

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 527**

51 Int. Cl.:

A23P 10/00 (2006.01)

A23C 9/20 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A61K 35/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2007** **E 12188676 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2572593**

54 Título: **Composiciones de lípidos humanos y procedimientos de preparación y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

08.12.2006 US 869150 P

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

03.11.2016

73 Titular/es:

PROLACTA BIOSCIENCE, INC. (100.0%)

757 Baldwin Park Blvd.

City of Industry, CA 91746, US

72 Inventor/es:

MEDO, ELENA M. y

EAKER, SCOTT

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 588 527 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de lípidos humanos y procedimientos de preparación y utilización de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente descripción se refiere a composiciones que incluyen lípidos procedentes de la leche humana y a procedimientos para la preparación y utilización de dichas composiciones.

10 ANTECEDENTES

[0002] Se pueden administrar suplementos nutricionales a pacientes que lo necesiten, por ejemplo, por vía enteral o parenteralmente (por ejemplo, mediante un procedimiento denominado nutrición parenteral total). Ambas fórmulas enterales y parenterales generalmente incluyen carbohidratos, lípidos, proteínas, fibra, y/o vitaminas y minerales, dependiendo de las necesidades del paciente. Las fórmulas parenterales pueden incluir otros aditivos, tales como heparina, bloqueantes del H₂, etc. Las fuentes de lípidos utilizadas en las fórmulas parenterales generalmente son leche de vaca, soja, aceite de cártamo, aceite de oliva, y aceite de pescado.

RESUMEN

20

[0003] Esta descripción ofrece composiciones que incluyen lípidos procedentes de la leche humana, procedimientos para la obtención de dichas composiciones, y procedimientos de utilización de dichas composiciones para nutrir a pacientes, por ejemplo, pacientes humanos.

[0004] Se pueden administrar suplementos nutricionales a pacientes que lo necesiten, por ejemplo, por vía enteral o parenteralmente (por ejemplo, mediante un procedimiento denominado nutrición parenteral total). Ambas fórmulas enterales y parenterales generalmente incluyen carbohidratos, lípidos, proteínas, fibra, y/o vitaminas y minerales, dependiendo de las necesidades del paciente. Las fórmulas parenterales pueden incluir otros aditivos, tales como heparina, bloqueantes del H₂, etc. Las fuentes de lípidos utilizadas en las fórmulas parenterales generalmente son leche de vaca, soja, aceite de cártamo, aceite de oliva, y aceite de pescado. La presente descripción ofrece composiciones que incluyen lípidos procedentes de la leche humana y que se pueden utilizar para proporcionar suplementos nutricionales a pacientes humanos. Las composiciones pueden incluir ácidos grasos omega-3 y/u omega-6 (y sus precursores y derivados). Las composiciones se pueden suplementar, si se desea, con por ejemplo emulsionantes, conservantes y/u otros constituyentes nutricionales. Sin estar limitados por la teoría, se cree que la utilización de lípidos humanos puede reducir la incidencia de daño hepático que se puede producir en pacientes sometidos a NPT que incluye fuentes de lípidos no humanos. La utilización de lípidos humanos en composiciones enterales también puede ser más beneficiosa en comparación con la utilización de lípidos no humanos.

[0005] Los procedimientos ofrecidos en el presente documento se pueden llevar a cabo con grandes volúmenes de material de partida, por ejemplo, leche humana, o leche humana combinada. Los volúmenes pueden estar en el intervalo de 75 litros aproximadamente a 2000 litros/lote aproximadamente de material de partida.

[0006] En un aspecto, la invención es como se define en la reivindicación 1.

[0007] Las formas de realización incluyen una o más de las siguientes características.

[0008] En una forma de realización, la etapa obtenida incluye la obtención de entre 75 litros aproximadamente y 2000 litros aproximadamente de leche humana entera.

[0009] En otra forma de realización, el procesamiento de la parte de la nata en la etapa (c) incluye la precipitación de los componentes proteicos de la parte de nata y/o la separación de la proteína precipitada de la parte de nata. El procesamiento de la parte de nata incluye la purificación de la parte de nata, por ejemplo, la diafiltración de la parte de nata. El procesamiento puede incluir además una ultrafiltración. El procedimiento incluye adicionalmente, después de la etapa (c), la adición de uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un emulsionante, un conservante (por ejemplo, un antioxidante, por ejemplo, alfa-tocoferol, vitamina C, un carotenoide y un retinoide), un diluyente, y un modificador de la osmolalidad (por ejemplo, glicerina). El procedimiento incluye, después de la etapa (c), la adición de uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en: una vitamina, un mineral, y un carbohidrato.

[0010] En una forma de realización, el procedimiento también prevé la administración parenteral de la composición obtenida después de la etapa (d) a un sujeto, por ejemplo, a un sujeto humano, por ejemplo, a un bebé humano, por ejemplo, a un bebé prematuro. El sujeto puede presentar una enfermedad o trastorno nutricional. La administración es una administración por vía parenteral, por ejemplo, parte de la administración nutricional parenteral total.

[0011] La descripción también prevé el tratamiento de un sujeto que presente una enfermedad o trastorno nutricional. El procedimiento incluye la administración al sujeto de las composiciones ofrecidas en el presente

documento (por ejemplo, la composición que incluye la fracción de lípidos humanos procedente de la leche humana y un emulsionante), tratando así al sujeto. El sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un bebé, por ejemplo, un bebé prematuro.

5 **[0012]** Los términos bebés "prematuros", y de "bajo peso al nacer (BPN)" se utilizan indistintamente y se refieren a bebés nacidos antes de las 37 semanas de gestación y/o con un peso al nacer inferior a 2500 g.

[0013] Por "leche entera" se entiende la leche humana de la que no se ha eliminado nada de grasa.

10 **[0014]** Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente crítico" se refiere a los pacientes que padecen una disfunción total o parcial del tracto gastrointestinal debido a nacimiento prematuro, enfermedad o estrés por lesión tal como cirugía, cáncer, diabetes aguda, sida, desnutrición, traumatismo, colitis ulcerativa, enterocolitis necrotizante, o sepsis. El término "pacientes críticos", como se utiliza en el presente documento, también está previsto que incluya pacientes hipercatabólicos. Estos individuos en estado crítico a menudo son
15 hospitalizados y se les debe administrar la mayor parte o todas sus necesidades nutricionales diarias por vía enteral o parenteral con el fin de mantener la síntesis de proteínas y minimizar la probabilidad de desnutrición, para mantener el estado nutricional, o para mejorar el estado nutricional.

[0015] A menos que se defina otra cosa, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento
20 tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por la persona experta en la materia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0016] La Figura 1 es un diagrama de flujo de una forma de realización para la preparación de una composición
25 que incluye lípidos humanos para la NPT.

La Figura 2 es un diagrama de flujo de una forma de realización para la preparación de una composición que incluye lípidos humanos para la administración por vía enteral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 **[0017]** Esta descripción ofrece composiciones que incluyen lípidos procedentes de la leche humana, procedimientos para la obtención de dichas composiciones y procedimientos de utilización de dichas composiciones para nutrir a pacientes, por ejemplo, pacientes humanos.

35 **[0018]** Los pacientes humanos, por ejemplo, pacientes críticos, pacientes postquirúrgicos, pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno nutricional, y/o bebés prematuros, a menudo requieren de la administración de suplementos nutricionales. Los suplementos nutricionales se pueden administrar a pacientes por vía enteral o parenteral (por ejemplo, mediante un procedimiento denominado nutrición parenteral total o NPT).

40 **[0019]** La nutrición parenteral total (NPT) es una práctica de alimentación intravenosa, que evita la ingesta y digestión. La nutrición enteral es una práctica de alimentación mediante un tubo, por ejemplo, nasogástrico, transpilórico, y percutáneo. Ambas fórmulas enteral y parenteral generalmente incluyen carbohidratos, lípidos, proteínas, fibra, y/o vitaminas y minerales, dependiendo de las necesidades del paciente.

45 **[0020]** Como se ha mencionado anteriormente, los lípidos son un componente importante tanto de la nutrición enteral como de la nutrición parenteral total. La presente descripción proporciona procedimientos para la obtención de composiciones que incluyen lípidos humanos y que se pueden utilizar tanto en la nutrición enteral como parenteral, por ejemplo, en la nutrición enteral y parenteral de bebés prematuros. Las composiciones pueden incluir ácidos grasos omega-3 y/u omega-6 (y sus precursores y derivados). Las composiciones se pueden suplementar
50 con otros constituyentes, por ejemplo, emulsionantes, conservantes, diluyentes, modificadores de la osmolalidad, y/u otros componentes nutricionales (por ejemplo, vitaminas, minerales, y/o carbohidratos). Sin estar limitados por la teoría, se cree que la utilización de lípidos humanos puede reducir la incidencia de daño hepático que se puede producir en pacientes sometidos a NPT que incluye fuentes de lípidos no humanas. La utilización de lípidos humanos en composiciones enterales también puede ser más beneficiosa en comparación con la utilización de
55 lípidos no humanos.

[0021] Los procedimientos ofrecidos en el presente documento se pueden llevar a cabo con grandes volúmenes de material de partida, por ejemplo, leche humana, o leche humana combinada. Los volúmenes pueden estar en el intervalo de 75 litros aproximadamente a 2000 litros/lote aproximadamente de material de partida.

60 Nutrición enteral y parenteral

[0022] La nutrición parenteral total (NPT) es una práctica de alimentación intravenosa, que evita la ingesta y digestión. La nutrición enteral es una práctica de alimentación mediante un tubo, por ejemplo, nasogástrico,
65 transpilórico, y percutáneo. Cada tipo presenta beneficios e inconvenientes conocidos, y los expertos en la materia pueden seleccionar una forma sobre otra, dependiendo de las necesidades individuales del paciente. Ambas

fórmulas enteral y parenteral generalmente incluyen carbohidratos, lípidos, proteínas, fibra, y/o vitaminas y minerales, dependiendo de las necesidades del paciente. Las fórmulas parenterales pueden incluir otros aditivos, tales como heparina, bloqueantes del H2, etc.

5 **[0023]** Los sujetos que necesitan suplementos nutricionales incluyen, por ejemplo, bebés prematuros, pacientes postquirúrgicos, pacientes con enfermedades o trastornos nutricionales, y pacientes críticos. Por ejemplo, los bebés prematuros pueden presentar una capacidad limitada del estómago, órganos deformados, y/o un metabolismo inmaduro. Los pacientes postquirúrgicos pueden no tener la capacidad de alimentarse por sí mismos. Los pacientes críticos pueden requerir suplementos nutricionales por una serie de razones. Los pacientes críticos pueden incluir
10 aquellos con quemaduras, traumatismos, y estados catabólicos graves.

[0024] Un grupo de pacientes que necesitan suplementos nutricionales incluyen aquellos con desnutrición. Por ejemplo, la desnutrición proteico-calórica es una complicación habitual en pacientes con enfermedad hepática crónica alcohólica (Mendenhall y col., Am. J Med 76:211-222, 1984; Mendenhall y col., Am. J. Clin. Nutr. 43:213-218,
15 1986) y enfermedad hepática crónica no alcohólica (O'Keefe y col. Lancet 2:615-617, 1980; Morgan y col. Gut 1976; 17:113-118). Los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal complicada por hipertensión portal en particular es probable que se encuentren desnutridos y, cuando se hospitalizan, habitualmente necesitan de una terapia nutricional activa. A pesar de que los efectos de la desnutrición en enfermedades hepáticas crónicas sobre la nutrición de los ácidos grasos no se ha estudiado exhaustivamente, se cree que, debido a un incremento en el
20 metabolismo basal, una malabsorción de las grasas y un catabolismo graso anómalo, estos pacientes pueden presentar anomalías significativas en el metabolismo de los ácidos grasos (Cabre y col., Am. J. Gastroent. 83:712-717, 1988; Palombo y col., Gastroent. 93: 1170-1177, 1987). Sin estar limitados por la teoría, un mecanismo potencial de dicha perturbación sería una ingesta inadecuada de ácidos grasos esenciales como parte de la desnutrición proteico-calórica global.

25 **[0025]** Un paciente al que se le administre una disolución NPT que sólo contiene sacáridos, electrolitos y aminoácidos durante un periodo prolongado generalmente presenta los síntomas de una deficiencia en ácidos grasos esenciales, tales como efloroscencias, erupción eczematode, lenta cicatrización de heridas, trombocitopenia, hinchazón grasa, anemia y similares. Las deficiencias se desarrollan en entre cuatro y seis semanas
30 aproximadamente desde el inicio de la NPT, especialmente cuando la fuente de energía consiste sólo en sacáridos. Dicha deficiencia en ácidos grasos esenciales (que es rara en humanos que se nutren de forma rutinaria) se puede evitar con la administración de una emulsión grasa rica en ácidos grasos esenciales simultáneamente durante la terapia de NPT.

35 **[0026]** En la NPT y en tratamientos nutricionales por vía enteral se utilizan emulsiones lipídicas u otras preparaciones que contengan, por ejemplo, ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de víctimas de traumatismos graves y sujetos con coagulación intravascular diseminada.

Lípidos derivados de leche humana

40 **[0027]** Como se ha indicado anteriormente, las fuentes de lípidos utilizadas en la NPT generalmente incluyen leche de vaca, soja, aceite de oliva, y aceite de pescado. Esta descripción proporciona procedimientos para la obtención y utilización de lípidos procedentes de leche humana. Las composiciones ofrecidas en el presente documento contienen lípidos humanos, que pueden incluir ácidos grasos tanto omega-3 como omega-6. Sin estar limitado por la
45 teoría, se cree que la utilización de lípidos humanos en la NPT puede reducir la incidencia de daño hepático que se puede producir en pacientes sometidos a NPT que incluye fuentes de lípidos no humanas. De forma similar, la utilización de lípidos humanos puede ser beneficiosa en la nutrición por vía enteral.

[0028] La leche humana comprende aproximadamente 100.000 entidades moleculares diferentes - proteínas,
50 lípidos, carbohidratos, vitaminas, y oligoelementos. La leche humana contiene aproximadamente entre el 3% y el 5% de los lípidos totales que existen en forma de glóbulos emulsionados recubiertos con una membrana procedente de una célula secretora (Jensen y col., J. Dairy Sci. 73:223-240, 1990). Los lípidos presentes en la leche humana incluyen: triacilglicerol (98% aproximadamente), fosfolípidos (0,5-1% aproximadamente), y esteroides (del 0,2 al 0,5% aproximadamente, por ejemplo, colesterol) (Jensen y col., supra). Los triacilgliceroides sirven, por ejemplo, como
55 moléculas de almacenamiento de los ácidos grasos.

[0029] Diferentes ácidos grasos en los lípidos tienen diferentes propiedades fisiológicas, bioquímicas y, en algunos casos, farmacológicas. Los ácidos grasos se clasifican, por ejemplo, según la longitud de su cadena. Los ácidos grasos de cadena larga contienen 16 átomos de carbono o superior y se pueden caracterizar adicionalmente por el
60 número de dobles enlaces contenidos en su estructura (en subgrupos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados). Los dos ácidos grasos esenciales en la nutrición humana son el ácido oleico y el ácido alfa-linolénico, a partir de los cuales se forman ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de las series omega-6 y omega-3, respectivamente. Ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Ejemplos de ácidos grasos omega-6 incluyen el ácido gamma-linoleico (GLA), el ácido
65 dihomogamma-linoleico (DGLA) y el ácido araquidónico (AA). El cuerpo no puede convertir los ácidos grasos omega-3 en ácidos grasos omega-6, o viceversa.

[0030] Los lípidos en la leche humana representan la fuente principal de energía para el lactante de pecho y proporcionan nutrientes esenciales, tales como vitaminas solubles en grasas y PUFA. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) son los componentes estructurales claves de las membranas celulares y se depositan en el cerebro en crecimiento y la retina durante el desarrollo perinatal. La adición de LC-PUFA preformados a los lípidos de la leche humana se ha demostrado que está relacionada con una mejora de la agudeza visual y el desarrollo de las funciones cognitivas durante el primer año de vida de los bebés receptores.

[0031] El contenido en ácidos grasos de la leche humana puede variar, dependiendo de la dieta de la madre. Por ejemplo, el ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso omega-3 de 20 carbonos. Si la madre consume habitualmente pescado con un alto contenido en DHA, su leche generalmente contendrá niveles superiores de DHA que la leche de una madre con un menor acceso al pescado. En consecuencia, la leche humana puede requerir de la suplementación con DHA para asegurar cantidades suficientes de DHA. La suplementación con DHA normalmente viene acompañada por suplementación con ácido araquidónico. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5.492.938, describe un procedimiento para la obtención de DHA a partir de dinoflagelados, y su utilización en composiciones farmacéuticas y suplementos dietéticos.

[0032] Los procedimientos descritos en el presente documento incluyen la generación de composiciones con cantidades específicas de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 beneficiosos y deseados.

Donantes de leche humana

[0033] El material de partida de los procedimientos ofrecidos en el presente documento es la leche humana. La leche humana se recoge de donantes mediante procedimientos sistemáticos, descritos por ejemplo, en la solicitud de EE.UU. N° de Serie 11/947.580 presentada el 29 de noviembre de 2007, y en la Solicitud de patente de EE.UU. N° 11/526.127 (documento US 2007/0098863). Los procedimientos presentados en este documento se pueden llevar a cabo con grandes volúmenes de leche humana, por ejemplo, leche humana combinada. Los volúmenes pueden estar en el intervalo de 75 litros aproximadamente a 2000 litros/lote aproximadamente de material de partida. Una vez recogida la leche, se puede congelar, combinar, y procesar para obtener una composición de lípidos humanos.

Procedimientos para la obtención de composiciones de lípidos humanos para la NPT

[0034] Los procedimientos anteriores para la obtención de composiciones de lípidos humanos han sido descritos en la patente EE.UU. N° 4762822. Los procedimientos descritos en el presente documento generan composiciones de lípidos humanos adecuadas, por ejemplo, para la administración de la NPT. Los procedimientos utilizarán algunos componentes generados en los procedimientos para obtener el enriquecimiento de la leche humana (HMFs) descritos en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580 presentada el 29 de noviembre de 2007, como se explica más adelante.

[0035] Haciendo referencia a la Figura 1, etapa 1, la leche humana se obtiene a partir de donantes, como se ha descrito anteriormente. Si está congelada, la leche se puede descongelar, combinar, calentar a 25°C aproximadamente, y seleccionar genéticamente para todos los contaminantes, por ejemplo, contaminantes víricos, como se describe en el documento USSN 11/947.580. A continuación la leche se somete a filtración, por ejemplo, a través de un filtro de 200 µm, y a tratamiento térmico (a 63°C aproximadamente o superior durante 30 minutos aproximadamente o superior). La leche se transfiere a un separador, por ejemplo una centrífuga, para separar la nata de la leche desnatada (etapa 2). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión A de lípidos humanos en bruto. La leche desnatada se puede transferir a un segundo tanque de procesamiento, por ejemplo, hasta la etapa de filtración.

[0036] En una etapa opcional 3, el componente de la nata se puede separar una vez más (por ejemplo, mediante centrifugación) para retirar partes desnatadas adicionales. Este proceso intermedio se conoce como Pasta de lípidos humanos en bruto.

[0037] En una etapa opcional 4, la Pasta de lípidos humanos en bruto se puede volver a suspender en permeado en exceso procedente del proceso de fabricación de HMF en el documento USSN 11/947.580. Este proceso intermedio que se conoce como Suspensión A1 de lípidos humanos en bruto. En el proceso de HMF, tras la separación de la nata y la leche desnatada, esta última se somete a una filtración adicional, por ejemplo, ultrafiltración. La ultrafiltración es un tipo de filtración de membrana, en la que la presión hidrostática fuerza a un líquido contra una membrana semipermeable; los sólidos y los solutos de elevado peso molecular son retenidos, mientras que el agua y los solutos de bajo peso molecular pasan a través de la membrana. Aquí, este proceso concentra los nutrientes en la leche desnatada al eliminar el agua mediante filtración. El agua obtenida durante la concentración se conoce como permeado. Este permeado se puede utilizar en la etapa opcional 4 de los presentes procedimientos.

[0038] En la etapa 5, cualquier componente proteico restante no unido a los lípidos se puede precipitar en

disolución manipulando diversos parámetros (por ejemplo, la temperatura, la fuerza iónica, y el disolvente, por ejemplo, concentración de etanol o polietilenglicol (PEG)). Dichas técnicas de precipitación son conocidas por los expertos en la materia. Las proteínas precipitadas se pueden utilizar en diversos suplementos nutricionales.

5 **[0039]** En la etapa 6, las proteínas precipitadas se pueden separar de la suspensión de lípidos (por ejemplo, mediante centrifugación). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión B de lípidos humanos.

[0040] En una etapa opcional 7, las sales solubles e insolubles, otros iones, y entidades moleculares pequeñas se pueden eliminar de la suspensión lipídica mediante un proceso de purificación (por ejemplo, diafiltración). La diafiltración es un proceso en el que se utilizan membranas de ultrafiltración para eliminar o reducir la concentración de sales o disolventes, o para sustituir las sales tamponantes en disoluciones que contienen moléculas grandes, tales como lípidos. Este proceso intermedio se conoce como Diafiltrado A. En la etapa opcional 8, el diafiltrado se puede deshidratar (por ejemplo, mediante ultrafiltración). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión de lípidos humanos purificados.

15 **[0041]** En una etapa opcional 9, se puede(n) añadir constituyente(s) adicional(es) a la composición resultante. Los constituyentes pueden incluir: un emulsionante, un conservante, un diluyente, un modificador de la osmolalidad, y un componente nutricional (por ejemplo, minerales, vitaminas, y carbohidratos). Ejemplos de dichos constituyentes se describen a continuación.

20 **[0042]** En la etapa 10, la Suspensión de lípidos humanos purificados se someterá a pasteurización dando un producto final. Los procedimientos de pasteurización son conocidos en la materia. Por ejemplo, la suspensión se puede pasteurizar a un mínimo de 66°C aproximadamente manteniendo el espacio de aire a 69°C aproximadamente durante un mínimo de 30 minutos aproximadamente. En una forma de realización, la pasteurización puede ser una pasteurización corta (menos de 10 minutos aproximadamente) y a temperatura ultra elevada.

[0043] El orden y/o combinación específicos de estas etapas se puede ajustar, si así se desea.

Procedimientos para la obtención de composiciones de lípidos humanos para la administración por vía enteral

30 **[0044]** Los procedimientos descritos en el presente documento generan composiciones de lípidos humanos adecuadas, por ejemplo, para la administración por vía enteral. Los procedimientos utilizarán algunos componentes generados en los procedimientos para obtener el enriquecimiento de la leche humana (HMFs) descritos en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580 presentada el 29 de noviembre de 2007, como se explica más adelante.

35 **[0045]** Haciendo referencia a la Figura 2, etapa 1, la leche humana se obtiene de donantes, como se ha descrito anteriormente. Si está congelada, la leche se puede descongelar, combinar, calentar a 25°C aproximadamente, y seleccionará genéticamente para todos los contaminantes, por ejemplo, contaminantes víricos, como se describe en el documento USSN 11/947.580. A continuación la leche se somete a filtración, por ejemplo, a través de un filtro de 40 200 µm, y a tratamiento térmico (por ejemplo, a 63°C aproximadamente o superior durante 30 minutos aproximadamente o superior). La leche se transfiere a un separador, por ejemplo, una centrífuga, para separar la nata de la leche desnatada (etapa 2). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión de lípidos humanos en bruto. La leche desnatada se puede transferir a un segundo tanque de procesamiento, por ejemplo, hasta la etapa de filtración.

45 **[0046]** En una etapa opcional 3, el componente de la nata se puede separar una vez más (por ejemplo, mediante centrifugación) para retirar partes desnatadas adicionales. Este proceso intermedio se conoce como Pasta de lípidos humanos en bruto.

50 **[0047]** En una etapa opcional 4, la Suspensión de lípidos humanos en bruto o la Pasta de lípidos humanos en bruto se pueden volver a suspender en permeado en exceso procedente del proceso de fabricación de HMF (del documento USSN 11/947.580) para conseguir una densidad específica de los lípidos. Este proceso intermedio se conoce como Suspensión de lípidos humanos estandarizada. En el proceso de HMF, tras la separación de la nata y la leche desnatada, esta última se somete a una filtración adicional, por ejemplo, ultrafiltración. Este proceso 55 concentra los nutrientes en la leche desnatada al eliminar el agua mediante filtración. El agua obtenida durante la concentración se conoce como permeado. Este permeado se puede utilizar en la etapa opcional 4 de los presentes procedimientos.

[0048] En una etapa opcional 5, se puede(n) añadir constituyente(s) adicional(es) a la composición resultante. Los constituyentes pueden incluir: un emulsionante, un conservante, un diluyente, un modificador de la osmolalidad, y un componente nutricional (por ejemplo, minerales, vitaminas, y carbohidratos). Ejemplos de dichos constituyentes se describen a continuación.

[0049] En una etapa opcional 6, la Suspensión de lípidos humanos estandarizada se homogeniza, utilizando cualquier procedimiento conocido por la persona experta en la materia. La homogenización elimina los fosfolípidos de las membranas. La etapa de homogenización se puede llevar a cabo antes de la etapa 6 del proceso.

[0050] En una etapa opcional 7, la suspensión de lípidos humanos estandarizada (homogeneizada o no homogeneizada) se puede pasteurizar antes de introducirla en un contenedor adecuado (por ejemplo, una botella o una jeringuilla oral). Los procedimientos de pasteurización son conocidos en la materia, por ejemplo, la Suspensión se puede pasteurizar a un mínimo de 66°C aproximadamente manteniendo el espacio de aire a 69°C aproximadamente durante un mínimo de 30 minutos aproximadamente. En una forma de realización, la pasteurización puede ser una pasteurización corta (menos de 10 minutos aproximadamente) y a temperatura ultra elevada.

10 **[0051]** El orden y/o combinación específicos de estas etapas se puede ajustar, si así se desea.

Composiciones de lípidos humanos para la NPT y administración por vía enteral

15 **[0052]** La presente descripción ofrece composiciones de lípidos humanos útiles, por ejemplo, en la NPT y en la administración por vía enteral. Las composiciones se pueden obtener mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

20 **[0053]** En una forma de realización, la composición incluye una fracción de lípidos humanos. La fracción lipídica puede estar pasteurizada y/o puede incluir ácidos grasos poliinsaturados, por ejemplo, ácidos grasos omega-3 y omega-6 (o sus precursores o derivados). La composición se puede administrar por vía parenteral o por vía enteral. La fracción lipídica de la composición administrada puede proporcionar una fuente de energía al sujeto.

25 **[0054]** En otra forma de realización, la composición puede incluir un lípido humano y un emulsionante. Los emulsionantes pueden incluir, por ejemplo, fosfolípidos de yema de huevo, fosfolípidos de yema de huevo hidrogenados, fosfolípidos de soja, fosfolípidos de soja hidrogenados o tensioactivos no iónicos. Los emulsionantes también pueden ser, por ejemplo, una lecitina de yema de huevo purificada, una lecitina de soja purificada y sus derivados hidrogenados, tensioactivos no iónicos, tales como Polisorbato 80 y HCO-60. También se pueden utilizar en combinación uno o varios emulsionantes en las presentes composiciones enterales y parenterales.

30 **[0055]** En una forma de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir: el 1-20% aproximadamente (p/v de la composición de emulsión total) de un emulsionante; el 0,5-50% aproximadamente (p/v) de aceite, por ejemplo, el 5-30% (p/v); el 0,1-80% aproximadamente (p/v) de fosfolípidos, por ejemplo, el 0,1-20% (p/v), y el 0,5-5% aproximadamente de ácidos grasos omega-3, o sus derivados.

35 **[0056]** Las composiciones también pueden incluir un modificador de la osmolalidad, por ejemplo, un alcohol polihídrico, para regular la viscosidad de las composiciones. Los alcoholes polihídricos pueden incluir, por ejemplo, glicerol y un alcohol polihídrico de un azúcar (por ejemplo, xilitol, sorbitol y manitol). Otros modificadores de la osmolalidad pueden incluir glicerina, alanina, agua estéril y otros modificadores conocidos en la materia. En las presentes composiciones se pueden utilizar en combinación uno o varios modificadores de la osmolalidad.

40 **[0057]** Opcionalmente, las composiciones enterales y parenterales descritas en el presente documento pueden incluir otros componentes, por ejemplo, monoglicéridos de ácidos grasos, diluyentes (por ejemplo, azúcares, almidones, lactosa, sacarosa), conservantes (por ejemplo, antioxidantes y anti-microbianos), componentes para ajustar la estabilidad (por ejemplo, aminoácidos), carbohidratos (por ejemplo, fructosa y glucosa), vitaminas, y
45 minerales.

[0058] Los antioxidantes se pueden añadir a las composiciones para, por ejemplo, proteger los ácidos grasos insaturados omega-3 y omega-6 (y sus precursores y derivados) de la oxidación. Dichos antioxidantes pueden incluir alfa-tocoferol (vitamina E), vitamina C, carotenoides o retinoides. También se pueden utilizar otros antioxidantes que protejan a los ácidos grasos insaturados omega-3 de la oxidación después de la administración e incorporación a las membranas biológicas.

[0059] Las composiciones de emulsión ofrecidas en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los lípidos se pueden mezclar con la fase acuosa, los
55 fosfolípidos (y opcionalmente otros emulsionantes), y agentes auxiliares en un dispositivo de mezcla adecuado. La mezcla se homogeneiza entonces a un tamaño de partícula deseado.

[0060] Las composiciones también pueden contener estabilizantes, tales como A-carragenano. El A-carragenano incrementa la viscosidad de la fórmula sin formar una estructura de gel, retardando así la precipitación de las sales insolubles de calcio y fósforo, en caso de que estén incluidas en la fórmula. También se puede utilizar goma de
60 xantano u otros estabilizantes habituales.

[0061] Además se pueden añadir agentes aromatizantes a la emulsión para hacerla más agradable para utilización enteral. Los agentes aromatizantes pueden estar en forma de extractos aromatizados, aceites volátiles, sabor a chocolate, sabor a mantequilla de cacahuete, trozos de galleta, vainilla o cualquier agente aromatizante disponible
65 en el mercado.

Utilización de las composiciones

[0062] Las composiciones que aparecen en el presente documento se pueden administrar a sujetos, por ejemplo, 5 pacientes humanos, que necesiten de suplementos nutricionales, por ejemplo, pacientes críticos, pacientes postquirúrgicos, pacientes que padecen una enfermedad o trastorno nutricional, y/o bebés prematuros.

[0063] Las formas de realización se deben considerar ilustrativas y no restrictivas en todos los aspectos.

10 **Ejemplo 1. Obtención de la composición de lípidos humanos para NPT**

[0064] El siguiente procedimiento se puede utilizar para obtener una composición de lípidos humanos para la 15 administración de NPT. Este procedimiento utiliza algunos componentes generados en los procedimientos para obtener el enriquecimiento de la leche humana (HMFs) descritos en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580 presentada el 29 de noviembre de 2007, como se explica a continuación.

1. La leche entera se descongelará (en caso de estar congelada), se combinará, y se seleccionará genéticamente para todos los contaminantes, por ejemplo, contaminantes víricos, como se describe en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580.
- 20 2. La leche entera se calentará a 25°C aproximadamente y se separará en sus componentes, leche desnatada y nata (por ejemplo, mediante centrifugación). Por ejemplo, la separación se producirá como se describe para la preparación de HMF en el documento USSN 11/947.580. La leche entera se puede calentar a 25°C, se filtra (por ejemplo, a través de un filtro de 200 µm), se trata térmicamente a 63°C aproximadamente o superior durante 30 minutos aproximadamente, y se transfiere a un separador, por ejemplo, una centrífuga. Después de la separación en 25 nata y parte desnatada, el proceso intermedio de la nata se conoce como Suspensión A de lípidos humanos en bruto.
3. Opcionalmente, el componente de la nata se separará una vez más (por ejemplo, mediante centrifugación) para retirar partes desnatadas adicionales. Este proceso intermedio se conoce como Pasta de lípidos humanos en bruto.
4. Opcionalmente, la Pasta de lípidos humanos en bruto se volverá a suspender en permeado en exceso procedente del proceso de preparación de HMF del documento USSN 11/947.580. En el proceso de preparación de HMF, la 30 parte desnatada separada de la nata se somete a una concentración adicional, por ejemplo, mediante ultrafiltración, para eliminar el agua por filtración. El agua eliminada por filtración se conoce como permeado. Este permeado se puede utilizar en el procedimiento descrito en el presente documento. Este proceso intermedio se conoce como Suspensión A1 de lípidos humanos en bruto.
- 35 5. Cualquier componente proteico restante no unido a los lípidos se precipitará en disolución manipulando diversos parámetros (por ejemplo, la temperatura, la fuerza iónica, y el disolvente, por ejemplo, concentración de etanol o PEG). Estas técnicas de precipitación son conocidas por los expertos en la materia.
6. Las proteínas precipitadas se separarán de la suspensión lipídica (por ejemplo, mediante centrifugación). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión B de lípidos humanos.
- 40 7. Opcionalmente, las sales solubles e insolubles, otros iones y pequeñas entidades moleculares se eliminarán de la suspensión lipídica mediante un proceso de purificación (por ejemplo, diafiltración). Este proceso intermedio se conoce como Diafiltrado A.
8. El diafiltrado se deshidratará (por ejemplo, mediante ultrafiltración). Este proceso intermedio se conoce como Suspensión de lípidos humanos purificada. Si se desea, se pueden añadir emulsionantes y/o conservantes.
- 45 9. La Suspensión de lípidos humanos purificada se someterá a pasteurización, obteniéndose un producto final.

Ejemplo 2. Obtención de la composición de lípidos humanos para nutrición por vía enteral

[0065] El siguiente procedimiento se utilizará para obtener una composición de lípidos humanos para su 50 administración por vía enteral. Este procedimiento utilizará algunos componentes generados en los procedimientos para obtener el enriquecimiento de la leche humana (HMFs) descritos en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580 presentada el 29 de noviembre de 2007, como se explica a continuación.

1. La leche entera se descongelará (en caso de estar congelada), se combinará, y se seleccionará genéticamente 55 para todos los contaminantes, por ejemplo, contaminantes víricos, como se describe en la Solicitud de EE.UU. N° de serie 11/947.580.
2. La leche entera se calentará a 25°C aproximadamente y se separará en sus componentes, leche desnatada y nata (por ejemplo, mediante centrifugación). Por ejemplo, la separación se producirá como se describe para la preparación de HMF en el documento USSN 11/947.580. La leche entera se puede calentar a 25°C, se filtra (por 60 ejemplo, a través de un filtro de 200 µm), se trata térmicamente a 63°C aproximadamente o superior durante 30 minutos aproximadamente, y se transfiere a un separador, por ejemplo, una centrífuga. Después de la separación en nata y parte desnatada, el proceso intermedio de la nata se conoce como Suspensión de lípidos humanos en bruto.
3. Opcionalmente, el componente de la nata se puede separar una vez más (por ejemplo, mediante centrifugación) para retirar partes desnatadas adicionales. Este proceso intermedio se conoce como Pasta de lípidos humanos en 65 bruto.
4. Opcionalmente, la Suspensión de lípidos humanos en bruto o la Pasta de lípidos humanos en bruto se pueden

- volver a suspender en permeado en exceso procedente del proceso de preparación de HMF (del documento USSN 11/947.580) para conseguir una densidad específica de los lípidos. En el proceso de preparación de HMF, la parte desnatada separada de la nata se somete a una concentración adicional, por ejemplo, mediante ultrafiltración, para eliminar el agua por filtración. El agua eliminada por filtración se conoce como permeado. Este permeado se puede
- 5 utilizar en el procedimiento descrito en el presente documento. Este proceso intermedio se conoce como Suspensión de lípidos humanos estandarizada.
5. Opcionalmente, la Suspensión de lípidos humanos estandarizada se homogeneizará.
6. Opcionalmente, la suspensión estandarizada se someterá a pasteurización antes de introducirla en un recipiente adecuado (por ejemplo, una botella o una jeringuilla oral).

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una composición que incluye un lípido humano, comprendiendo el procedimiento:
- 5 (a) la obtención de leche humana entera;
(b) la separación de la leche en una parte de nata y una parte desnatada;
(c) el procesamiento de la parte de nata obtenida en la parte (b), en el que el procesamiento de la parte de nata comprende purificar la parte de nata;
(d) la pasteurización de la parte de nata procesada, obteniendo de este modo una composición que comprende un
10 lípido humano, y
(e) la preparación de la composición obtenida en la etapa (d) como una fórmula para la administración parenteral a un sujeto humano.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además:
- 15 filtrar el agua de la parte desnatada después de la etapa (b) y
suspender la parte de nata obtenida en la etapa (b) con el agua obtenida de la filtración de la parte desnatada.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el procesamiento de la parte de nata incluye la purificación de la parte de nata con diafiltración.
- 20
4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una ultrafiltración.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la adición de uno o más constituyentes a la composición obtenida en la etapa (c) seleccionados del grupo que consiste en: un
25 emulsionante, un conservante, un diluyente, y un modificador de la osmolalidad.
6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el conservante es un antioxidante.
7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en alfa-
30 tocoferol, vitamina C, un carotenoide y un retinoide.
8. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el modificador de la osmolalidad comprende glicerina.
9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la adición de uno o
35 más constituyentes a la composición obtenida en la etapa (c) seleccionados del grupo que consiste en: una vitamina, un mineral, y un carbohidrato.
10. Utilización de una composición que comprende un lípido humano en una parte de nata pasteurizada de leche humana entera en la fabricación de un medicamento para la administración parenteral a un sujeto humano.
- 40
11. Utilización, según la reivindicación 10, en la que la fabricación comprende un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. Composición parenteral que comprende un lípido humano en una parte de nata pasteurizada de leche humana entera para utilizar en un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano, comprendiendo el procedimiento la
45 administración parenteral de la composición al sujeto.
13. Procedimiento, utilización o composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el sujeto es un bebé prematuro.
- 50
14. Procedimiento, utilización o composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el sujeto presenta una enfermedad o trastorno nutricional

55

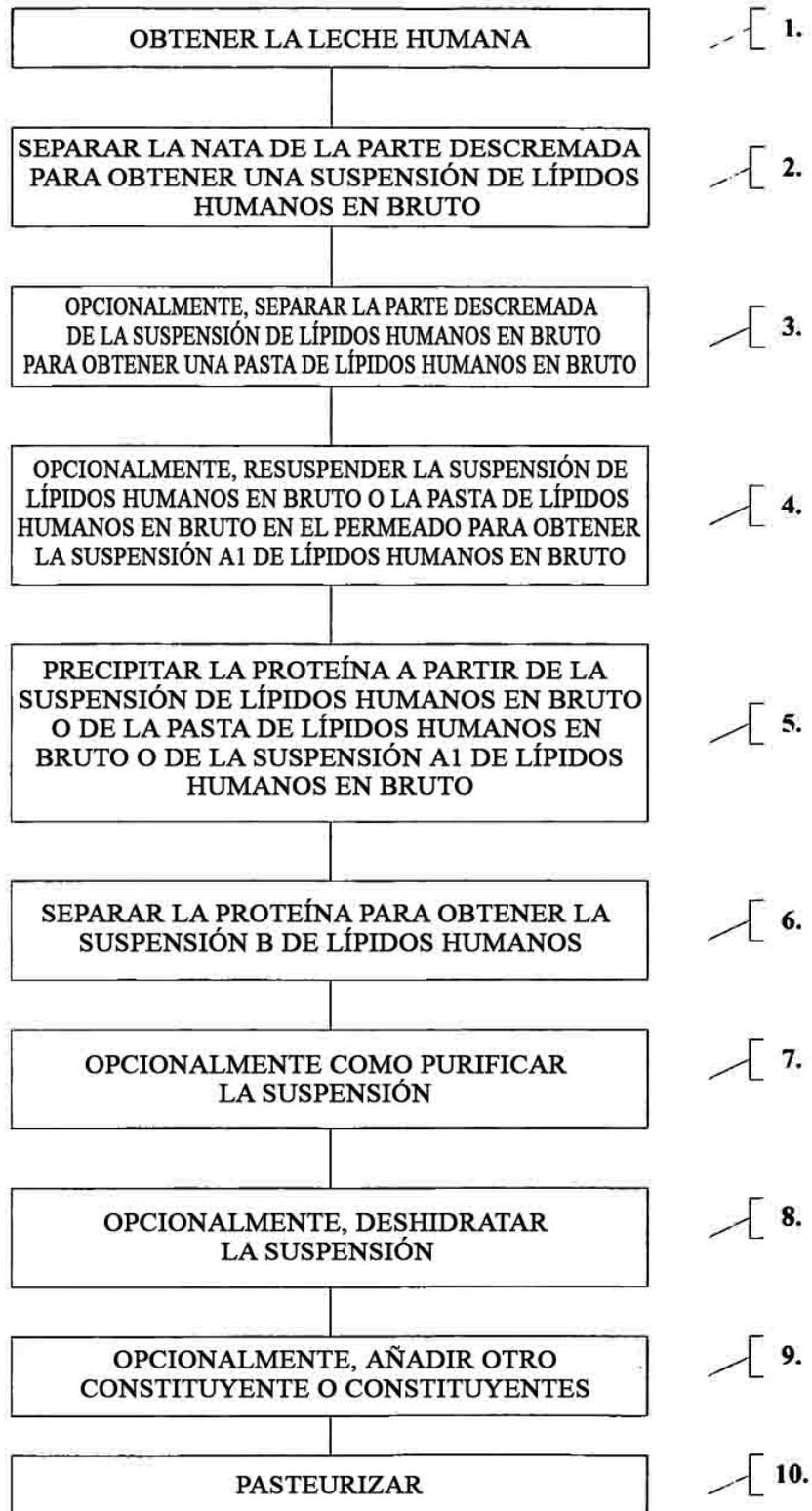


FIG. 1

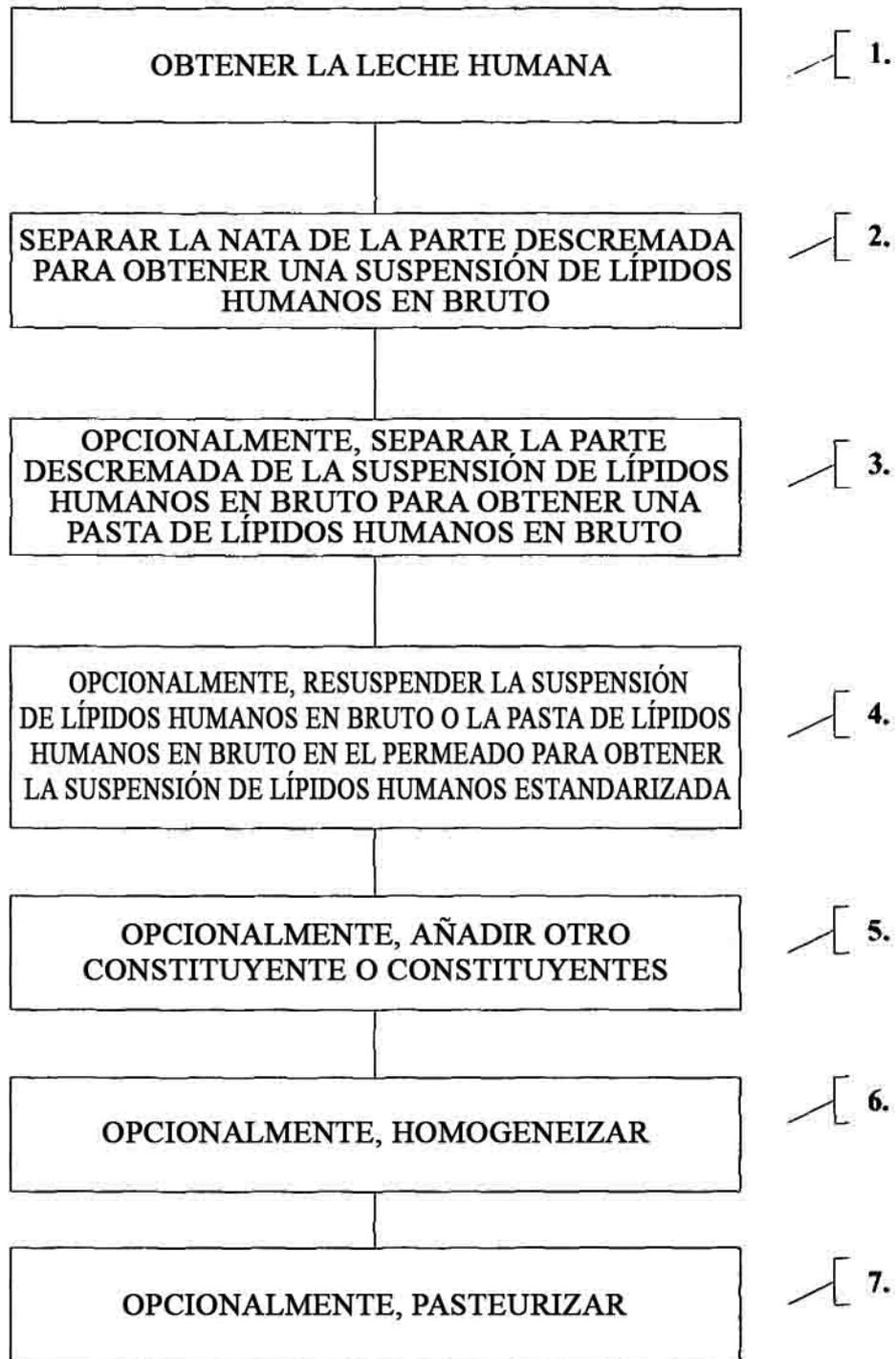


FIG. 2