
Niacinamida	400 g	400 g	400 g	400 g	400 g
Aceite de ARA	313 g	313 g	313 g	313 g	313 g
Acetato de tocoferol	310g	310g	310g	310g	310g
Sulfato de zinc	300 g	300 g	300 g	300 g	300 g
Pantotenato de calcio	182 g	182 g	182 g	182 g	182 g
Sulfato ferroso	133 g	133 g	133 g	133 g	133 g
Aceite de DHA	116 g	116 g	116 g	116 g	116 g
Palmitato de vitamina A	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g

Ingrediente	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30
Sulfato cúprico	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g
Clorhidrato de tiamina	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g
Riboflavina	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g
Clorhidrato de piridoxina	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g
Vitamina D ₃	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g
Ácido fólico	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g
Biotina	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g
Sulfato de manganeso	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Filoquinona	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g
Cianocobalamina	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Selenato de sodio	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg

EJEMPLOS 31-35

- 5 Los ejemplos 31-35 ilustran los polvos nutricionales secados por pulverización de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 31	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
Leche descremada condensada	698,5	698,5	698,5	698,5	698,5
Lactosa	386,0	386,0	386,0	386,0	386,0
Aceite de cártamo rico en oleico	114,4	114,4	114,4	114,4	114,4
Aceite de soja	85,51	85,51	85,51	85,51	85,51
Aceite de coco	78,76	78,76	78,76	78,76	78,76
3' sialil-lactosa (3'SL)	0,3792	0,3604	0,3412	37,916	36,0188
Galactooligosacáridos (GOS)	69,50	69,50	69,50	69,50	69,50
Concentrado de proteína de suero de la leche	51,08	51,08	51,08	51,08	51,08
Citrato de potasio	9,168	9,168	9,168	9,168	9,168
Carbonato cálcico	4,054	4,054	4,054	4,054	4,054
Lecitina de soja	1,120	1,120	1,120	1,120	1,120
Aceite de ARA	2,949	2,949	2,949	2,949	2,949
Premezcla de nucleótido/cloruro	2,347	2,347	2,347	2,347	2,347
Cloruro potásico	1,295	1,295	1,295	1,295	1,295
Ácido ascórbico	1,275	1,275	1,275	1,275	1,275
Premezcla de vitamina/mineral	1,116	1,116	1,116	1,116	1,116
Aceite de DHA	1,113	1,113	1,113	1,113	1,113
Cloruro de magnesio	1,038	1,038	1,038	1,038	1,038
Cloruro sódico	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g
Sulfato ferroso	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g
Cloruro de colina	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g
Premezcla de vitamina A, D ₃ , E, K ₁	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g

Ingrediente	Ej. 31	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
Palmitato de ascorbilo	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g
Premezcla de carotenoides mixta	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g
Tocoferoles mixtos	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g
L-carnitina	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g
Riboflavina	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g
Fosfato tricálcico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Fosfato de potasio, monobásico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Hidróxido de potasio	SSN	SSN	SSN	SSN	SSN
SSN = según sea necesario					

EJEMPLO 36

- 5 En este ejemplo, se analiza el efecto de los oligosacáridos (HMO) de la leche humana purificada en la inhibición *in vitro* de la infectividad viral.

Las muestras se preparan por incubación conjunta de una dosis uniforme de virus de aproximadamente 500 unidades/ml a alrededor de 1,000 unidades/ml de uno de los tres virus respiratorios: (1) virus sincitial respiratorio (VSR);
 10 (2) virus de parainfluenza humana (HPIV3); o (3) virus de influenza H1N1 con uno de los siguientes HMO: (1) 3'-sialilactosa (3'SL); (2) 6'-sialilactosa (6'SL); (3) 3'-fucosilactosa (3'FL); (4) 2'-fucosilactosa (2'FL); (5) lacto-N-neotetraosa (LNnT); o (6) ácido siálico (SA). Las HMO se agregan en concentraciones de 1 mg/ml o 10 mg/ml. Las actividades antivirales de los diversos HMO en los virus respiratorios se evalúan y los resultados se muestran en la siguiente tabla:

HMO	IC50 (mg HMO/ml)		
	VSR	HPIV3	Gripe H1N1
3-SL	>10	>10	~5
6-SL	>10	>10	~10
3-FL	~5	~2	~5
2-FL	>10	>10	~10
LNnT	>10	SP	>10
SA	SP	~2	~5
SP = sin probar			

15

Los resultados muestran que 3'FL, en una concentración de 1 mg/ML (IC50 ~2-5 mg/ML), tiene actividad antiviral para los tres virus respiratorios. Este resultado es inesperado, ya que los informes anteriores publicados solo muestran formas de oligosialiladas que proporcionan actividad antiviral. El SA inhibe significativamente los virus HPIV3 y H1N1
 20 en una concentración de 1 mg/ml. El virus de la gripe H1N1 también es inhibido por 3'SL en una concentración de 1 mg/ml.

EJEMPLO 37

- 25 En este Ejemplo, se analiza la capacidad de varios HMO para bloquear la infectividad del virus de la gripe H1N1 *in vitro*.

La infectividad del virus se evalúa observando el efecto citopático (CPE) y cuantificando los conjuntos de formación del foco del virus. Para crear reservas de virus, el virus de la gripe H1N1 se compra de ATCC (VR 1469) y se expande
 30 en células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK) (ATCC CCL-34). Los sobrenadantes libres de células se congelan en partes alícuotas para mantener el stock de virus. Durante el cultivo y expansión del virus inicial para crear

reservas de virus, se observa el CPE de la célula.

Para cuantificar la infectividad del virus, se desarrolla un ensayo de unidad de formación de foco inmunocitoquímico (FFU) usando anticuerpos monoclonales de ratón adquiridos comercialmente contra la nucleoproteína del virus acoplado con un anticuerpo secundario de IgG de ratón biotinilado. Para visualizar los focos celulares infectados por el virus, el desarrollo del color se realiza usando estreptavidina HRP (ABC de Vector Laboratories, Inc.). Aunque el número total de focos de virus parece ser proporcional a la concentración de virus infeccioso, los focos son bastante grandes, dispersos, y existen numerosas células infectadas individualmente que no forman focos, especialmente en concentraciones de virus más altas. Como esto hace que la cuantificación de la infectividad del virus sea difícil y prolongada, el ensayo FFU se refina aún más variando la concentración del virus y aplicando un medio de recubrimiento de goma tragacanto para ayudar a reducir la propagación del virus en el movimiento browniano a través de la capa celular.

El uso de goma de tragacanto mejora el ensayo al reducir el número de células infectadas individualmente y al mismo tiempo permitir la formación de focos fácilmente observables. Si bien los focos varían en tamaño, algunos son bastante grandes, todavía se cuantifican con facilidad y son directamente proporcionales a la concentración o título del virus mediante el uso de una técnica de cuadrícula durante la enumeración.

Una vez verificado, el ensayo se usa con varias HMO para la capacidad de bloquear la infectividad del virus H1N1. Específicamente, los HMO se agregan, en concentraciones de 0,01, 0,1, 1,0 y 10 mg/ml, a la suspensión de virus inoculante, se incuban a 37°C durante una hora y, a continuación, se agregan a células monocapa MDCK. Se deja que esta mezcla se una a la capa celular durante treinta minutos a 37°C. A continuación, la capa celular se lava y las células además se incuban durante aproximadamente 18-24 horas antes de la fijación y el procesamiento para la tinción inmunocitoquímica. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

Como se muestra en la FIG. 1, la 3'FL, la 3'SL y el SA inhiben, cada uno, la infectividad del virus en más del 90 % cuando se usan en una concentración de 10 mg/ml. La 2'FL y la 6'SL inhiben la infectividad en aproximadamente el 60 % a 10 mg/ml.

30 **EJEMPLO 38**

En este Ejemplo, las composiciones nutricionales que incluyen varios HMO se evalúan por sus efectos en la reducción del estrés oxidativo en lechones prematuros.

Los lechones prematuros se cosechan mediante cesárea (CS) al 92 % de la gestación. Los lechones reciben nutrición parenteral total (NPT) durante 48 horas. Después de 48 horas, se suspende la NPT y los lechones se asignan al azar en tres grupos: un grupo de fórmula (n = 7) que se alimenta con Enfamil® Lacto-Free, disponible comercialmente de Mead Johnson, Evansville, IN; un grupo de tratamiento (n = 9) que se alimenta con Enfamil® Lacto-Free con la adición de una combinación de 400 mg/l de 6'SL, 1500 mg/l de 2'FL y 200 mg/l de LNnT; y un grupo de calostro (n = 5) que se alimenta de calostro bovino. Los lechones reciben su respectiva alimentación de manera enteral a una tasa de 120 ml de fórmula por kg de peso corporal durante las 48 horas siguientes. Los lechones se someten a eutanasia después de 48 horas de nutrición enteral (EN) o antes, en el caso en que un lechón desarrolle signos de enterocolitis necrotizante. La sangre se extrae a través de un catéter de la arteria umbilical, y el plasma se separa de la sangre y se almacena a -70°C hasta su análisis.

Las concentraciones de glutatión (GSH) se miden en el plasma tomado de los lechones justo antes de la hora de alimentación (tiempo 0), y a las 6, 12, 24, 36 y 48 horas después de la alimentación usando un ensayo disponible comercialmente (NWLSS Glutathione Assay # NWK-GSH01, Northwest Life Science Specialties, Vancouver, WA). Los resultados se muestran en la FIG. 2.

Como se muestra en la FIG. 2, la concentración de GSH en el plasma sanguíneo del grupo de control disminuye de 0 a 6 horas después de la alimentación. El GSH permanece más bajo en el grupo de control 24 horas después de la nutrición EN. En contraste, los lechones alimentados con la composición de una combinación de HMO tienen un patrón de niveles de GSH en el plasma sanguíneo comparable con el de los lechones de calostro.

55 **EJEMPLO 39**

En este Ejemplo, se demuestran las capacidades de la 3'SL, la 6'SL y la LNnT para reducir la inflamación inducida por el virus *in vitro*.

60

Específicamente, se agrega la 3'SL o la 6'SL, en concentraciones de 0,1, 0,2 o 0,5 mg/ml a células mononucleares de sangre periférica fresca y se procede a la incubación a 37°C en un 5 % de CO₂ para tratar previamente células durante aproximadamente 24 horas. Se agrega LNT, en concentraciones de 0,1, 0,2 o 1 mg/ml a células mononucleares de sangre periférica nuevas y se procede a la incubación a 37°C en CO₂ al 5 % para tratar previamente las células durante

5 aproximadamente 24 horas. La lactosa se incluye como un control de carbohidratos. Se incluyen controles de concentración de endotoxinas combinadas para permitir la diferenciación de los efectos de los ingredientes de los niveles bajos inherentes de endotoxinas. A continuación, algunas variables se incuban con VSR a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante aproximadamente 1 hora a 37°C en un 5 % en CO₂. Las variables de control no infectadas se incuban con medio durante aproximadamente 1 hora a 37°C en un 5 % de CO₂. Después de

10 aproximadamente una hora, se agrega medio fresco solo o medio fresco que contiene la concentración adecuada de 3'SL, 6'SL, LNT, lactosa o endotoxina a los tubos adecuados y las células se incuban durante 48 horas a 37°C en un 5 % de CO₂. Los sobrenadantes se recogen a las 24 y 48 horas después de la infección. Las citoquinas se miden en sobrenadantes para cada variable a las 24 y 48 horas para evaluar los efectos de los HMO en la respuesta inmune temprana al VSR. Las citoquinas se miden usando los kits de citoquinas Bio-Plex Human de Bio-Rad.

15 La IP-10 es una quimioquina CXC que atrae, se une y activa el receptor CXCR3 en células asesinas naturales y células T de memoria. La IP-10 se expresa mediante monocitos y varias otras células, y es inducida por el interferón. Existe una correlación positiva entre la gravedad de la enfermedad clínica por el VSR en niños (según se mide mediante: la longitud de la estadía en el hospital, la fiebre y la cantidad de días en que se requiere O₂ complementario) y la IP-10 en suero. Por lo tanto, una disminución en la IP-10 señala una disminución en la gravedad de la enfermedad por el VSR experimentada.

Los resultados de IP-10 para la 3'SL y la 6'SL se detallan en las FIGS. 3 y 4, que muestran cierta variabilidad en la respuesta del donante, pero, sorprendentemente, la 6'SL regula claramente hacia abajo la IP-10 en variables infectadas por el virus en ambos donantes. Cabe señalar que la 6'SL puede reducir la IP-10 a los niveles que se encuentran en los controles no infectados. La 3'SL no es efectiva en el donante B, pero regula hacia abajo la IP-10 inducida por el VSR en el donante E. Estos datos muestran que la 3'SL y la 6'SL amortiguan la IP-10 inducida por el VSR, pero que la 6'SL es más efectiva en la regulación hacia abajo de la IP-10. Los resultados también sugieren que los niveles inferiores a 0,1 mg/ml de 6'SL, así como los niveles superiores a 0,5 mg/ml, pueden ser efectivos para

25 reducir la IP-10 en algunos individuos.

Los resultados de IP-10 para la LNT se detallan en las FIGS. 5 y 6 y muestran cierta variabilidad en la respuesta del donante, pero, sorprendentemente, la LNT regula claramente hacia abajo la IP-10 en variables infectadas por el virus en ambos donantes. Cabe señalar que la LNT puede reducir la IP-10 a niveles que se encuentran en los controles no infectados. Los resultados también sugieren que los niveles entre 0,2 y 1 mg de LNT/ml, así como mayores de 1 mg/ml, pueden ser efectivos para reducir la IP-10 en algunos individuos. La inclusión de controles de concentración de unidades de endotoxinas emparejadas indica claramente que la disminución en IP-10 no se debe a la presencia de niveles muy bajos de endotoxinas en la LNT.

35

En las FIGS. 7 y 8, los resultados de citoquinas también muestran sorprendentemente que la 6'SL aumenta la concentración de interleuquina 10 (IL-10) de una manera dependiente de la dosis en presencia o ausencia del VSR. Los resultados de la IL-10 para la LNT se muestran en las FIGS. 9 y 10. Sorprendentemente, la LNT aumenta la concentración de IL-10 de una manera dependiente de la dosis en presencia o ausencia del VSR. La IL-10 es producida por células T CD8+ activadas, por células T CD4+ después de la activación policlonal y específica de

40 antígeno, y por monocitos después de la activación celular por lipopolisacáridos bacterianos. La inclusión de controles de concentración unitaria de endotoxinas emparejadas diferencia claramente que el aumento en IL-10 no se debe a la presencia de niveles muy bajos de endotoxinas en la 6'SL o la LNT.

Sorprendentemente, se halló que el tratamiento previo durante 24 horas con 6'SL, 3'SL o LNT es efectivo para reducir la inflamación causada por el VSR. Además, la 6'SL y la LNT han demostrado ser más efectivas que la 3'SL para reducir la inflamación inducida por el virus, medida por una disminución en IP-10. Además, se muestra que la 6'SL es inmunomoduladora en ausencia del virus, ya que la inclusión de 6'SL induce y/o modifica la producción de citoquinas derivadas de monocitos como IL-10, MIP-1β, interferón-γ, IL-8, IL-1α, IL-1β e IL-1ra. Sorprendentemente, la 3'SL también es inmunomoduladora en presencia o ausencia del virus, ya que la inclusión de 3'SL induce y/o modifica la

45 producción de citoquinas derivadas de monocitos tales como MIP-1β, Interferón-γ, IL-8 e IL-1ra. Sorprendentemente, la LNT también es inmunomoduladora en presencia o ausencia del virus, ya que la inclusión de LNT induce y/o modifica la producción de citoquinas derivadas de monocitos tales como IL-10, MIP-1β, interferón-γ, IL-8 IL-1α, IL-1β e IL-1ra.

60 **EJEMPLO 40**

En este ejemplo, se demuestra la capacidad de 2'FL para reducir las especies de oxígeno reactivo extracelular (ROS) en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) no infectadas e infectadas con VSR en presencia o ausencia de acetato de miristato de forbol (PMA).

5

En el día 0, las PBMC humanas frescas se aíslan de la sangre completa. Se agrega 2'FL a las PBMC en concentraciones de 0,1, 0,2 o 1 mg/ml y se procede a la incubación durante aproximadamente 24 horas a 37°C en un 5 % de CO₂. En el día 1, los sobrenadantes celulares se eliminan y las PBMC se incuban con un medio solo o con un medio más un Virus sincitial respiratorio (VSR) durante aproximadamente 1 hora a 37°C en un 5 % de CO₂ a una

10

multiplicidad de infección (MOI) de 1. Después de aproximadamente 1 hora, se agrega medio fresco solo o que contiene la concentración adecuada de 2'FL a los tubos adecuados, y las células se incuban durante 48 horas a 37°C en un 5 % de CO₂.

En el día 3, se extrae el 20 % (3,5 x 10⁵ células) del cultivo de PBMC para el análisis de la producción de oxígeno reactivo derivado de NADPH oxidasa usando isoluminol como sonda de quimioluminiscencia. Las células aisladas se dividen uniformemente en dos tubos con la mezcla de reacción que contiene isoluminol y peroxidasa de rábano picante. Un tubo se trata con forbol-12-miristato-13-acetato para inducir la activación del complejo de enzima oxidasa NADPH. La quimioluminiscencia derivada de oxígeno reactivo se controla en un luminómetro durante un período de 60 minutos. La producción de oxígeno reactivo se cuantifica integrando el área bajo la curva durante el período de 60 minutos. Los

15

20

sobrenadantes de las PBMC restantes y los lisados celulares se recogen por separado, se distribuyen en alícuotas y se almacenan congelados a -70°C para su posterior análisis.

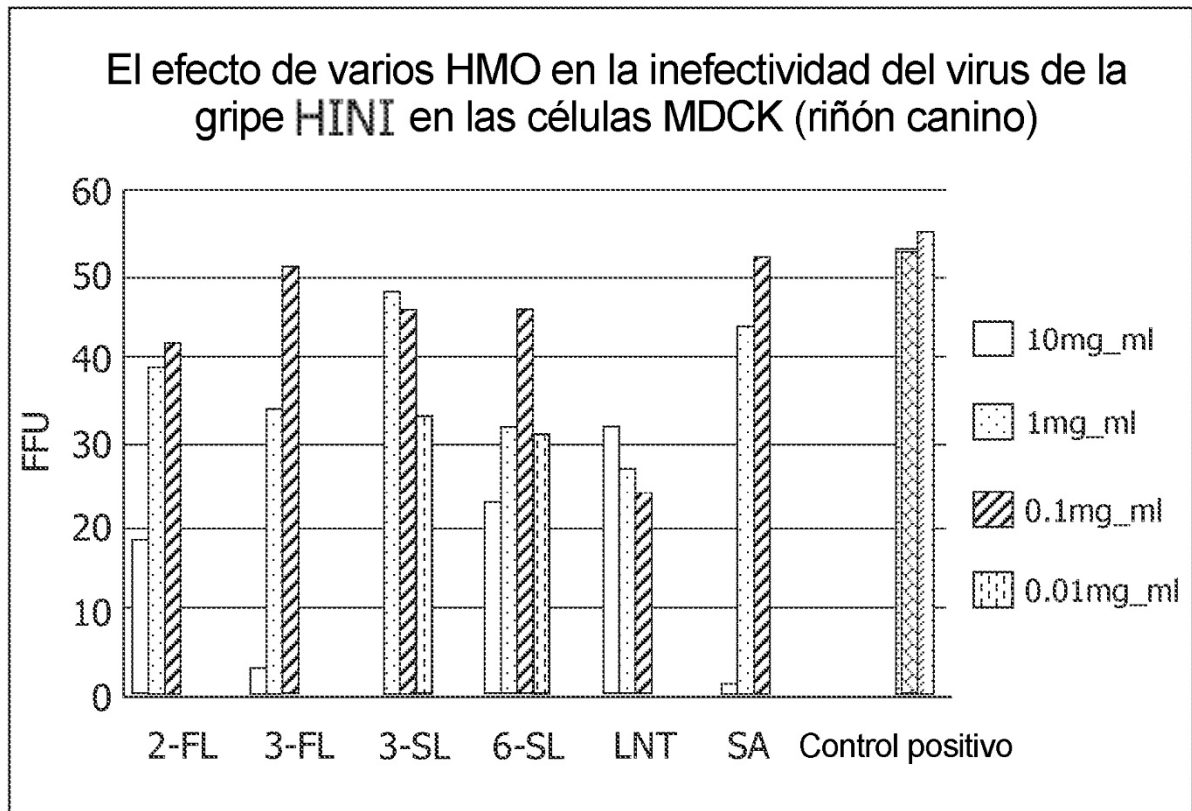
Los resultados, como se muestran en la FIG. 11B, indican que la 2'FL amortigua la liberación de especies de oxígeno reactivo extracelular (ROS) en células no infectadas (0,1 a 0,2 mg de 2'FL/ml) e infectadas (0,1-1,0 mg de 2'FL/ml) en ausencia de acetato de miristato de forbol (PMA). Además, los resultados, como se muestran en la FIG. 11A, indican que la 2'FL amortigua el ROS en PBMC no infectadas (0,1-1,0 mg 2'FL/ml) e infectadas (0,1 a 0,2 mg 2'FL/ml) en presencia de PMA. La amortiguación del ROS puede disminuir el daño por estrés oxidativo inducido por el VRS en los pulmones y otros tejidos.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende 2'-fucosil-lactosa para su uso en la reducción del daño tisular causado por el estrés oxidativo en un lactante, infante o niño.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición comprende 2'-fucosil-lactosa en una cantidad total de 0,001 a 20 mg/ml.
3. La composición de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición
10 comprende de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml de 2'-fucosil-lactosa.
4. La composición de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición además comprende de 0,001 mg/ml a menos de 0,2 mg/ml de lacto-N-neotetraosa.
- 15 5. La composición de la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, donde la composición comprende además al menos uno de un prebiótico, un probiótico, un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, un ácido graso de cadena corta, un antioxidante, una proteína de leche humana y/u origen bovino, vitaminas y minerales.
6. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 1, donde
20 la composición además comprende vitamina C.
7. La composición de la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición comprende de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml de 2'-fucosil-lactosa.
- 25 8. La composición de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición además comprende de 0,001 mg/ml a menos de 0,2 mg/ml de lacto-N-neotetraosa.
9. La composición de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, donde la composición es una composición nutricional.

FIG. 1



Control de virus infecciosos = ~52-55 FFU

FIG. 2

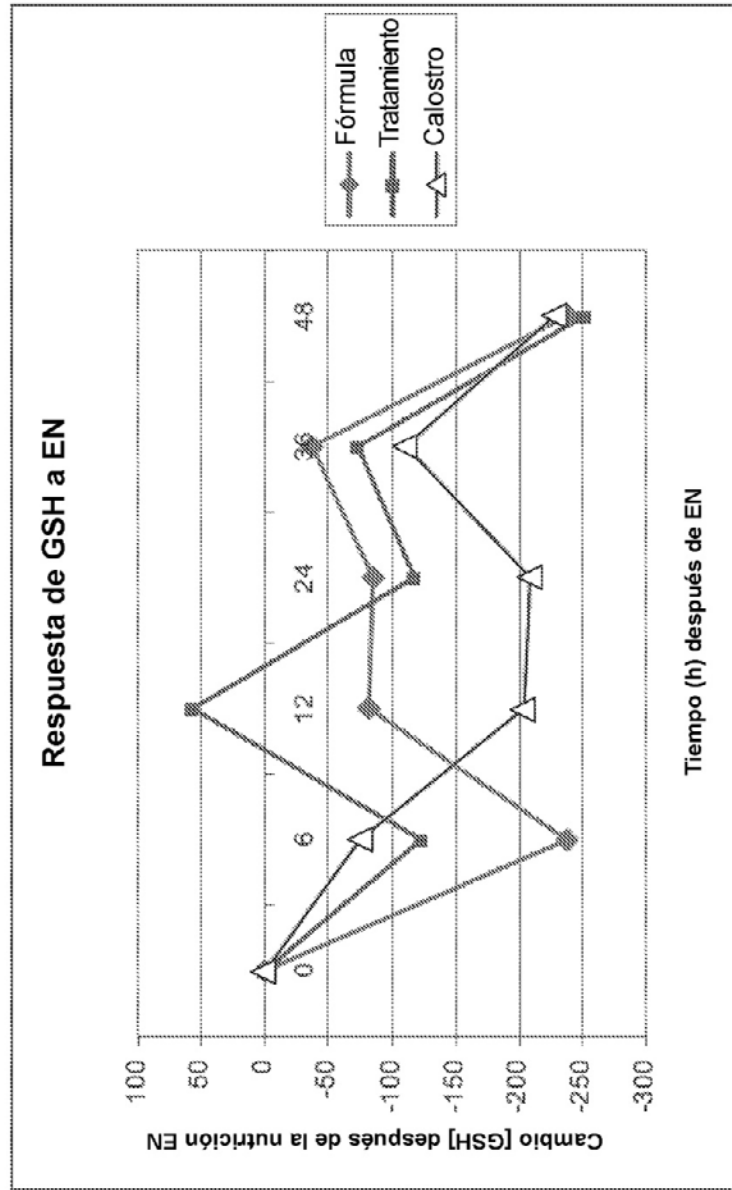


FIG. 3

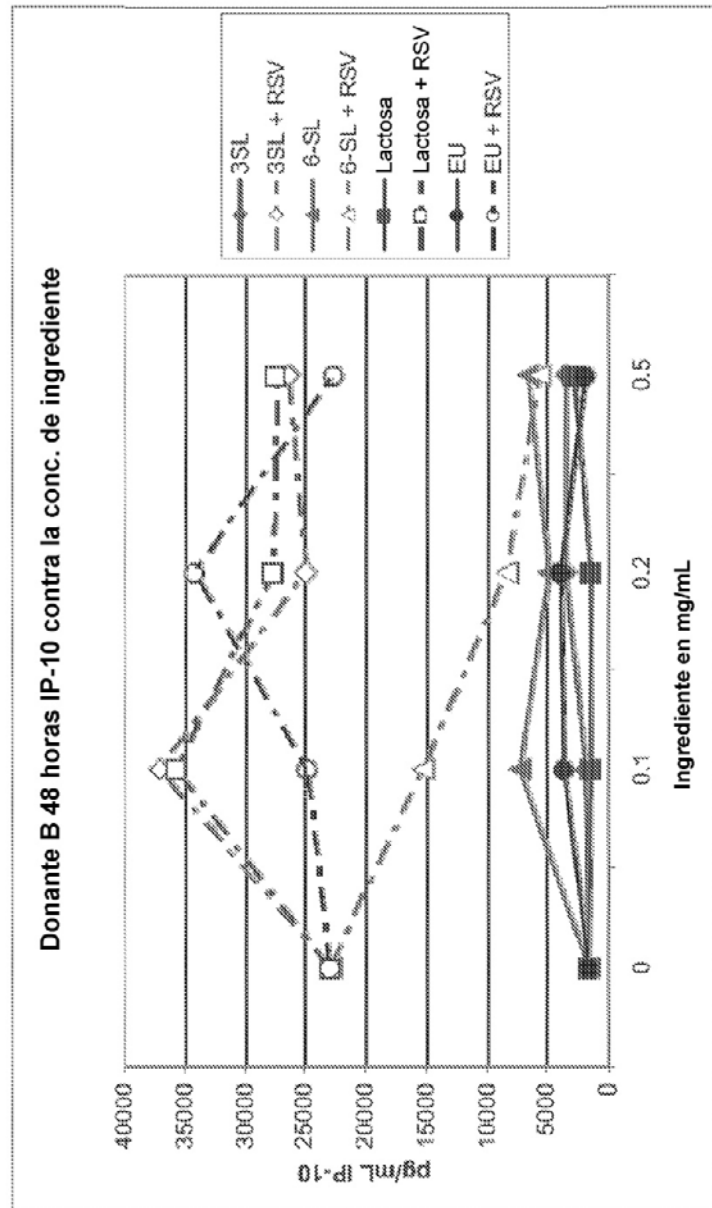


FIG. 4

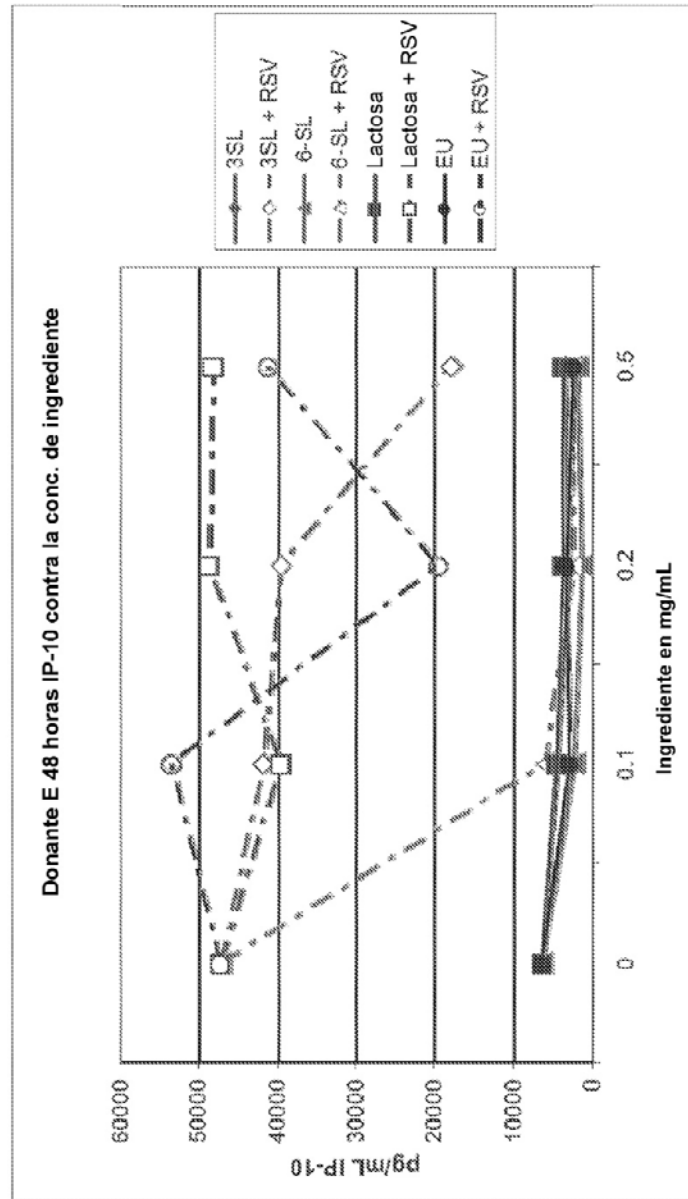


FIG. 5

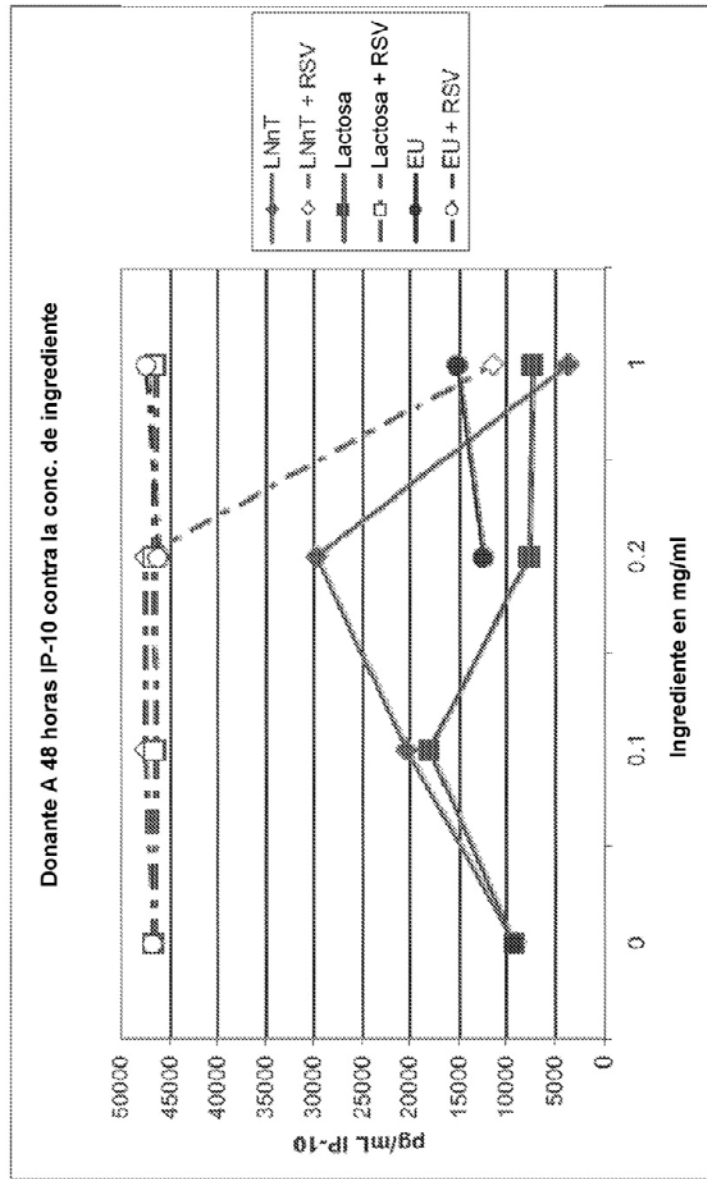


FIG. 6

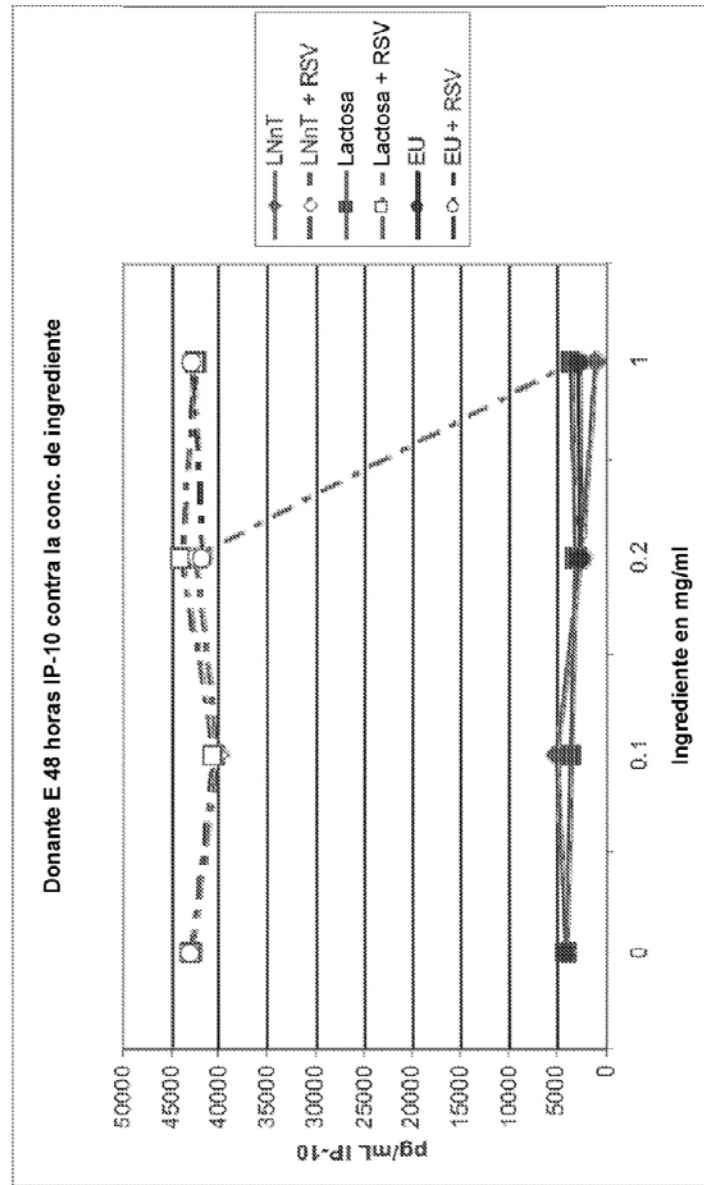


FIG. 7

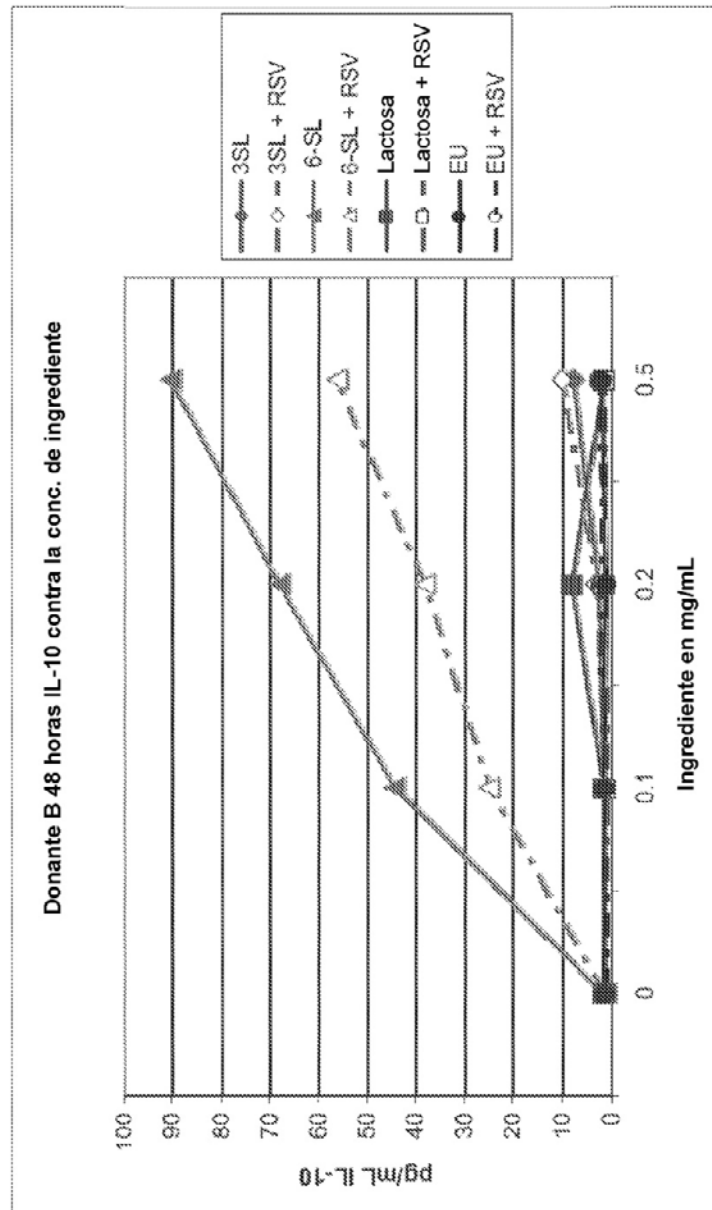


FIG. 8

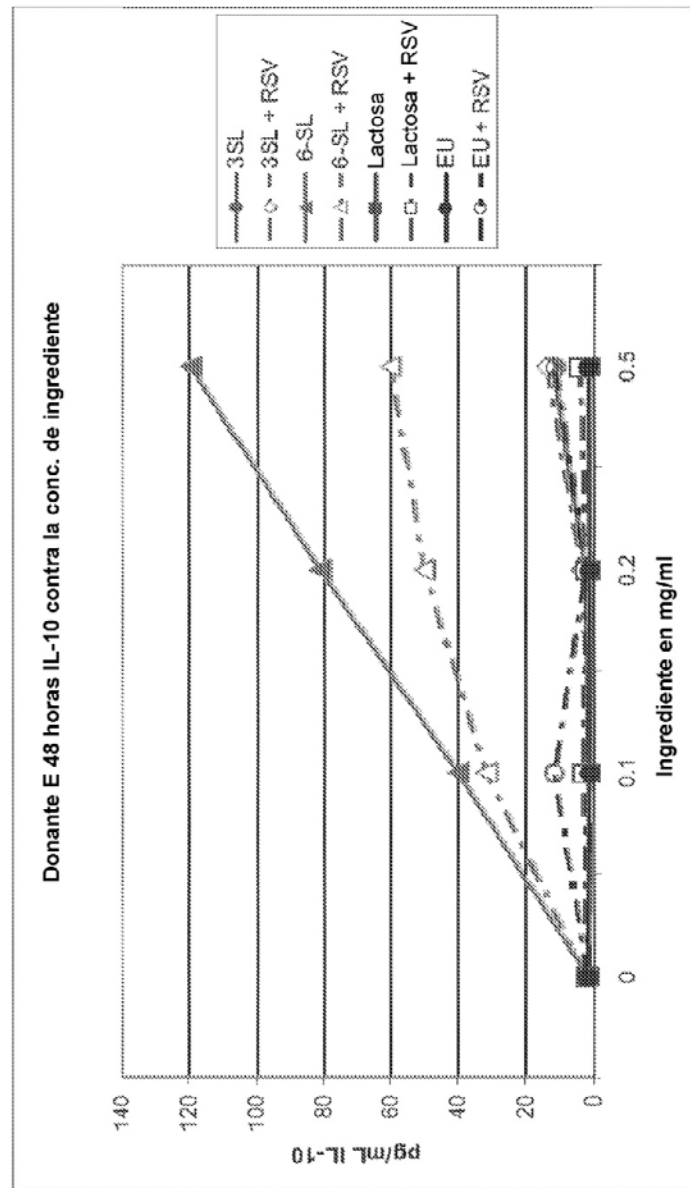


FIG. 9

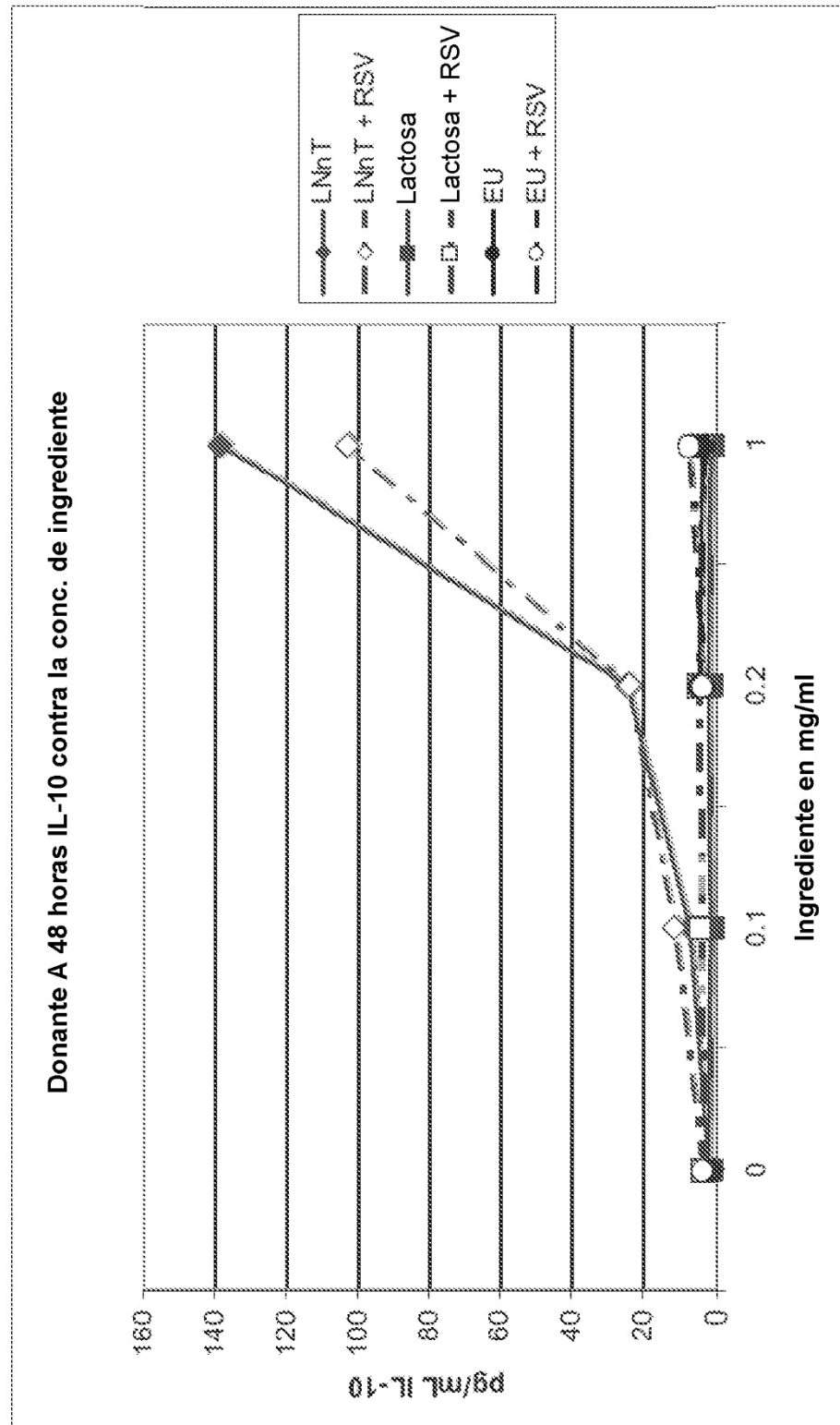


FIG. 10

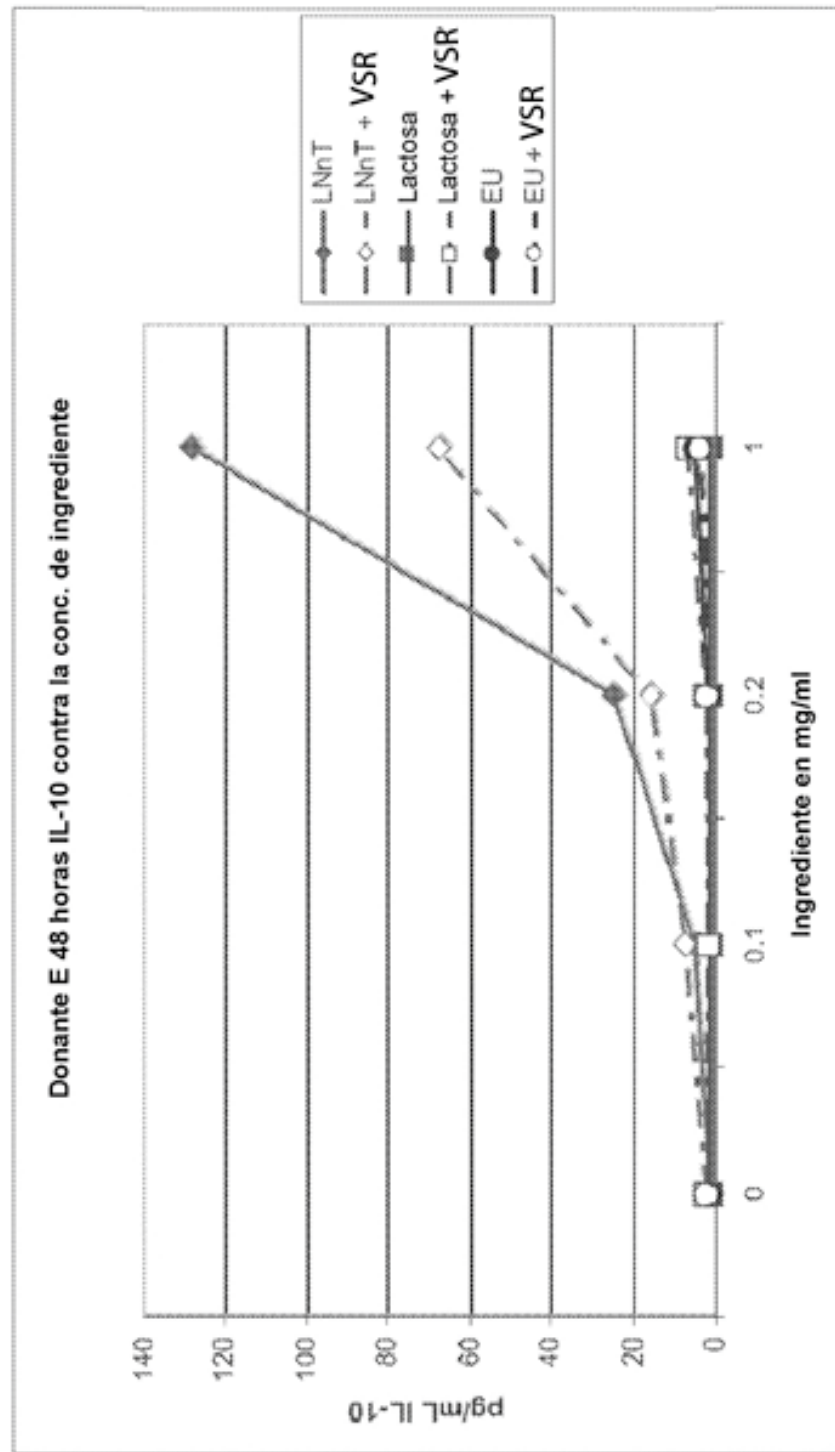


FIG. 11A

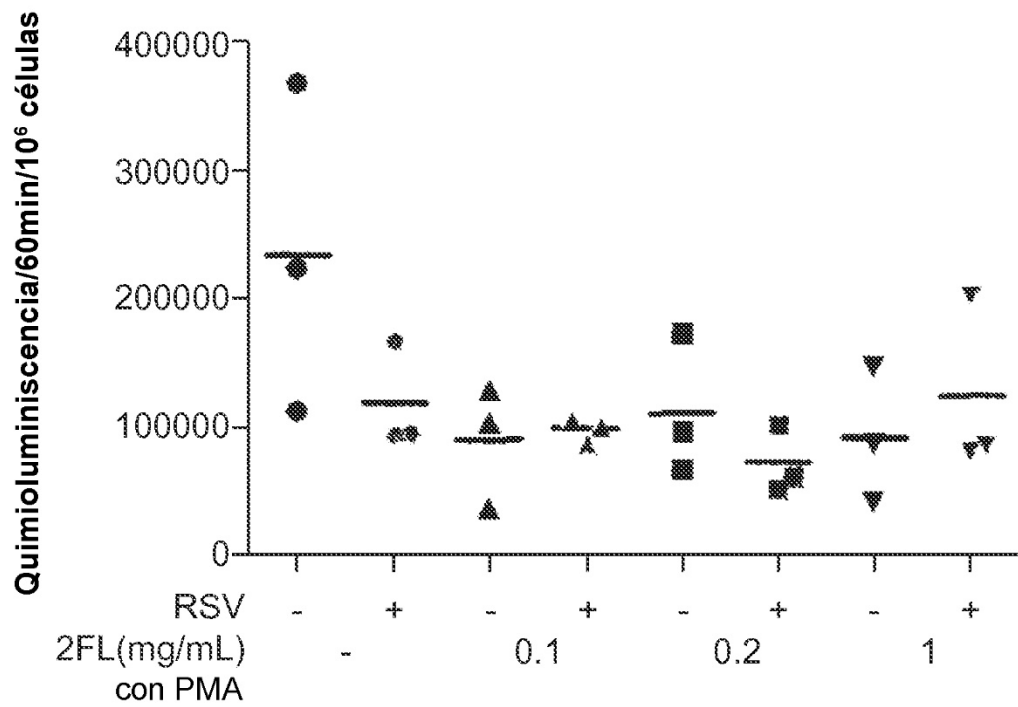


FIG. 11B

