

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 831**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23L 33/20** (2006.01)

**A61K 31/702** (2006.01)

**A61K 35/20** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12382354 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2708145**

54 Título: **Composiciones nutricionales para su uso en métodos para modular los niveles de corticosterona en individuos con estrés psicológico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2016**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)  
100 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**VÁZQUEZ HERNÁNDEZ, ENRIQUE;  
RUEDA CABRERA, RICARDO;  
BUCK, RACHAEL y  
RAMÍREZ GONZÁLEZ, MARÍA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 572 831 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones nutricionales para su uso en métodos para modular los niveles de corticosterona en individuos con estrés psicológico

5

### Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a oligosacáridos de la leche humana y, más específicamente, a 2-fucosil-lactosa, para reducir la respuesta de estrés exacerbada en individuos, en particular en individuos afectados por estrés psicológico agudo en etapas tempranas de la vida. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a métodos de uso de oligosacáridos fucosilados de leche humana, y, en particular, a 2-fucosil-lactosa (2FL), para modular y/o disminuir los niveles de corticosterona en suero exacerbados y/o modular la respuesta suprarrenal hipofisaria hipotalámica en un individuo afectado por estrés.

### Antecedentes de la divulgación

La capacidad del cuerpo para mantener un estado homeostático estable es crucial para la salud y la vida de un individuo. Esto implica proporcionar una respuesta adecuada a diversos desafíos físicos y mentales, tales como la invasión microbiana y la angustia emocional. La interacción entre los sistemas neuroendocrinos e inmunológico es esencial en cualquiera de los casos. El eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) es responsable del inicio de las respuestas al estrés de glucocorticoides en todos los animales vertebrados.

Además, existen diversos mecanismos que modulan la actividad de HPA, en particular mediante la estimulación y la inhibición de las respuestas de estrés, dado que una respuesta de HPA hiperactivada conduce a un sistema fisiológico desequilibrado en el individuo, lo que afecta negativamente a los sistemas inmunológico y gastrointestinal, las tasas metabólicas, así como a la función cognitiva. Un sistema fisiológico desequilibrado puede inducir adicionalmente trastornos del estado de ánimo y depresión.

Un punto de vista clásico de la red neuroendocrina-inmunológica incluye interacciones bidireccionales en la que las citocinas proinflamatorias influyen sobre las hormonas derivadas del eje HPA (por ejemplo, corticosterona, cortisol, aldosterona) que posteriormente afectan a dichas citocinas en un mecanismo de retroalimentación. Estas citocinas y otras hormonas se expresan funcionalmente en el cerebro, así como en otros órganos periféricos, incluyendo las células inmunes. Debido a esta red entremezclada de moléculas que se expresan de forma redundante, la elucidación de las funciones únicas de las moléculas relacionadas con el eje HPA es una de particular interés.

El estrés en las primeras etapas de vida se ha informado que induce cambios permanentes de larga duración, y en algunos casos permanentes, en el sistema nervioso central, induciendo respuestas de HPA hiperactivo. Esto conduce a respuestas exacerbadas de estrés en otras situaciones de estrés, así como induce alteraciones en el comportamiento, tales como el aumento de las respuestas relacionadas con la ansiedad, agresividad, futuras capacidades de atención materna, y similares. El estrés en las primeras etapas de la vida también afecta a otros parámetros del sistema nervioso central, tales como el número de neuronas en el hipocampo, los procesos de mielinización y las respuestas neuroendocrinas, así como a otras funciones corporales, incluyendo el metabolismo de los lípidos y las respuestas inflamatorias.

Por tanto, sería deseable proporcionar composiciones que proporcionen componentes individuales que reducirán las respuestas de HPA hiperactivo en los individuos. Sería además beneficioso proporcionar composiciones nutricionales que modulen y/o disminuyan la producción exacerbada de corticosterona en suero y/o modulen las respuestas de HPA en los individuos afectados por el estrés.

El documento US 2012/172307 A1 divulga composiciones nutricionales, tales como fórmulas sintéticas para lactantes, que contienen oligosacáridos de la leche humana para su uso en la reducción de la incidencia del estrés oxidativo, la inflamación, y la incidencia de enfermedades inflamatorias en un individuo.

Kunz C et al ("Oligosaccharides in Human Milk: Structural, Functional, and Metabolic Aspects," Annual Review of Nutrition, Vol. 20, 1 January 2000, páginas 699-722) tratan varios tipos de oligosacáridos encontrados en la leche humana, así como aspectos funcionales y metabólicos e los oligosacáridos, incluyendo su capacidad para afectar al crecimiento de la flora intestinal sus posibles funciones en la defensa del huésped neonato y los acontecimientos inflamatorios, y su potencial papel en el desarrollo del cerebro posnatal.

### Sumario de la divulgación

La presente divulgación se refiere a composiciones nutricionales para su uso en métodos para reducir la respuesta al estrés en los animales, incluyendo individuos, incluyendo lactantes, niños, adultos y adultos mayores, usando 2-fucosil-lactosa. La 2-fucosil-lactosa modula la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, disminuyendo de este modo los niveles de corticosterona en suero en individuos afectados por estrés psicológico agudo.

65

5 Estas composiciones nutricionales, como también se define en las reivindicaciones, comprenden 2-fucosil-lactosa para su uso en la prevención, control, reducción o tratamiento de la ansiedad o las respuestas relacionadas con el estrés o la agresividad asociada a una hiperactivación de la respuesta hipotálamo hipófiso suprarrenal en un animal, así como los trastornos del estado de ánimo, depresión y alteraciones en el comportamiento asociadas con la sobreproducción de corticosterona en un individuo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método de modulación de los niveles de corticosterona en suero en un animal. El método comprende administrar al animal una composición que comprende 2-fucosil-lactosa.

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método de disminución de los niveles de corticosterona en suero en un individuo afectado por estrés. El método comprende administrar al individuo una composición nutricional que comprende 2-fucosil-lactosa.

15 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método de modulación de la respuesta hipotálamo hipófiso suprarrenal en un individuo. El método comprende administrar al individuo una composición que comprende 2-fucosil-lactosa.

20 Inesperadamente se ha descubierto que la 2-fucosil-lactosa puede reducir la respuesta de estrés exacerbado en un individuo por mediación de las respuestas hipotálamo hipófiso suprarrenales (HPA) hiperactivas y la disminución de los niveles de corticosterona en suero en individuos afectados por estrés, particularmente estrés psicológico agudo. Dado que la sobreproducción de corticosterona está estrechamente relacionada con la función del sistema nervioso central (por ejemplo, habilidades cognitivas, trastornos del estado de ánimo, depresión), la administración de 2-fucosil-lactosa puede estimular aún más la función del sistema nervioso central, especialmente en situaciones de estrés que pueden producir trastornos del estado de ánimo o depresión. Estos beneficios se logran ventajosamente sin las complicaciones observadas con los enfoques farmacológicos orales sintéticos utilizados anteriormente.

### Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1 es un gráfico que representa los niveles de corticosterona en suero basales en ratones como se analiza en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es un gráfico que representa los niveles de corticosterona en suero tras restricción en ratones como se analiza en el Ejemplo 1.

### Descripción detallada de la divulgación

35 La presente divulgación se refiere a composiciones nutricionales para su uso en métodos para modular y/o disminuir los niveles de corticosterona en suero y/o modular la respuesta hipotálamo hipófiso suprarrenal en un individuo, manteniendo de esta manera un estado fisiológico equilibrado. Los presentes métodos incluyen la administración de 2-fucosil-lactosa a un individuo afectado por estrés, particularmente estrés en las primeras etapas de la vida, para modular y/o disminuir los niveles de corticosterona en suero en respuesta al estrés en un individuo, y, además, para prevenir/controlar/reducir y/o tratar la hiperactivación del HPA, y para prevenir/controlar/reducir y/o tratar el mal funcionamiento de la red neuroendocrina-inmunitaria. Los métodos pueden ser útiles en el mantenimiento de un sistema nervioso central saludable, así como tener implicaciones en el tratamiento de la inflamación y los trastornos cognitivos.

45 Estas y otras características de las composiciones y métodos, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen con detalle en lo sucesivo.

50 El término "anima," como se usa en el presente documento, se refiere a mamíferos en general, incluidos los seres humanos.

55 Las expresiones "estrés psicológico agudo" y "estrés agudo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se utilizan indistintamente para referirse a una afección psicológica (por ejemplo, sensación de tensión, presión, ansiedad, sensación de estar abrumado, irritabilidad, nerviosismo, inseguridad, depresión, pánico, agotamiento) que surge en respuesta a un suceso aterrador o traumático. Un "suceso aterrador" o "suceso traumático" es una experiencia que hace que el individuo experimente miedo perturbador o inesperado, estrés o dolor.

60 Las expresiones "estrés temprano" o "estrés en las primeras etapas de la vida", como se usan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se utilizan indistintamente para referirse a la experiencia de estrés en las primeras etapas en la vida de un individuo; es decir, durante el período que va desde el nacimiento hasta la adolescencia temprana. "Adolescencia temprana" se refiere al periodo de tiempo desde los 10 años a los 14 años de vida.

65 Las expresiones "envasado de retorta" y "esterilización en retorta" se usan indistintamente en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refieren a la práctica habitual de llenar un recipiente, lo

más típicamente una lata de metal o u otro envase similar, con un líquido nutricional y sometiendo después el envase lleno de líquido a la etapa de esterilización por calor necesaria, para formar un producto líquido nutricional esterilizado envasado por retorta.

5 El término "envasado aséptico" como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin depender de la etapa de envasado de retorta descrita anteriormente, en el que el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado antes del llenado, y después se combinan en condiciones de procesamiento esterilizadas o asépticas para formar un producto líquido nutricional esterilizado envasado asépticamente.

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

15 El término "oligosacárido de leche humana" o "HMO", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere en general a un número de hidratos de carbono complejos que se encuentran en la leche materna humana que puede estar en forma ácida o neutra, y a precursores de los mismos. Los ejemplos de oligosacáridos de la leche humana no limitantes incluyen 2-fucosil-lactosa, 3-fucosil-lactosa, 3-sialil-lactosa, 6-sialil-lactosa, y lacto-N-neo-tetraosa. Los ejemplos de precursores de oligosacáridos de la leche humana incluyen ácido siálico y/o fucosa.

20 El término "estable en almacenamiento" tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un producto nutricional que permanece estable en el mercado después de ser envasado y después almacenado a 18-24 °C durante al menos 3 meses, incluso de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, e incluyendo también de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

25 Las expresiones "formulación nutricional" o "composición nutricional", como se usan en el presente documento, se usan indistintamente y, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a fórmulas sintéticas que incluyen líquidos nutricionales, polvos nutricionales, sólidos nutricionales, semisólidos nutricionales, semilíquidos nutricionales, suplementos nutricionales, y cualquier otro producto alimenticio nutricional como se conoce en la técnica. Los polvos nutricionales se pueden reconstituir para formar un líquido alimenticio, todos los cuales comprenden uno o más de grasas, proteínas y carbohidratos, y son adecuados para el consumo oral por un ser humano.

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

35 El término "polvo nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales en forma fluida o que se puede moldear que pueden reconstituirse con agua u otro líquido acuoso antes de su consumo e incluye polvos tanto secados por pulverización como mezclados en seco/combinados en seco.

40 El término "semisólido nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en las propiedades, tal como la rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen flanes, gelatinas, y pastas.

45 El término "semilíquido nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en las propiedades, tales como las propiedades de flujo, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semilíquidos incluyen batidos espesos y geles líquidos.

50 Los términos "susceptible" y "en riesgo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, significan que tiene poca resistencia a una determinada afección o enfermedad, incluyendo estar genéticamente predispuestos, tener antecedentes familiares de, y/o tener síntomas de la afección o enfermedad.

55 Los términos "que modula" o "modulación" o "modular" como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refieren al movimiento dirigido de una característica seleccionada.

60 Todos los porcentajes, partes y relaciones tal como se utiliza en el presente documento son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario. Todos estos pesos que pertenecen a los ingredientes enumerados se basan en el nivel activo y, por tanto, no incluyen disolventes o subproductos que pueden estar incluidos en los materiales disponibles comercialmente, salvo que se especifique lo contrario.

65

Todas las combinaciones de etapas del método o proceso tal como se usa en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique lo contrario o se implique claramente lo contrario por el contexto en el que se hace la combinación citada.

5 Las diversas realizaciones de las composiciones para usar en los métodos de la presente divulgación también pueden estar sustancialmente libres de cualquier ingrediente o característica opcional o seleccionada descrita en el presente documento, a condición de que la composición nutricional todavía contenga todos los ingredientes o características requeridos como se describe en el presente documento. En este contexto, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "sustancialmente libre" significa que la composición nutricional seleccionada  
10 contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos de 1 %, incluyendo menos de 0,5 %, incluyendo menos de 0,1 %, e incluyendo también cero por ciento, en peso de tal ingrediente opcional o seleccionado.

15 Las composiciones y métodos pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos esenciales de las composiciones y métodos como se describe en el presente documento, así como cualquier elemento adicional u opcional descrito en el presente documento o, de otro modo, útiles en aplicaciones de productos nutricionales.

### **Forma del producto**

20 Las composiciones utilizadas en los métodos de la presente divulgación incluyen 2-fucosil-lactosa (2FL) y se pueden formular y administrar en cualquier forma producto oral conocida o de otra manera adecuada. Cualquier forma de producto sólida, líquida, semisólida, semilíquida o polvo, incluyendo combinaciones o variaciones de las mismas, es adecuada para su uso en el presente documento, a condición de que dichas formas permitan la administración oral  
25 segura y eficaz al individuo de los ingredientes, como también se ha definido en el presente documento.

30 Las composiciones utilizadas en los métodos de la presente divulgación se formulan de manera deseable como formas de productos dietéticos, que se definen en el presente documento como las realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente divulgación en una forma de producto que contiene al menos uno de grasas, proteínas y carbohidratos, y, preferiblemente, también contiene vitaminas, minerales o combinaciones de los mismos.

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

40 Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de productos específicos que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con la presente divulgación incluyen las fórmulas para lactantes prematuros, fórmulas para lactantes a término, refuerzos de la leche materna, fórmulas pediátricas, fórmulas nutricionales para adultos, fórmulas nutricionales para adultos mayores, fórmulas médicas, fórmulas nutricionales geriátricas, fórmulas nutricionales para diabéticos, y similares.

### **Líquidos nutricionales**

45 Los líquidos nutricionales incluyen líquidos nutricionales tanto concentrados como listos para consumir. Estos líquidos nutricionales están más típicamente formulados como suspensiones o emulsiones, aunque otras formas líquidas están dentro del alcance de la presente divulgación.

50 Las emulsiones nutricionales adecuadas para su uso pueden ser emulsiones acuosas que contienen proteínas, grasas e hidratos de carbono. Estas emulsiones son generalmente líquidos fluidos o bebibles a desde aproximadamente 1 °C a aproximadamente 25 °C y están típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua, agua en aceite o 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.

55 Las emulsiones nutricionales pueden ser y, por lo general son, estables durante el almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta 95 % en peso de agua, incluyendo de aproximadamente 50 % a 95 %, incluyendo también de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, e incluyendo también de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 %, de agua en peso de las emulsiones nutricionales. Las emulsiones  
60 nutricionales pueden tener diversas densidades de producto, pero más típicamente tienen una densidad superior a 1,03 g/ml, incluyendo superior a 1,04 g/ml, incluyendo superior a 1,055 g/ml, incluyendo de aproximadamente 1,06 g/ml a aproximadamente 1,12 g/ml, e incluyendo también de aproximadamente 1,085 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml.

65 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), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675 a 680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800 hasta 810 kcal/litro). En general, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz se utilizan con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se utilizan con mayor frecuencia en recién nacidos a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50 - 100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluso de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/litro.

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

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

## 20 **Sólidos nutricionales**

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

Los polvos nutricionales pueden reconstituirse con agua antes de usar hasta 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), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675 a 680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800 hasta 810 kcal/litro). En general, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz se utilizan con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se utilizan con mayor frecuencia en recién nacidos a término. En algunas realizaciones, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50 - 100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluso de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/litro.

## 45 **Métodos de modulación de la respuesta hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) y los niveles de corticosterona en suero**

Los métodos de la presente divulgación usan composiciones nutricionales que contienen 2-fucosil-lactosa (2FL), para modular la respuesta hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) en un individuo. Como se ha indicado, la respuesta HPA inicia la respuesta al estrés de glucocorticoides en animales vertebrados. Durante un evento estresante psicológico agudo, se liberan las hormonas de estrés (por ejemplo, corticosterona) se desde el eje HPA, que afecta a la liberación y la expresión de citocinas en el sistema nervioso central, así como en las células inmunitarias. La hiperactivación del HPA conduce a un exceso de liberación de hormonas, que puede ser perjudicial para varios sistemas fisiológicos en el cuerpo de la persona, de modo que afecta negativamente a, por ejemplo, los sistemas inmunológico y gastrointestinal, la tasa metabólica, y la función cognitiva. En particular, la hiperactivación del HPA puede inducir alteraciones en el comportamiento, aumento de la ansiedad, períodos de la depresión, y agresividad, así como afectar negativamente al metabolismo de lípidos, respuestas inflamatorias y a la salud gastrointestinal. Los métodos de la presente divulgación que modulan/previene/ controlan/reducen y/o tratan las respuestas del HPA son beneficiosos para una amplia gama de personas, incluyendo lactantes prematuros, lactantes, individuos pediátricos, adolescentes, adultos y adultos mayores (adultos de por lo menos 50 o más años de edad).

Los métodos pueden ser útiles además en la prevención/control/reducción y/o tratamiento de mal funcionamiento en la red neuroendocrino-inmunitaria que puede ser el resultado de una respuesta HPA hiperactivada. De este modo, estos métodos mantienen un sistema nervioso central, sistema inmunitario y sistema gastrointestinal sanos. La administración de 2FL puede tener además implicaciones en el tratamiento de la inflamación y los trastornos cognitivos.

65

Además, los métodos de la presente divulgación incluyen la modulación y/o la disminución de la producción de corticosterona en suero en un individuo, particularmente un individuo afectado por estrés. La sobreproducción de corticosterona, normalmente una consecuencia de la respuesta HPA hiperactivada, conduce a respuestas exacerbadas de estrés en otras situaciones de estrés, así como induce alteraciones en el comportamiento, tales como el aumento de las respuestas relacionadas con la ansiedad, agresividad, futuras capacidades de atención materna, y similares. Al modular y/o reducir la producción de corticosterona en suero en un individuo, incluyendo lactantes prematuros, lactantes, individuos pediátricos, adolescentes, adultos y adultos mayores, estos defectos de comportamiento se pueden prevenir/controlar/reducir y/o tratar.

Además, dado que la sobreproducción de corticosterona está estrechamente relacionada con la función del sistema nervioso central (por ejemplo, habilidades cognitivas, trastornos del estado de ánimo, depresión), los métodos de la presente divulgación pueden estimular aún más la función del sistema nervioso central, especialmente en situaciones de estrés, de modo que se previenen/controlan/reducen y/o tratan los trastornos del estado de ánimo o la depresión.

La 2-fucosil-lactosa (2FL) se puede administrar a un subconjunto de individuos en necesidad de modulación o reducción de los niveles de corticosterona en suero y/o de modulación de la respuesta HPA. Algunas personas que tienen una necesidad específica de niveles de corticosterona en suero modulados o disminuidos o respuestas HPA moduladas pueden incluir lactantes, niños, adolescentes o adultos que experimentan estrés psicológico agudo o acontecimientos estresantes (lactantes, niños, adolescentes o adultos susceptibles de o en riesgo elevado de sufrir estrés psicológico agudo o acontecimientos estresantes), lactantes, niños, adolescentes o adultos que experimentaron estrés psicológico agudo en las primeras etapas de la vida, lactantes no amamantados, lactantes con depresión crónica, niños, adolescentes o adultos (lactantes, niños, adolescentes, o adultos susceptibles de, o en riesgo elevado de, depresión crónica), lactantes, niños, adolescentes o adultos afectados por síndrome de estrés posttraumático (lactantes, niños, adolescentes o adultos susceptibles de o en riesgo elevado de experimentar síndrome de estrés posttraumático) y similares. Los lactantes prematuros, lactantes, niños, adolescentes, adultos y adultos mayores pueden ser susceptibles de o en riesgo elevado de experimentar estrés psicológico agudo o acontecimientos estresantes debido a los antecedentes familiares, la edad, el medio ambiente, y/o el estilo de vida. Según lo anterior, dado que algunas de las realizaciones del método de la presente invención están dirigidas a subconjuntos o subclases específicas de individuos identificados (es decir, el subconjunto o subclase de individuos "en necesidad" de ayuda para abordar una o más afecciones específicas indicadas en el presente documento), no todos los individuos entrarán dentro del subconjunto o subclase de individuos como se describe en el presente documento de ciertas enfermedades o afecciones.

El individuo consume de forma deseable al menos una porción de la composición nutricional a diario, y en algunas realizaciones, puede consumir dos, tres, o incluso más porciones al día. Cada porción se administra de forma deseable como una dosis única, no dividida, aunque la porción también se puede dividir en dos o más raciones parciales o divididas para tomarse dos o más veces durante el día. Los métodos de la presente divulgación incluyen la administración continua día tras día, así como la administración periódica o limitada, aunque generalmente es deseable la administración continua día tras día. Los métodos de la presente divulgación se aplican preferiblemente a diaria, en la que la administración diaria se mantiene de forma continua durante al menos 3 días, incluyendo al menos 5 días, incluyendo al menos 1 mes, incluyendo al menos 4 semanas, incluyendo al menos 8 semanas, incluyendo al menos 2 meses, incluyendo al menos 6 meses, deseablemente durante al menos 18-24 meses, deseablemente como suplemento dietético a largo plazo, continuo, diario.

### **2-Fucosil-Lactosa (2FL)**

Los métodos de la presente divulgación para modular y/o disminuir los niveles de corticosterona en suero y/o modular las respuestas HPA utilizan composiciones que incluyen 2-fucosil-lactosa (2FL). La 2FL utilizada en la composición puede aislarse o enriquecerse a partir de leche(s) secretadas por los mamíferos incluyendo, pero sin limitaciones: especies humana, bovina, ovina, porcina o caprina. La 2FL también se puede producir a través de fermentación microbiana, procesos enzimáticos, síntesis química, o combinaciones de los mismos.

La 2FL está presente en las composiciones en una cantidad (mg de 2FL por ml de composición) de al menos 0,001 mg/ml, incluyendo al menos 0,01 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, incluyendo desde aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,23 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,23 mg/ml de 2FL en la composición. Típicamente, la cantidad de 2FL presente en la composición dependerá de las cantidades de otros componentes en las composiciones, incluyendo las cantidades de cualquier otro oligosacáridos de la leche humana opcional como se describe a continuación.

En una realización específica, cuando la composición es un polvo nutricional, la concentración de 2FL en el polvo nutricional es de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 5 %, incluyendo de aproximadamente 0,01 % a

aproximadamente 1 % (en peso del polvo nutricional).

5 En otra realización específica, cuando el producto es un líquido nutricional listo para consumir, la concentración de 2FL en el líquido nutricional alimentar listo para consumir es de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,50 %, incluyendo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,15 %, incluyendo desde aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,10 %, e incluyendo además de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,03 % (en peso del líquido nutricional listo para consumir).

10 En otra realización específica, cuando el producto es un líquido nutricional concentrado, la concentración de 2FL en el líquido nutricional alimentar concentrado es de aproximadamente 0,0002 % a aproximadamente 0,60 %, incluyendo de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 0,30 %, incluyendo desde aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,20 %, e incluyendo además de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,06 % (en peso del líquido nutricional concentrado).

### 15 **Oligosacáridos de leche humana sialilados o fucosilados adicionales opcionales**

Además de la 2FL descrita anteriormente, las composiciones pueden incluir opcionalmente oligosacáridos de la leche humana sialilados o fucosilados adicionales. El o los oligosacáridos de la leche humana adicionales usados en la composición pueden aislarse o enriquecerse a partir de leche(s) secretadas por mamíferos incluyendo, pero sin limitaciones: especies humana, bovina, ovina, porcina o caprina. Los oligosacáridos de leche humana también se pueden producir a través de fermentación microbiana, procesos enzimáticos, síntesis química, o combinaciones de los mismos.

25 Los oligosacáridos de leche humana sialilados adecuados para uso opcional en las composiciones incluyen al menos un residuo de ácido siálico en la cadena principal de oligosacáridos. El oligosacárido de leche humana sialilado puede incluir dos o más restos de ácido siálico también. Ejemplos específicos no limitantes de oligosacáridos de leche humana sialilados para su uso en la presente divulgación incluyen sialil oligosacáridos, ácido siálico (es decir, ácido siálico libre, ácido siálico unido a lípidos, ácido siálico unido a proteínas), lactosialotetraosa, 3'-sialil-3-fucosillactosa, disialomonofucosillactosil-N-neohexaosa, monofucosilmonosialillactosil-N-octaosa (sialil Lea), sialillactosil-N-fucohexaosa II, disialillactosil-N-fucopentosa II, monofucosildisialillactosil-N-tetraosa), oligosacáridos de sialil fucosil, 2'-sialillactosil, 2-sialillactosamina, 3'-sialillactosil, 3'-sialillactosamina, 6'-sialillactosil, 6'-sialillactosamina, sialillactosil-N-neotetraosa C, monosialillactosil-N-hexaosa, disialillactosil-N-hexaosa I, monosialillactosil-N-neohexaosa I, monosialillactosil-N-neohexaosa II, disialillactosil-N-neohexaosa, disialillactosil-N-tetraosa, disialillactosil-N-hexaosa II, sialillactosil-N-tetraosa a, disialillactosil-N-hexaosa I, sialillactosil-N-tetraosa b, sialil-lactosil-N-tetraosa a, sialil-lactosil-N-tetraosa b, sialil-lactosil-N-tetraosa c, siali-fucosil-lactosil-N-tetraosa I, sialil-fucosil-lactosil-N-tetraosa II, disialil-lactosil-N-tetraosa y combinaciones de los mismos. Oligosacáridos de leche humana sialilados particularmente deseables incluyen 3'sialillactosil, 6'sialillactosil, y combinaciones de los mismos.

40 Ejemplos específicos no limitantes de oligosacáridos de leche humana fucosilados opcionales adicionales para su uso en la presente divulgación incluyen oligosacáridos de fucosilo, lactosil-N-fucopentaosa I, lactosil-N-fucopentaosa II, 3'-fucosillactosil, lactosil-N-fucopentaosa III, lactosil-N-difucohexaosa I, lactodifucotetraosa, monofucosillactosil-N-hexaosa II, lactosil-N-hexaosa fucosilada isomérica (1), lactosil-N-hexaosa fucosilada isomérica (3), lactosil-N-hexaosa fucosilada isomérica (2), difucosil-para-lactosil-N-neohexaosa, difucosil-para-lactosil-N-hexaosa, difucosillactosil-N-hexaosamonofucosillactosil-neocataosa, monofucosillactosil-N-ocataosa, difucosillactosil-N-octaosa I, difucosillactosil-N-octaosa II, difucosillactosil-N-neocataosa II, difucosillactosil-N-neocataosa I, lactosil-N-fucopentaosa V, lactosil-N-decaosa, trifucosillactosil-N-neocataosa, trifucosillactosil-N-octaosa, trifucosil-iso-lactosil-N-octaosa, lactosil-N-difuco-hexaosa II y combinaciones de los mismos.

50 Otros ejemplos adecuados de oligosacáridos de leche humana que se pueden incluir en las composiciones para su uso en los métodos de la presente divulgación incluyen lactosil-N-hexaosa, para-lactosil-N-hexaosa, lactosil-N-neohexaosa, para-lactosil-N-neohexaosa, lactosil-N-neocataosa, para-lactosil-N-octanosil, iso-lactosil-N-octaosa, lactosil-N-octaosa, y combinaciones de los mismos.

55 Los oligosacáridos de leche humana sialilados y fucosilados (incluida la 2FL) pueden estar presentes en las composiciones en una cantidad total del oligosacárido de leche humana en la composición (mg de oligosacárido de leche humana por ml de composición) de al menos 0,001 mg/ml, incluyendo al menos 0,01 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, incluyendo desde aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, incluyendo de 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,23 mg/ml, incluyendo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,23 mg/ml de oligosacárido de leche humana total en la composición. Típicamente, la cantidad de oligosacárido de leche humana específico sialilado y/u oligosacárido de leche humana fucosilado (incluida la 2FL) presente en la composición dependerá de la oligosacárido de leche humana específico o los oligosacáridos de leche humana presentes y las cantidades de otros componentes en las composiciones, incluyendo las cantidades correspondientes de cualquier oligosacárido de leche humana opcional.

**Macronutrientes**

Las composiciones que incluyen 2FL se pueden formular para incluir al menos uno de grasas, proteínas y carbohidratos. En muchas realizaciones, las composiciones nutricionales incluirán 2FL con grasas, proteínas y carbohidratos.

Aunque las concentraciones totales o cantidades de las grasas, proteínas e hidratos de carbono pueden variar dependiendo del tipo de producto (es decir, fortalecedor de la leche humana, fórmulas para lactantes prematuros, fórmulas para lactantes, fórmulas pediátricas fórmulas para adultos, fórmulas médica, etc.), la forma del producto (es decir, sólido nutricional, en polvo, líquido listo para consumir o líquido concentrado) y necesidades dietéticas objetivo del usuario previsto, dichas concentraciones o cantidades más típicamente entran dentro de uno de los siguientes intervalos incluidos, incluyendo cualquier otro ingrediente de grasa, proteína y/o hidratos de carbono esencial como se describe en el presente documento.

Para fórmulas para lactantes y adultos, las concentraciones de carbohidratos más típicamente varían de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 7 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 %, en peso; las concentraciones de grasa más típicamente varían en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 %, e incluyendo también de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, en peso; y las concentraciones de proteína más típicamente varían de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, e incluyendo también de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, en peso.

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

% cal. total. nutrientes	Realización A	Realización B	Realización C
<b>Hidrato de carbono</b>	0-98	2-96	10-75
<b>Proteína</b>	0-98	2-96	5-70
<b>Grasas</b>	0-98	2-96	20-85
	Realización D	Realización E	Realización F
<b>Hidrato de carbono</b>	30-50	25-50	25-50
<b>Proteína</b>	15-35	10-30	5-30
<b>Grasas</b>	35-55	1-20	2-20

En un ejemplo específico, las fórmulas líquidas PARA lactantes (líquidos tanto listos para consumir como concentrados) incluyen las realizaciones en las que el componente proteico puede comprender de aproximadamente 7,5 % a aproximadamente 25 % del contenido calórico de la fórmula; el componente de hidratos de carbono puede comprender de aproximadamente 35 % a aproximadamente 50 % del contenido calórico total de la fórmula para lactantes; y el componente de grasa puede comprender de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % del contenido calórico total de la fórmula para lactantes. Estos intervalos se proporcionan únicamente como ejemplos y no están destinados a ser limitantes. Los intervalos adecuados adicionales se indican en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

% cal. total. nutrientes	Realización G	Realización H	Realización I
<b>Carbohidratos:</b>	20-85	30-60	35-55
<b>Grasas:</b>	5-70	20-60	25-50
<b>Proteínas:</b>	2-75	5-50	7-40

Cuando el producto nutricional una fórmula para lactantes prematuros o a término en polvo, el componente de proteínas está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 %, incluyendo de aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 %, e incluyendo aproximadamente 10 % a aproximadamente 12 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; el componente de grasas está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 %, incluyendo de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, e incluyendo de aproximadamente 26 % a aproximadamente 28 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; y el componente de hidratos de carbono está presente en una cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 85 %, incluyendo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 60 %, incluyendo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 55 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término.

5 Cuando los fortalecedores de la leche humano en polvo, el componente de proteínas está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 55 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, e incluyendo aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del fortalecedor de la leche humana; el componente de grasas está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 325 %, e incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso del fortalecedor de la leche humana; y el componente de hidratos de carbono está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 75 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 %, incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % en peso del fortalecedor de la leche humana.

10 La cantidad total o la concentración de grasas, carbohidratos y proteínas, en las composiciones nutricionales en polvo utilizadas en el presente documento pueden variar considerablemente dependiendo de la composición seleccionada y de las necesidades dietéticas o médicas del usuario previsto. Ejemplos adecuados adicionales de concentraciones de macronutrientes se exponen a continuación. En este contexto, la cantidad total o la concentración se refiere a todas las grasas, carbohidratos, y fuentes de proteínas en el producto en polvo. Para las composiciones nutricionales en polvo, tales cantidades o concentraciones totales son más típicamente y preferiblemente formuladas dentro de cualquiera de los intervalos enunciados descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico es precedido por el término "aproximadamente").

<b>% cal. total. nutrientes</b>	<b>Realización J</b>	<b>Realización K</b>	<b>Realización L</b>
<b>Hidrato de carbono</b>	1-85	30-60	35-55
<b>Grasas</b>	5-70	20-60	25-50
<b>Proteína</b>	2-75	5-50	7-40

20 **Grasas**

25 Las composiciones nutricionales usadas en los métodos de la presente divulgación pueden incluir una fuente o fuentes de grasa. Las fuentes adecuadas de grasas para su uso en el presente documento incluyen cualquier grasa o fuente de grasa que es adecuada para su uso en un producto nutricional oral y es compatible con los elementos y características de tales productos. Por ejemplo, en una realización específica, la grasa deriva de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o de ácidos grasos de cadena corta.

30 Ejemplos adicionales no limitantes de grasas adecuadas o fuentes de las mismas para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo rico en oleico, ácidos oleico (EMERSOL 6313 OLEIC ACID, Cognis Oleochemicals, Malasia), aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol rico en oleico, aceites de palma y de almendra de palma, oleína de palma, aceite de cáñola, aceites marinos, aceites de pescado, aceites de hongos, aceites de algas, aceites de semilla de algodón y combinaciones de los mismos.

35 **Proteína**

40 Las composiciones nutricionales usadas en los métodos de la presente divulgación pueden comprender además opcionalmente proteínas. Cualquier fuente de proteína que es adecuada para su uso en composiciones nutricionales orales y es compatible con los elementos y características de tales productos es adecuada para su uso en las composiciones nutricionales.

45 Los ejemplos no limitantes de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para su uso en los productos nutricionales incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizada, que pueden derivar de cualquier fuente conocida o de otra manera adecuada, tal como leche (por ejemplo, caseína, suero de leche), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), vegetales (por ejemplo, soja, guisante) o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de tales proteínas incluyen aislados de proteínas de la leche, concentrados de proteínas de la leche como se describe en el presente documento, aislados proteicos de caseína, caseína hidrolizada extensamente, proteína de suero de la leche, caseinatos de sodio o de calcio, leche entera de vaca, leche parcial o totalmente desgrasada, aislados de proteína de soja, concentrados de proteína de soja, concentrados de proteína de guisante intacto, aislados de proteína de guisante intacto, concentrados de la proteína de guisante hidrolizada, aislados de la proteína de guisante hidrolizada y sucesivamente. En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen una fuente de proteínas derivada de proteínas de la leche de origen humano y/o bovino.

55 **Hidrato de carbono**

60 Los productos nutricionales tal como se utilizan en los métodos de la presente divulgación pueden además comprender 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 de tales productos.

Los ejemplos no limitantes de hidratos de carbono adecuados o fuentes de los mismos para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento pueden incluir maltodextrina, almidón hidrolizado o modificado o almidón de maíz, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, hidratos de carbono derivados de arroz, hidratos de carbono derivados de guisante, hidratos de carbono derivados de patata, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz rico 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 hidrato de carbono particularmente deseable es una maltodextrina equivalente pobre en dextrosa (DE).

### **Otros ingredientes opcionales**

Las composiciones como se usan en los métodos de la presente divulgación pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos o servir como componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se usan en la población destinataria. Muchos de estos ingredientes opcionales se conocen o, de otra manera, son adecuados para su uso en alimentos médicos u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéuticas y también pueden usarse en las composiciones del presente documento, siempre que dichos ingredientes opcionales son seguros para la administración oral y son compatibles con los ingredientes esenciales y de otro tipo en la forma de producto seleccionada.

Los ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales incluyen conservantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, polidextrosa, y otros prebióticos, probióticos, sustancias activas farmacéuticas, agentes antiinflamatorios, nutrientes adicionales como se describe en el presente documento, colorantes, sabores, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsionantes, lubricantes, y así sucesivamente.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, incluyendo preferiblemente al menos un alcohol de azúcar, tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isolmalt, y lactitol, y también preferiblemente incluyendo al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como acesulfamo 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 realizaciones de bebidas líquidas que tienen un perfil favor deseable. Estas combinaciones de edulcorantes son especialmente eficaces para enmascarar sabores indeseables a veces asociados con la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones de alcohol de azúcar opcionales en el producto nutricional pueden variar de al menos 0,01 %, incluyendo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, e incluyendo también de aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %, en peso, del producto nutricional. Las concentraciones de edulcorantes artificiales opcionales pueden variar de al menos 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.

Un agente de flujo o agente antiaglomerante se puede incluir en las composiciones nutricionales como se describe en el presente documento para retardar la formación de grumos o la aglomeración del polvo con el tiempo y para hacer que una realización en polvo fluya fácilmente desde su recipiente. Cualquier agente de flujo o antiaglomerante conocido que se conoce o es, de otro modo, adecuado para su uso en un polvo nutricional o forma de producto son adecuados para su uso en el presente documento, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fosfato tricálcico, silicatos, y combinaciones de los mismos. La concentración del agente de flujo o agente antiaglomerante en la composición nutricional varía dependiendo de la forma del producto, los otros ingredientes seleccionados, las propiedades de flujo deseadas, y así sucesivamente, pero lo más típicamente varía de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 4 %, incluyendo desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, en peso de la composición nutricional.

También se puede incluir un estabilizador en las composiciones nutricionales. Cualquier estabilizante que se conoce o es, de otra manera, adecuado para su uso en una composición nutricional también es adecuado para su uso en el presente documento, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen gomas tales como goma de xantano. El estabilizador puede representar desde aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5,0 %, incluyendo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, incluyendo 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, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B<sub>12</sub>, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, 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, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro, y combinaciones de los mismos.

**Métodos de fabricación**

Las composiciones nutricionales usadas en los métodos de la presente divulgación se pueden preparar mediante cualquier técnica de fabricación conocida o de otra manera eficaz para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Muchas de estas técnicas son conocidas para cualquier forma de producto dada, tal como líquidos o polvos nutricionales y pueden aplicarlas fácilmente un experto normal en la técnica a las composiciones nutricionales descritas en el presente documento.

Por tanto, las composiciones nutricionales usadas en los métodos de la presente divulgación se pueden preparar mediante cualquiera de una variedad de métodos de formulación o de fabricación conocidos o de otra manera eficaces. En un proceso de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones separadas, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de carbohidratos y minerales (CHO-MIN), y una proteína en agua (PIW). La suspensión PIF se forma calentando y mezclando el aceite (por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, etc.) y después, añadiendo un emulsionante (por ejemplo, lecitina), vitaminas liposolubles, y una porción de la proteína total (por ejemplo, concentrado de la proteína de la leche, etc.) con calor y agitación continuos. La suspensión CHO-MIN se forma añadiendo con agitación al agua: minerales (por ejemplo, citrato de potasio, fosfato dipotásico, citrato de sodio, etc.), minerales traza y ultratrazas (premezcla de TM/UTM), agentes espesantes o de suspensión (por ejemplo, avicel, gellan, carragenano). La suspensión CHO-MIN resultante se mantuvo durante 10 minutos con calor y agitación continuos antes de la adición de minerales adicionales (por ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.), y/o hidratos de carbono (por ejemplo, 2FL, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). A continuación, la suspensión PIW se forma mediante la mezcla con calor y agitación de la proteína restante, en su caso.

Las suspensiones resultantes se mezclan después con agitación en caliente y el pH se ajusta a 6,6 - 7,0, después de lo cual la composición se somete a procesamiento de alta temperatura en tiempo corto (HTST) durante el cual la composición se trata térmicamente, emulsiona y homogeneiza, y después se deja enfriar. Se añaden las vitaminas solubles en agua y ácido ascórbico, el pH se ajusta al intervalo deseado, si es necesario, se añaden sabores, y se añade agua para alcanzar el nivel total de sólidos deseado. Después, la composición se envasa asépticamente para formar una emulsión nutricional asépticamente envasada. Esta emulsión se puede diluir adicionalmente, tratar térmicamente, y envasar para formar un líquido listo para usarse o concentrado, o se puede tratar con calor y después procesar y envasar como polvo reconstituible, por ejemplo secado por pulverización, mezclado en seco, aglomerado.

El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o polvo nutricional secado en seco, se puede preparar por cualquier colección de la técnica conocida o de otra manera eficaz, adecuada para hacer y formular un polvo nutricional.

Por ejemplo, cuando el polvo nutricional es un polvo nutricional secado por pulverización, la etapa de secado por pulverización puede incluir igualmente cualquier técnica de secado por pulverización que es conocida o, de otro modo, es adecuado para su uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos métodos y técnicas de secado por pulverización diferentes para su uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para su uso en la fabricación de los polvos nutricionales secados por pulverización en el presente documento.

Un método de preparar el polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión acuosa o líquido que comprende grasa predigerida, y, opcionalmente, proteínas, hidratos de carbono, y otras fuentes de grasa, y después secado por pulverización de la suspensión o líquido para producir un polvo nutricional secado por pulverización. El método puede comprender además la etapa de secado por pulverización, mezclado en seco o la adición de otro modo de ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo uno cualquiera o más de los ingredientes descritos en el presente documento, al polvo nutricional secado por pulverización.

Otros métodos adecuados para la fabricación de productos nutricionales se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 6.365.218 (Borschel, et al.), la patente de EE.UU. N.º 6,589,576 (Borschel, et al.), la patente de EE.UU. N.º 6,306,908 (Carlson, et al.), la solicitud de patente e EE.UU. N.º 20030118703 A1 (Nguyen, et al.), Cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en la medida en que sean compatibles con la presente.

**Ejemplos**

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

Las composiciones de ejemplo son composiciones nutricionales estables durante el almacenamiento preparadas de acuerdo con los métodos de fabricación descritos en el presente documento, de modo que cada composición de ejemplo, salvo que se especifique otra cosa, incluye una realización procesada asépticamente y una realización de envasado por retorta.

**Ejemplo 1**

En este Ejemplo, se analizaron los efectos de la 2-fucosil-lactosa en la producción de corticosterona en suero en ratones privados de la madre con estrés temprano.

Inicialmente, las crías de ratones se estresaron utilizando un modelo de separación de la madre. En particular, un día después del parto, se determinó el sexo las crías de ratones C57BL/6 y se agruparon como animales simulados (grupo control sin estrés) o separados de la madre (SM, grupo estresado). Desde el día 2 hasta el día 14 después del parto, se separó a las crías SP de la madre y se les mantuvo aisladas durante un periodo de 4 horas al día, normalmente de 10 de la mañana a 2 de la tarde, en una caja termostática. Durante el mismo periodo de tiempo, las crías del grupo simulado se manipularon diariamente durante un período de cinco minutos con el fin de que reciban el mismo grado de habituación a manos de un investigador que las crías SM.

Cada hembra tuvo camadas de 4 machos y 2 hembras. Se dejó a las hembras permanecer con la madre, mientras que a los machos se les privó de la madre con el fin de evitar el estrés de la madre mediante la eliminación de todas las crías. Además, se destetó a las crías del grupo SM prematuramente y, por tanto, se les retiró permanentemente de la madre el día 17 después del nacimiento, mientras que las crías del grupo simulados no fueron destetadas hasta el día 21 después del nacimiento. El día 22 después del nacimiento, todas las crías del grupo SM se agruparon y se formaron cuatro grupos experimentales antes de comenzar la intervención nutricional. Los cinco grupos totales se muestran en la siguiente tabla.

Grupo experimental	Condiciones experimentales
Grupo control simulado (código del grupo E)	Ratones normales SM no estresados que reciben la dieta AIN-93G y agua
Grupo control (código del grupo D)	Ratones SM estresados que reciben la dieta AIN-93G y agua
Grupo SM 2-fucosil-lactosa (código del grupo C)	Ratones SM estresados que reciben dieta AIN93G suplementada con 2-fucosil-lactosa en una cantidad de aproximadamente 7 mg/ratón/día y agua

En la etapa de la intervención nutricional, se administró a los ratones dietas experimentales durante un periodo de ocho semanas. Después de ocho semanas, se extrajeron muestras de sangre de las venas faciales de los ratones con el fin de medir las hormonas basales del estrés (es decir, corticosterona, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y melatonina). Las hormonas del estrés se midieron usando tecnología Luminex utilizando un kit comercial multiplex (disponible comercialmente de Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts.)

Siete días más tarde, se sometió a los ratones a un estrés agudo por protocolo de contención. En particular, los ratones se introdujeron en un tubo de centrífuga de 50 ml multi-perforado durante 20 minutos. Después de este tiempo, los ratones se extrajeron del tubo, y de nuevo, se tomaron muestras de sangre a fin de medir las hormonas de estrés en suero inmediatamente después del acontecimiento estresante agudo (es decir, restricción). Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

Como se muestra en las figuras 1 y 2, no se encontraron efectos sobre la ACTH o los niveles séricos de melatonina en ninguno de los grupos experimentales después de la restricción. No obstante, los niveles de corticosterona en suero fueron significativamente mayores en los ratones con SM que fueron sometidos a un estrés en las primeras etapas de la vida en comparación con los ratones simulados normales (ver farsa Grupo D). Además, se constató, sin embargo, que los ratones con estrés temprano alimentados con una dieta suplementada con 2-fucosil-lactosa (Grupo C) tenían niveles de corticosterona en respuesta a la restricción que es igual a la de los ratones simulados normales y cpm niveles significativamente más bajos exhibidos por los ratones SM alimentados con la dieta control. En consecuencia, se cree que 2-fucosil-lactosa era capaz de contrarrestar la respuesta exacerbada hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) en respuesta a factores de estrés agudo mostrados por los animales sometidos a un estrés psicológico temprano durante la infancia.

**Ejemplos 2-6**

Los ejemplos 2-6 ilustran emulsiones nutricionales listas para alimentación usadas en los métodos de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de los ingredientes se enumeran como kilogramo por lote de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Leche desgrasada 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

ES 2 572 831 T3

Ingrediente	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
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
2-Fucosil-Lactosa (2FL)	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 del suero de la leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato potásico	478,9 g				
Carbonato de calcio	448,28 g				
Lecitina de soja	355,74 g				
Estabilizante	355,74 g				
Aceite ARA	368,01 g				
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g				
Cloruro potásico	226,45 g				
Ácido ascórbico	445,94 g				
Premezcla de minerales y vitaminas	142,88 g				
Aceite DHA	137,8 g				
Carragenina	180,0 g				
Cloruro de magnesio	55,0 g				
Sulfato ferroso	58,0 g				
Cloruro de colina	53,9 g				
Premezcla de vitaminas A, D <sub>3</sub> , E, K <sub>1</sub>	47,4 g				
Ácido cítrico	29,77 g				
Premezcla de carotenoides mixtos	26,40 g				
Cloruro sódico	AN	AN	AN	AN	AN
L-carnitina	3,31 g				
Fosfato tricálcico	15,65 g				
Fosfato potásico monobásico	13,67 g				
Riboflavina	2,42 g				
Hidróxido potásico	AN	AN	AN	AN	AN

**Ejemplos 7-11**

- 5 Los ejemplos 7-11 ilustran emulsiones nutricionales listas para alimentación usadas en los métodos de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de los ingredientes se enumeran como kilogramo por lote de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Leche desgrasada 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 (6SL)	0,0316	0,0300	0,0284	0	0
2-Fucosil-Lactosa (2FL)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,0316	0,0300	0,0284	0	0
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína del suero de la leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato potásico	478,9 g				
Carbonato de calcio	448,28 g				

ES 2 572 831 T3

<b>Ingrediente</b>	<b>Ej. 7</b>	<b>Ej. 8</b>	<b>Ej. 9</b>	<b>Ej. 10</b>	<b>Ej. 11</b>
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizante	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite 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 minerales y vitaminas	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenina	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 vitaminas A, D <sub>3</sub> , E, K <sub>1</sub>	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 mixtos	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	AN	AN	AN	AN	AN
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 potásico 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 potásico	SN	SN	SN	SN	SN
SN= según sea necesario					

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición nutricional que comprende 2-fucosil-lactosa para su uso en la prevención, control, reducción o tratamiento de la ansiedad o las respuestas relacionadas con el estrés o la agresividad asociada a una hiperactivación de la respuesta hipotálamo hipófiso suprarrenal en un animal.
- 10 2. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la ansiedad o las respuestas relacionadas con el estrés o la agresividad se asocian con la sobreproducción de corticosterona resultante de la respuesta hipotálamo hipófiso suprarrenal hiperactivada en el animal.
- 15 3. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml de 2-fucosil-lactosa, o de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml de 2-fucosil-lactosa.
- 20 4. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml de 2-fucosil-lactosa.
- 25 5. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional es un polvo y comprende de 0,0005 % a 5 % de 2-fucosil-lactosa en peso del polvo.
- 30 6. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional es un polvo y comprende de 0,01 % a 1 % de 2-fucosil-lactosa en peso del polvo.
- 35 7. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional comprende, además, al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato.
- 40 8. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional es una fórmula para lactantes.
- 45 9. Una composición nutricional que comprende 2-fucosil-lactosa para su uso en la prevención, control, reducción o tratamiento de trastornos del estado de ánimo o depresión asociados con la sobreproducción de corticosterona en un individuo.
- 50 10. La composición nutricional de la reivindicación 9, en la que la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml de 2-fucosil-lactosa.
11. La composición nutricional de la reivindicación 9, en la que la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml de 2-fucosil-lactosa.
12. La composición nutricional de la reivindicación 9, en la que la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml de 2-fucosil-lactosa.
13. La composición nutricional de la reivindicación 9, en la que la composición nutricional es un polvo y comprende de 0,0005 % a 5 % de 2-fucosil-lactosa en peso del polvo.
14. La composición nutricional de la reivindicación 9, en la que la composición nutricional es un polvo y comprende de 0,01 % a 1 % de 2-fucosil-lactosa en peso del polvo.
15. Una composición nutricional que comprende 2-fucosil-lactosa para su uso en la modulación, prevención, control, reducción o tratamiento de alteraciones del comportamiento asociadas con la sobreproducción de corticosterona en un individuo.

FIG. 1

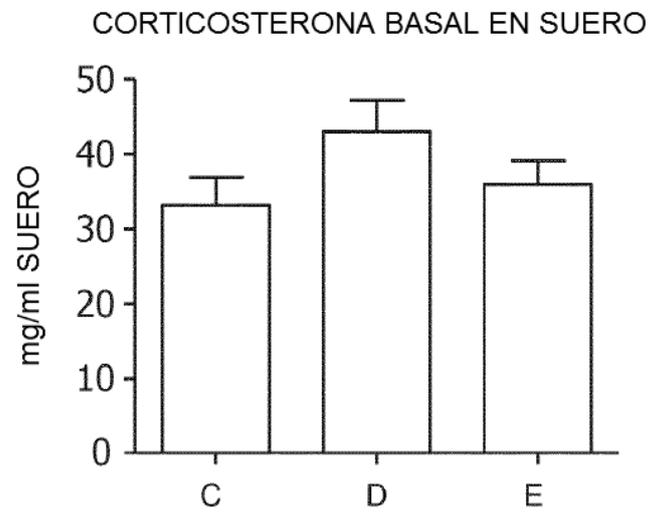


FIG. 2

