

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 393**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011** **PCT/US2011/067027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012** **WO12092158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11811267 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2658548**

54 Título: **Oligosacáridos de leche humana para modular inflamación**

30 Prioridad:

31.12.2010 US 201061428860 P

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

10.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUCK, RACHAEL;
DUSKA-MCEWEN, GERALYN, O. y
SCHALLER, JOSEPH, P.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 667 393 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

Oligosacáridos de leche humana para modular inflamación

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. Nº 61/428.860 presentada el 31 de diciembre de 2010, cuya descripción se incorpora por referencia en su totalidad.

10 CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción se refiere a oligosacáridos de leche humana (OLH) para modular inflamación en un lactante, niño pequeño o niño. Más en particular, la presente descripción se refiere a fortificantes de leche humana, leches maternizadas para lactantes prematuros y a término y leches maternizadas pediátrica que comprenden OLH que pueden reducir inflamación y, en consecuencia, evitar y/o tratar enfermedades y afecciones inflamatorias.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

La respuesta inflamatoria es un intento del organismo de restaurar y mantener la homeostasis después de la invasión de un agente infeccioso, ataque de antígenos, o daño físico, químico o traumático. Si bien la respuesta inflamatoria, como regla general, es considerada una respuesta saludable a lesiones, el sistema inmunológico puede producir una respuesta fisiológica no deseada si no se regula adecuadamente. En particular, la oxidación no regulada y la inflamación asociada son las principales causas de daño tisular y enfermedades importantes desde un punto de vista clínico en lactantes prematuros y a término. Esto se debe mayormente a la inmadurez en el funcionamiento del sistema inmunológico natural de los lactantes, y en especial de los lactantes prematuros.

La lactancia materna ha sido asociada al desarrollo mejorado y al crecimiento y maduración equilibrados de los sistemas respiratorio, gastrointestinal e inmunológico del lactante, brindándole al lactante protección contra infecciones y enfermedades inflamatorias. Al parecer, la leche materna contiene antioxidantes endógenos, tales como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, u otros antioxidantes no enzimáticos tales como glutatión, lactoferrina y polifenoles, además de antioxidantes exógenos, tales como vitaminas A, C, E y selenio. Asimismo, la leche materna incluye OLH que no solo actúan como análogos de receptores de patógenos, sino que activan factores inmunológicos mediante células epiteliales intestinales del lactante y/o poblaciones de inmunocitos asociadas. La función de estos componentes de la leche materna, que actúan como antioxidantes y como moduladores inmunológicos, incluye no solo la protección de los lípidos de la leche materna por peroxidación, sino que también puede contribuir en la regulación de respuestas inflamatorias a infecciones u otras lesiones.

No todos los lactantes se alimentan con leche materna humana. Además, actualmente no existen vacunas para prevenir enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, sería beneficioso desarrollar procedimientos preventivos o terapéuticos seguros y eficaces, en especial para lactantes. La patente europea EP 2 060 257 se refiere a una composición apropiada para utilizar en la prevención de infecciones secundarias posteriores a una infección viral caracterizada por la actividad de la neuraminidasa que comprende un oligosacárido sialilado y N-acetil-lactosamina y/o un oligosacárido que contiene N-acetil-lactosamina. La patente de Estados Unidos US 2003/0060445 describe una composición nutricional que comprende oligofructosa y sialilactosa. La publicación internacional WO 2012/076323 describe una composición que comprende al menos una N-acetil-lactosamina, al menos un oligosacárido sialilado y al menos un oligosacárido fucosilado, para uso en la prevención de infecciones respiratorias agudas (IRA) y/o el alivio de síntomas de dichas infecciones IRA.

En consecuencia, sería deseable proporcionar composiciones nutricionales, y leches maternizadas sintéticas en particular, que puedan producir beneficios nutricionales que incluyan crecimiento y desarrollo mejorados del sistema inmunológico. También sería beneficioso que la composición nutricional pudiera modular la inflamación y mejorar la inmunidad contra infecciones microbianas, incluyendo infecciones bacterianas y virales, y otras enfermedades inflamatorias.

55 RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción está dirigida a composiciones nutricionales, que incluyen leches maternizadas sintéticas, leches maternizadas pediátricas sintéticas, y leches maternizadas sintéticas para niños, que incluyen al menos un OLH, solo o en combinación con uno o más de: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), antioxidantes, y/o nucleótidos, para reducir inflamación en un lactante, niño pequeño o niño, así como

procedimientos para utilizar las composiciones.

La presente invención está dirigida a una leche maternizada pediátrica sintética para uso en la modulación de inflamación inducida por virus respiratorio. La leche maternizada pediátrica sintética comprende una mezcla de 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa en una concentración de 0,001 mg/mL a 20 mg/mL. La 3'-sialilactosa está presente en una cantidad de 0,001 mg/mL a menos de 0,15 mg/mL.

La descripción también incluye un procedimiento para reducir inflamación en un lactante, niño pequeño o niño que lo necesite. El procedimiento comprende administrar al lactante, niño pequeño o niño una composición que comprende lacto-N-neotetraosa en una concentración que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 0,2 mg/mL.

La descripción incluye un procedimiento para inhibir el crecimiento de virus respiratorios en lactantes, niños pequeños o niños. El procedimiento comprende identificar un lactante, niño pequeño o niño que padece al menos uno de virus respiratorio sincitial, virus de parainfluenza humana tipo 3 y virus de la influenza A y administrar al lactante, niño pequeño o niño una composición que comprende lacto-N-neotetraosa en una concentración que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 0,2 mg/mL.

Se ha descubierto que determinados OLH, tales como 3'-sialilactosa, 6'-sialilactosa y otros que se mencionan en la presente, así como también combinaciones específicas de OLH descritas en la presente, son altamente efectivos para atenuar la inflamación, en general, en lactantes, niños pequeños y niños, y específicamente para atenuar la inflamación inducida por virus, incluyendo virus respiratorio sincitial, parainfluenza humana e influenza A, en lactantes, niños pequeños y niños reduciendo la producción de algunas citoquinas clave a partir de inmunocitos humanos sin aumentar la carga viral, lo cual puede producir una recuperación de las infecciones más rápida. Sorprendentemente se determinó que los OLH manifiestan los efectos atenuantes deseados incluso con concentraciones muy bajas, incluyendo concentraciones más bajas que las que se encuentran en la leche materna. Asimismo, inesperadamente se descubrió que la 6'-sialilactosa es inmunomoduladora incluso en ausencia de virus, e induce la producción de citoquinas derivadas de monocitos. Además, se descubrió que, si bien las reacciones biológicas suelen ocurrir dentro de un periodo de 30 a 60 minutos, y, por ende, una incubación de 30 a 60 minutos por lo general se utiliza para procedimientos *in vitro*, un pretratamiento de células de 24 horas ofrece un análisis más preciso de la preexposición diaria a OLH que un lactante alimentado con leche materna recibiría de la leche materna.

Por otra parte, se ha descubierto que los OLH fucosilados, incluyendo 3'-fucosilactosa, sola o en combinación con ácido siálico, son altamente efectivos para inhibir virus respiratorios. La 3'-fucosilactosa y el ácido siálico son efectivos incluso en concentraciones bajas.

Además, se ha descubierto que determinados OLH actúan de manera sinérgica contra virus respiratorios, incluyendo VRS, cuando se los combina con ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o un carotenoide. Estas acciones sinérgicas atenúan las citoquinas inflamatorias inducidas por virus, y específicamente la proteína inducible por interferón 10 (IP-10). También se pueden añadir a los OLH y ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o combinaciones de carotenoides componentes adicionales que incluyen antioxidantes, tales como vitamina A y vitamina E, o nucleótidos.

Asimismo, se ha descubierto que una combinación de OLH que incluye OLH ácido/sialilado (por ejemplo, 6'-sialilactosa) y/o neutro/fucosilado (por ejemplo, 2'-fucosilactosa) y/o n-acetilglucosilado (por ejemplo, LNnT) previene el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Además, se ha descubierto que estos OLH disminuyen el estrés oxidativo en lactantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que ilustra la infecciosidad del virus H1N1 de células MDCK en presencia de distintos OLH como indica el ensayo del ejemplo 37.

La figura 2 es un gráfico que ilustra los niveles en plasma sanguíneo de glutatión en lechones como se mide en el ejemplo 38.

La figura 3 es un gráfico que ilustra los niveles de IP-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL como se mide en el ejemplo 39.

La figura 4 es un gráfico que ilustra los niveles de IP-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL como se mide en el ejemplo 39.

La figura 5 es un gráfico que ilustra los niveles de IP-10 resultantes de la administración de LNnT como se mide en el ejemplo 39.

La figura 6 es un gráfico que ilustra los niveles de IP-10 resultantes de la administración de LNnT como se mide en el ejemplo 39.

La figura 7 es un gráfico que ilustra los niveles de IL-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL como se mide en el ejemplo 39.

- 5 La figura 8 es un gráfico que ilustra los niveles de IL-10 resultantes de la administración de 3'SL y 6'SL como se mide en el ejemplo 39.

La figura 9 es un gráfico que ilustra los niveles de IL-10 resultantes de la administración de LNnT como se mide en el ejemplo 39.

- 10 La figura 10 es un gráfico que ilustra los niveles de IL-10 resultantes de la administración de LNnT como se mide en el ejemplo 39.

La figura 11 es un gráfico que ilustra los niveles de IL-8 resultantes de la administración de 3'SL y/o 6'SL como se mide en el ejemplo 40.

Las figuras 12A y 12B son gráficos que ilustran los niveles de quimioluminiscencia resultantes de la administración de 2'FL en presencia o ausencia de acetato de miristato de forbol (AMF) como se mide en el ejemplo 41.

- 15 La figura 13 es un gráfico que ilustra la reducción en porcentaje de IP-10 resultante de la administración de 2'SL y 6'SL solas o en combinación como se mide en el ejemplo 42.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

- 20 Las composiciones nutricionales y procedimientos descritos en la presente utilizan OLH solos o en combinación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, y/o antioxidantes, y en particular carotenoides, y/o nucleótidos para controlar y reducir una cantidad de enfermedades y afecciones relacionadas con la inflamación. Las composiciones nutricionales descritas en la presente incluyen leches maternizadas sintéticas que incluyen un OLH o una combinación de OLH. Estos y otros rasgos de los procedimientos y composiciones nutricionales, así como algunas
25 de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen con detalle de aquí en adelante.

- Los términos «envasado con autoclave» y «esterilización por autoclave» se usan intercambiamente en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a la práctica común de rellenar un recipiente, más típicamente un bote metálico u otro envase similar, con un líquido nutricional y posteriormente
30 someter el envase relleno de líquido a la etapa necesaria de esterilización por calor, para formar un producto líquido nutricional envasado con autoclave y esterilizado.

- El término «envasado aséptico», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a la fabricación de un producto envasado sin depender de la etapa de envasado con autoclave
35 anteriormente descrita, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado previamente al relleno, y se combinan posteriormente en condiciones de procesamiento esterilizadas o asépticas para formar un producto líquido nutricional asépticamente envasado y esterilizado.

- Los términos "grasa" y "aceite", como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, se usan intercambiamente para hacer referencia a materiales lipídicos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos incluyen también materiales lipídicos sintéticos siempre que tales materiales sintéticos sean adecuados para administración oral a seres humanos.

- El término «oligosacárido de leche humana» u «OLH», a menos que se especifique otra cosa, hace referencia en general a una serie de carbohidratos complejos encontrados en leche materna humana que pueden estar en forma ácida o neutra, y a precursores de los mismos. Los oligosacáridos de leche humana no limitantes ejemplares incluyen 3'-sialilactosa, 6'-sialilactosa, 3'-fucosilactosa, 2'-fucosilactosa y lacto-N-neotetraosa. Entre los ejemplos de precursores de oligosacárido de leche humana se encuentran el ácido siálico y/o fucosa.

- 50 El término «estable en almacenamiento», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a un producto nutricional que permanece estable en el mercado después de envasarse y almacenarse posteriormente a 18-24 °C durante al menos 3 meses, incluyendo de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, e incluyendo también de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

- 55 Los términos «formulación nutricional» o «composición nutricional», como se usan en la presente memoria, se usan intercambiamente y, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a leches maternizadas sintéticas, incluyendo líquidos nutricionales, polvos nutricionales, sólidos nutricionales, semisólidos nutricionales, semilíquidos nutricionales, suplementos nutricionales y cualquier otro producto alimentario nutricional conocido en la técnica. Los polvos nutricionales pueden reconstituirse para formar un líquido nutricional, todos los cuales comprenden uno o
60 más de grasa, proteína y carbohidrato y son adecuados para consumo oral por un ser humano. Los términos

«formulación nutricional» o «composición nutricional» no incluyen leche materna humana.

El término «líquido nutricional», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales en forma líquida lista para beber, en forma concentrada y a líquidos
5 nutricionales elaborados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en la presente memoria antes de su uso.

El término «polvo nutricional», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales en forma fluida o aglomerable que puedan reconstituirse con agua u otro líquido
10 acuoso antes del consumo e incluye tanto polvos secados por pulverización como mezclados en seco/combinados en seco.

El término «semisólido nutricional», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en propiedades, tales como rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen pudines, gelatinas y masas.

15 El término «semilíquido nutricional», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en propiedades, tales como propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Algunos ejemplos de semilíquidos incluyen batidos espesos y geles líquidos.

20 El término «lactante», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona de 12 meses o menos. El término «lactante prematuro», como se usa en la presente memoria, hace referencia a una persona nacida previamente a las 36 semanas de gestación.

El término «niño pequeño», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace
25 referencia a una persona mayor de un año de edad hasta tres años de edad.

El término «niño», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona mayor de tres años de edad hasta doce años de edad.

30 El término «recién nacido», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona desde el nacimiento hasta cuatro semanas de edad.

Los términos «leche maternizada» o «leche maternizada sintética», como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, se usan intercambiabilmente y hacen referencia a reemplazos o sustitutos líquidos y
35 sólidos, y semilíquidos y semisólidos, de leche humana que son adecuados para consumo por un lactante. Las leches maternizadas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, los términos «semipurificado» o «purificado» hacen referencia a un material que se ha preparado mediante purificación de un material natural o mediante síntesis. Los términos «leche maternizada» o «leche maternizada sintética» no incluyen leche materna humana.

40 El término «leche maternizada pediátrica sintética», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a reemplazos o sustitutos líquidos y sólidos, y semilíquidos y semisólidos, de leche humana que son adecuados para consumo por un lactante o niño pequeño de hasta 36 meses de edad (3 años). Las leches maternizadas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado.
45 Como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, los términos «semipurificado» o «purificado» hacen referencia a un material que se ha preparado mediante purificación de un material natural o mediante síntesis. El término «leche maternizada nutricional pediátrica sintética» no incluye leche materna humana.

El término «leche maternizada para niños sintética» como se usa en la presente memoria, a menos que se
50 especifique otra cosa, hace referencia a reemplazos o sustitutos líquidos y sólidos, y semilíquidos y semisólidos, de leche humana que son adecuados para consumo por un niño de hasta 12 años. Las leches sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, los términos «semipurificado» o «purificado» hacen referencia a un material que se ha
55 preparado mediante purificación de un material natural o mediante síntesis. El término «leche maternizada nutricional para niños sintética» no incluye leche materna humana.

El término «leche maternizada para lactantes prematuros», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para consumo por un
60 lactante prematuro.

El término «fortificante de leche humana», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para mezclar con leche materna o leche maternizada para lactantes prematuros o leche maternizada para consumo por un lactante prematuro o a término.

5

El término «ausencia de virus», como se usa en la presente memoria en relación a inducir producción de citoquinas derivadas de monocitos, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a un individuo (por ejemplo, un lactante) sin virus o con virus en una cantidad inferior que la cantidad requerida para provocar una respuesta inmunológica; es decir, una cantidad que es inferior que la requerida para que la respuesta inmunológica natural del organismo aumente la producción de citoquinas y otros factores inmunológicos.

10

Los términos «enfermedad inflamatoria» o «afección inflamatoria», como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada por inflamación. El término «enfermedad inflamatoria mediada por infección», como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una enfermedad inflamatoria asociada o inducida por infección microbiana, incluyendo infección viral e infección bacteriana.

15

Los términos «susceptible de» y «presentar riesgo de», como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, significan tener poca resistencia a cierta afección o enfermedad, incluyendo estar genéticamente predispuesto, tener un historial familiar y/o tener síntomas de la afección o enfermedad.

20

Los términos «modulación» o «modular», como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia al movimiento elegido como diana de una característica seleccionada,

25

Los términos «crecimiento de un virus» o «crecimiento de bacterias», como se usan en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a la producción, proliferación o replicación de un virus o bacteria.

30

Todos los porcentajes, partes y proporciones usados en la presente memoria son en peso de la composición total, a menos que se especifique otra cosa. Todos dichos pesos, puesto que se refieren a ingredientes enumerados, están basados en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que puedan incluirse en materiales disponibles en el mercado, a menos que se especifique otra cosa.

35

Se pretende que los intervalos numéricos como se usan en la presente memoria incluyan cada número y subconjunto de números dentro de ese intervalo, se describan específicamente o no. Además, debería considerarse que estos intervalos numéricos proporcionan apoyo a una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, debería considerarse que una descripción de 1 a 10 comprende un intervalo de 2 a 8, de 3 a 7, de 5 a 6, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6 de 3,5 a 9,9 y demás.

40

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

45

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

50

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

Forma de producto

55

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden formularse y administrarse en cualquier forma de producto oral conocida o adecuada de otro modo. Es adecuada cualquier forma de producto sólida, líquida, semisólida, semilíquida o en polvo, incluyendo combinaciones o variaciones de las mismas, para uso en la presente memoria, a condición de que tales formas permitan un suministro oral seguro y efectivo al individuo de los ingredientes esenciales como se definen en la presente memoria.

60

Las composiciones nutricionales de la presente descripción incluyen uno o más OLH como se describen en la presente memoria. Las composiciones pueden incluir uno o más OLH solo o en combinación con otros factores que mejoran la inmunidad incluyendo, sin carácter restrictivo, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), nucleótidos, y antioxidantes, tales como carotenoides y vitaminas, tal y como se describe más abajo.

5

Las composiciones nutricionales pueden estar en cualquier forma de producto que comprenda los ingredientes descritos en la presente memoria, y que sea segura y efectiva para administración oral. Las composiciones nutricionales pueden formularse para que incluyan solamente los ingredientes descritos en la presente memoria, o pueden modificarse con ingredientes opcionales para formar varias formas de producto diferentes.

10

Las composiciones nutricionales de la presente descripción se formulan preferiblemente como formas de producto dietético, que se definen en la presente memoria como aquellas realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente descripción en una forma de producto que contiene entonces al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y contiene preferiblemente también vitaminas, minerales o combinaciones de los mismos. Las

15 composiciones nutricionales comprenderán al menos OLH, preferiblemente en combinación con al menos uno de proteína, grasa, vitaminas y minerales, para producir una composición nutricional.

Las composiciones nutricionales pueden formularse con suficientes clases y cantidades de nutrientes para proporcionar una fuente de nutrición única, primaria o suplementaria, o para proporcionar un producto nutricional

20

Entre los ejemplos no limitantes específicos de formas de producto apropiadas para uso con las composiciones que contienen OLH según se describen en la presente memoria se incluyen, por ejemplo, suplementos dietéticos líquidos

25

y en polvo, fortificantes de leche humana líquidos y en polvo, leches maternizadas para lactantes prematuros

líquidas y en polvo, leches maternizadas líquidas y en polvo, leches maternizadas elementales y semi-elementales

líquidas y en polvo, leches maternizadas pediátricas líquidas y en polvo, leches maternizadas para niños pequeños

líquidas y en polvo, y leches maternizadas de continuación líquidas y en polvo apropiadas para uso por lactantes y

niños.

30

Líquidos nutricionales

Los líquidos nutricionales incluyen tanto líquidos nutricionales concentrados como listos para usar. Estos líquidos nutricionales se formulan más típicamente como suspensiones o emulsiones, aunque están dentro del alcance de la

35

presente descripción otras formas líquidas.

Las emulsiones nutricionales adecuadas para uso pueden ser emulsiones acuosas que comprenden proteínas, grasas y carbohidratos. Estas emulsiones son generalmente líquidos fluidos o bebibles a aproximadamente 1 °C hasta aproximadamente 25 °C y están típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua, agua en aceite o

40

acuosas complejas, aunque tales emulsiones están más típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase oleosa discontinua.

Las emulsiones nutricionales pueden ser y son típicamente estables en almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta aproximadamente un 95 % en peso de agua, incluyendo de

45

aproximadamente 50 % a aproximadamente 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 nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero más típicamente tienen una densidad mayor de aproximadamente 1,03 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,04 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,055 g/ml, incluyendo de aproximadamente

50

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.

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de casos las emulsiones comprenden generalmente al menos 19 kcal/fl oz (660

55

kcal/l), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Generalmente, las leches de 22-24 kcal/fl oz se usan más comúnmente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las leches maternizadas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/l) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de

60

aproximadamente 50-100 kcal/l a aproximadamente 660 kcal/l, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/l a

aproximadamente 500 kcal/l. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/l.

La emulsión nutricional puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero más ventajosamente se halla 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 ración para la emulsión nutricional puede variar dependiendo de una serie de variables, un tamaño de ración típico es generalmente de al menos aproximadamente 1 ml, o incluso al menos aproximadamente 2 ml, o incluso al menos aproximadamente 5 ml, o incluso al menos aproximadamente 10 ml, o incluso al menos aproximadamente 25 ml, incluyendo intervalos de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 250 ml, e incluyendo de aproximadamente 10 ml de aproximadamente 240 ml.

15 Sólidos nutricionales

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

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

Oligosacáridos de leche humana (OLH)

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

Los OLH se pueden incluir en las composiciones nutricionales solos, o en algunas realizaciones, en combinación con otros factores que mejoran la inmunidad (por ejemplo, AGPCL, antioxidantes, nucleótidos, etc.) como se describe en la presente memoria. El o los OLH puede o pueden aislarse o enriquecerse a partir de leche o leches secretada o secretadas por mamíferos incluyendo, sin carácter restrictivo: especies humana, bovina, ovina, porcina o caprina. Los OLH también se pueden producir mediante fermentación microbiana, procesos enzimáticos, síntesis química o combinaciones de estos.

Entre los OLH apropiados para uso en las composiciones nutricionales se incluyen oligosacáridos ácidos, oligosacáridos neutros, oligosacáridos n-acetilglucosilados y precursores de OLH. Entre los ejemplos no limitantes específicos de OLH que se pueden incluir individualmente o en combinación en las composiciones de la presente descripción se incluyen: ácido siálico (es decir, ácido siálico libre, ácido siálico unido a lípidos, ácido siálico unido a proteínas); D-glucosa (Glc); D-galactosa (Gal); N-acetilglucosamina (GlcNAc); L-fucosa (Fuc); fucosiloligosacáridos (es decir, Lacto-N-fucopentaosa I; Lacto-N-fucopentaosa II; 2'-fucosilactosa; 3'-fucosilactosa; Lacto-N-fucopentaosa III; Lacto-N-difucohexaosa I; y Lactodifucotetraosa); oligosacáridos no fucosilados, no sialilados (es decir, Lacto-N-tetraosa y Lacto-N-neotetraosa); sialiloligosacáridos (es decir, 3'-sialil-3-fucosilactosa; Disialomonofucosilacto-N-neohexaosa; Monofucosilmonosialilacto-N-octaosa (sialil Lea); Sialilacto-N-fucohexaosa II; Disialilacto-N-

fucopentaosa II; Monofucosildisialilacto-N-tetraosa); y sialil fucosiloligosacáridos (es decir, 2'-sialilactosa; 2'-sialilactosamina; 3'-sialilactosa; 3'-sialilactosamina; 6'-sialilactosa; 6'-sialilactosamina; Sialilacto-N-neotetraosa c; Monosialilacto-N-hexaosa; Disialilacto-N-hexaosa I; Monosialilacto-N-neohexaosa I; Monosialilacto-N-neohexaosa II; Disialilacto-N-neohexaosa; Disialilacto-N-tetraosa; Disialilacto-N-hexaosa II; Sialilacto-N-tetraosa a; Disialilacto-N-hexaosa I; y Sialilacto-N-tetraosa b). También resultan útiles las variantes en las cuales la glucosa (Glc en el extremo reductor) se reemplaza por N-acetilglucosamina (por ejemplo, la 2'-fucosil-N-acetilglucosamina (2'-FLNac) es dicha variante a la 2'-fucosilactosa). Estos OLH se describen con mayor detalle en la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2009/0098240, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. Otros ejemplos apropiados de OLH que pueden incluirse en las composiciones de la presente descripción incluyen lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-hexaosa, para-lacto-N-hexaosa, lacto-N-neohexaosa, para-lacto-N-neohexaosa, monofucosilacto-N-hexaosa II, lacto-N-hexaosa (1) isomérica fucosilada, lacto-N-hexaosa (3) isomérica fucosilada, lacto-N-hexaosa (2) isomérica fucosilada, difucosil-para-lacto-N-neohexaosa, difucosil-para-lacto-N-hexaosa, difucosilacto-N-hexaosa, lacto-N-neocataosa, para-lacto-N-octanosa, iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-octaosa, monofucosilacto-neocataosa, monofucosilacto-N-octaosa, difucosilacto-N-octaosa I, difucosilacto-N-octaosa II, difucosilacto-N-neocataosa II, difucosilacto-N-neocataosa I, lacto-N-decaosa, trifucosilacto-N-neooctaosa, trifucosilacto-N-octaosa, trifucosil-iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-difucohexaosa II, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa I, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa II, y disialil-lacto-N-tetraosa, y combinaciones de las mismas. Las composiciones nutricionales particularmente apropiadas incluyen al menos uno de los siguientes OLH o precursores de OLH: ácido siálico (AS); 3'-sialilactosa (3'SL); 6'-sialilactosa (6'SL); 2'-fucosilactosa (2'FL); 3'-fucosilactosa (3'FL); Lacto-N-tetraosa y Lacto-N-neotetraosa (LNnT), y en particular, combinaciones de 6'SL y 3'SL; combinaciones de 3'FL y AS; combinaciones de 2'FL y 3'FL; combinaciones de 2'FL, 3'SL, y 6'SL; combinaciones de 3'SL, 3'FL, y LNnT; y combinaciones de 6'SL, 2'FL, y LNnT.

Otros ejemplos de combinaciones incluyen: AS, 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 6'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 6'SL, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 6'SL, 3'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 6'SL, 3'FL, y 2'FL; AS y 3'SL; AS y 6'SL; AS y 2'FL; AS y LNnT; AS, 3'SL, y 6'SL; AS, 3'SL y 3'FL; AS, 3'SL y 2'FL; AS, 3'SL y LNnT; AS, 6'SL y 3'FL; AS, 6'SL, y 2'FL; AS, 6'SL, y LNnT; AS, 3'FL, y 2'FL; AS, 3'FL, y LNnT; AS, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 6'SL, y 3'FL; AS, 3'SL, 6'SL y 2'FL; AS, 3'SL, 6'SL, y LNnT; AS, 3'SL, 3'FL, y 2'FL; AS, 3'SL, 3'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 2'FL, y LNnT; AS, 6'SL, 3'FL, y 2'FL; AS, 6'SL, 2'FL, y LNnT; AS, 6'SL, 3'FL, y LNnT; AS, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 6'SL, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 6'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; AS, 3'SL, 6'SL, 3'FL, y 2'FL; 3'SL, 6'SL, 2'FL, y LNnT; 3'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, y LNnT; 3'SL, 6'SL, y 3'FL; 3'SL, 3'FL, y 2'FL; 3'SL, 2'FL, y LNnT; 3'SL, 6'SL, y 2'FL; 3'SL, 6'SL, y LNnT; 3'SL y 3'FL; 3'SL y 2'FL; 3'SL y LNnT; 6'SL y 3'FL; 6'SL y 2'FL; 6'SL y LNnT; 6'SL, 3'FL, y LNnT; 6'SL, 3'FL, 2'FL, y LNnT; 3'FL, 2'FL, y LNnT; 3'FL y LNnT; y 2'FL y LNnT.

Los OLH están presentes en las composiciones nutricionales en cantidades totales de OLH en la composición (mg de OLH por mL de composición) de al menos alrededor de 0,001 mg/mL, incluyendo al menos alrededor de 0,01 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,001 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 5 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,001 mg/mL a alrededor de 1 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,001 mg/mL a alrededor de 0,23 mg/mL, incluyendo desde alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 0,23 mg/mL del total de OLH en la composición nutricional. Normalmente, la cantidad de OLH en la composición nutricional dependerá del OLH o los OLH específicos presentes y de las cantidades de otros componentes en las composiciones nutricionales.

En una realización específica cuando el producto nutricional es un polvo nutricional, la concentración total de OLH en el polvo nutricional varía entre alrededor de 0,0005% a alrededor de 5%, incluyendo desde alrededor de 0,01% a alrededor de 1% (en peso del polvo nutricional).

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional listo para usar, la concentración total de OLH en el líquido nutricional listo para usar varía entre alrededor de 0,0001% y alrededor de 0,50%, incluyendo entre alrededor de 0,001% y alrededor de 0,15%, incluyendo entre alrededor de 0,01% y alrededor de 0,10%, e incluyendo además entre alrededor de 0,01% y alrededor de 0,03% (en peso del líquido nutricional listo para usar).

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional concentrado, la concentración total de OLH en el líquido nutricional concentrado varía entre alrededor de 0,0002% y alrededor de 0,60%, incluyendo entre alrededor de 0,002% y alrededor de 0,30%, incluyendo entre alrededor de 0,02% y alrededor de 0,20%, e incluyendo además entre alrededor de 0,02% y alrededor de 0,06% (en peso del líquido nutricional concentrado).

En la presente descripción, la composición nutricional incluye un oligosacárido de leche humana neutro en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 2 mg/mL, e incluyendo entre
5 alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 2 mg/mL.

En algunas realizaciones, los OLH se utilizan en combinación para proporcionar el efecto de mejora inmunológica deseado. Por ejemplo, en una realización, la composición nutricional incluye 6'SL en combinación con 3'SL en una cantidad total de OLH que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre
10 alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 0,23 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 0,23 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 0,15 mg/mL, e incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 0,15 mg/mL de la composición nutricional. En otra realización, la composición nutricional incluye 6'SL en combinación con 3'SL en una cantidad total de OLH que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre
15 alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL e incluyendo mayor de 0,65 mg/mL hasta alrededor de 20 mg/mL. En una realización, la composición nutricional incluye 3'SL y 6'SL en una proporción de peso que oscila entre alrededor de 1:20 y alrededor de 20:1, incluyendo entre alrededor de 1:10 y alrededor de 10:1, e incluyendo entre alrededor de 1:2 y alrededor de 2:1.

20 En la presente descripción, la composición nutricional incluye 6'SL sola o en combinación con otros OLH, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 0,25 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 0,25 mg/mL, incluyendo entre más de 0,4 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, e incluyendo entre alrededor de 0,1 mg/mL y alrededor de 0,5 mg/mL.

25 En la presente descripción, cuando la composición nutricional incluye 6'SL, la cantidad total de OLH en la composición nutricional incluye al menos alrededor de 88% (en peso total de OLH) de 6'SL, incluyendo entre alrededor de 88% (en peso total de OLH) y alrededor de 96% (en peso total de OLH), incluyendo entre alrededor de 88% (en peso total de OLH) y alrededor de 100% (en peso total de OLH), e incluyendo alrededor de 100% (en peso
30 total de OLH) de 6'SL.

En la presente descripción, la composición nutricional incluye 3'SL, sola o en combinación con otros OLH, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 0,15 mg/mL, incluyendo
35 entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 0,15 mg/mL, e incluyendo entre más de 0,25 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL.

En la presente descripción, cuando la composición nutricional incluye 3'SL, la cantidad total de OLH en la composición nutricional incluye al menos alrededor de 85% (en peso total de OLH) de 3'SL, incluyendo entre
40 alrededor de 85% (en peso total de OLH) y alrededor de 88% (en peso total de OLH), incluyendo entre alrededor de 85% (en peso total de OLH) y alrededor de 100% (en peso total de OLH), e incluyendo alrededor de 100% (en peso total de OLH) de 3'SL.

En la presente descripción, la composición nutricional incluye LNnT, sola o en combinación con otros OLH, en una
45 cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 0,2 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 0,2 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 0,1 mg/mL, e incluyendo entre más de 0,32 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL.

50 En la presente descripción, la composición nutricional incluye 3'FL, sola o en combinación con otros OLH, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 1 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 1 mg/mL, e incluyendo entre más de 1,7 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL.

55 En la presente descripción, la composición nutricional incluye 3'FL en combinación con AS en una cantidad total de OLH que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL. En la presente descripción, la composición nutricional incluye 3'FL en una cantidad que oscila entre 0,001 mg/mL y menos de 1 mg/mL, incluyendo entre 0,01 mg/mL y menos de 1 mg/mL y AS en una cantidad de alrededor de 1 mg/mL.

60

- En la presente descripción, la composición nutricional incluye 2'FL, sola o en combinación con otros OLH, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y menos de 2 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y menos de 2 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 1 mg/mL, e incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 0,001 mg/mL. En la presente descripción, la composición nutricional incluye 2'FL, sola o en combinación con otros OLH, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL e incluyendo más de 2,5 mg/mL hasta alrededor de 20 mg/mL.
- 10 En la presente descripción, la composición nutricional incluye 2'FL en combinación con 3'FL en una cantidad total de OLH que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL.
- En la presente descripción, la composición nutricional incluye una combinación de 6'FL, 2'FL y LNnT en una cantidad total de OLH que varía entre alrededor de 0,001 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL)

- 20 Además de los OLH descritos más arriba, los productos nutricionales de la presente descripción pueden incluir AGPICL. Los AGPICL se incluyen en las composiciones nutricionales para proporcionar apoyo nutricional, así como para reducir el estrés oxidativo y mejorar el crecimiento y desarrollo funcional del epitelio intestinal y de las poblaciones de inmunocitos asociadas. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una combinación de uno o más OLH y uno o más AGPICL de modo que la composición proporcione un beneficio sinérgico al usuario final, tal como un beneficio sinérgico en la modulación de las respuestas inmunológicas antivirales y en la atenuación de la inflamación. En algunas realizaciones, el OLH o los OLH utilizados en combinación con los AGPICL para proporcionar el efecto sinérgico son OLH ácidos.

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

- Para reducir los efectos secundarios potenciales de las altas dosificaciones de AGPICL en las composiciones nutricionales, el contenido de AGPICL no supera preferiblemente el 3 % en peso del contenido de grasa total, incluyendo por debajo del 2 % en peso del contenido de grasa total e incluyendo por debajo del 1 % en peso del contenido de grasa total en la composición nutricional.

- Los AGPICL pueden proporcionarse como ácidos grasos libres, en forma triglicérida, en forma diglicérida, en forma monoglicérida, en forma fosfolipídica, en forma esterificada o como una mezcla de una o más de las anteriores, preferiblemente en forma triglicérida.

- Las composiciones nutricionales como se describen en la presente normalmente comprenderán concentraciones totales de AGPICL que varíen entre alrededor de 0,01 mM y alrededor de 10 mM e incluyendo entre alrededor de 0,01 mM y alrededor de 1 mM. Como alternativa, las composiciones nutricionales comprenden concentraciones totales de AGPICL que oscilan entre alrededor de 0,001 g/L y alrededor de 1 g/L.

- En una realización, las composiciones nutricionales incluyen ácidos grasos ω -6 de cadena larga totales en una concentración que oscila entre alrededor de 100 y alrededor de 425 mg/L o entre alrededor de 12 y alrededor de 53 mg cada 100 kcal y/o además incluyen ácidos grasos ω -3 de cadena larga totales en una concentración que varía entre alrededor de 40 y alrededor de 185 mg/L o entre alrededor de 5 y alrededor de 23 mg cada 100 kcal. En una realización específica, la proporción entre ácidos grasos ω -6 de cadena larga y ácidos grasos ω -3 de cadena larga en las composiciones nutricionales varía entre alrededor de 2:1 y alrededor de 3:1, preferiblemente alrededor de 2,5:1.

- En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen DHA en una concentración que varía entre alrededor de 0,025 mg/mL y alrededor de 0,130 mg/mL o entre alrededor de 3 y alrededor de 16 mg cada 100 kcal.

En otra realización, las composiciones nutricionales incluyen ARA en una concentración que varía entre alrededor de 0,080 mg/mL y alrededor de 0,250 mg/mL o entre alrededor de 10 y alrededor de 31 mg cada 100 kcal. Incluso en otra realización, las composiciones nutricionales incluyen combinaciones de DHA y ARA tales que la proporción entre DHA y ARA varía entre alrededor de 1:4 y alrededor de 1:2.

5

Antioxidantes

Por otra parte, las composiciones nutricionales pueden comprender uno o más antioxidantes en combinación con los OLH (y opcionalmente AGPCL y/o nucleótidos también) para proporcionar apoyo nutricional, así como también para

10

reducir el estrés oxidativo. En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye una combinación de OLH y antioxidantes de modo que la composición proporcione un beneficio sinérgico al usuario final, tal como un beneficio sinérgico en la modulación de las respuestas inmunológicas antivirales y en la atenuación de la inflamación. En algunas realizaciones, el o los OLH se utiliza o utilizan en combinación con carotenoides (y específicamente luteína, beta-caroteno, zeaxantina y/o licopeno) para proporcionar el efecto sinérgico.

15

Puede incluirse cualquier antioxidante adecuado para administración oral en las composiciones nutricionales de la presente descripción, incluyendo por ejemplo vitamina A, vitamina E, vitamina C, retinol, tocoferol y carotenoides, incluyendo luteína, beta-caroteno, zeaxantina y licopeno, y combinaciones de estos, por ejemplo.

20

Como se observa, los antioxidantes para uso en las composiciones nutricionales pueden utilizarse con los OLH solos o en combinación con OLH y AGPCL y/o nucleótidos. En una realización específica, los antioxidantes para uso en las composiciones nutricionales incluyen carotenoides y, en particular, combinaciones de los carotenoides luteína, licopeno, zeaxantina y/o beta-caroteno. Las composiciones nutricionales que contienen estas combinaciones, como se seleccionan y definen en la presente memoria, pueden usarse para modular la inflamación

25

y/o los niveles de proteína C reactiva en lactantes prematuros y a término.

Es generalmente preferible que las composiciones nutricionales comprendan al menos uno de luteína, licopeno, zeaxantina y beta-caroteno para proporcionar una cantidad total de carotenoide que oscile entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 10 µg/mL. Más específicamente, las composiciones nutricionales comprenden luteína en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 10 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,0190 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,0140 µg/mL, y también incluyendo entre alrededor de 0,044 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL de luteína. En general también es preferible que las composiciones nutricionales comprendan entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 10 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL, entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,0130 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,0075 µg/mL, y también incluyendo entre alrededor de 0,0185 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL de licopeno. En general también es preferible que las composiciones nutricionales comprendan entre alrededor de 1 µg/mL y alrededor de 10 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 1 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,025 µg/mL, incluyendo entre alrededor de 0,001 µg/mL y alrededor de 0,011 µg/mL, y también incluyendo entre alrededor de 0,034 µg/mL y alrededor de 5 µg/mL de beta-caroteno. Se ha de entender que cualquier combinación de estas cantidades de beta-caroteno, luteína, zeaxantina y licopeno se pueden incluir en las composiciones nutricionales de la presente descripción. Otros carotenoides se pueden incluir de manera opcional en las composiciones nutricionales como se describe en la presente memoria. Cualquiera o todos los carotenoides incluidos en las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria pueden provenir de una fuente natural o estar sintetizados de manera artificial.

45

Cada uno de los carotenoides en las combinaciones seleccionadas se pueden obtener a partir de cualquier fuente material conocida o apropiada de otro modo para uso en composiciones nutricionales, y cada uno de ellos se puede proporcionar de forma individual, o conjunta, o en combinación y a partir de cualquier cantidad de fuentes, incluyendo fuentes tales como premezclas multivitamina que contienen otras vitaminas o minerales en combinación con uno o más de los carotenoides según se describe en la presente memoria. Entre los ejemplos no limitantes de algunas fuentes apropiadas de luteína, licopeno, beta-caroteno, o combinaciones de los mismos se incluyen licopeno LycoVit® (disponible en BASF, Mount Olive, NJ), extracto de tomate Lyc-O-Mato® en aceite, polvo o granos (disponible en LycoRed Corp., Orange, NJ), beta-caroteno, luteína, o licopeno (disponibles en DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ), luteína FloraGLO® (disponible en Kemin Health, Des Moines, IA), ésteres de luteína natural Xangold® (disponibles en Cognis, Cincinnati, OH), y beta-caroteno Lucarotin® (disponible en BASF, Mount Olive, N.J.).

50

Nucleótidos

60

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

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

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

Los nucleótidos están presentes en los productos nutricionales en cantidades totales de nucleótidos de al menos alrededor de 5 mg/L, incluyendo al menos alrededor de 10 mg/L, incluyendo entre alrededor de 10 mg/L y alrededor de 200 mg/L, incluyendo entre alrededor de 42 mg/L y alrededor de 102 mg/L, e incluyendo al menos alrededor de 72 mg/L del producto nutricional.

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

En otra realización específica, cuando la composición nutricional es un líquido nutricional listo para usar, el nucleótido está presente en un nivel de al menos alrededor de 0,001%, incluyendo entre alrededor de 0,001% y alrededor de 0,0197%, e incluyendo alrededor de 0,0071 % (en peso del polvo nutricional), o al menos alrededor de 0,001 gramos, incluyendo entre alrededor de 0,001 gramos y alrededor de 0,0197 gramos, e incluyendo alrededor de 0,0071 gramos de nucleótido cada 100 gramos de líquido nutricional listo para usar.

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

Macronutrientes

Las composiciones nutricionales que incluyen el OLH o los OLH pueden formularse para incluir al menos uno de proteína, grasa y carbohidrato. En muchas realizaciones, las composiciones nutricionales incluirán el OLH o los OLH con proteína, carbohidrato y grasa.

Aunque las concentraciones o cantidades totales de grasa, proteína y carbohidratos pueden variar dependiendo del tipo de producto (es decir, fortificante de leche humana, leche maternizada para lactantes prematuros, leche maternizada, etc.), la forma de producto (es decir, sólido, polvo, líquido listo para usar o líquido concentrado nutricional) y las necesidades dietéticas elegidas como diana del usuario previsto, tales concentraciones o cantidades entrarán más típicamente dentro de uno de los siguientes intervalos expresados, incluyendo cualquier otro ingrediente de grasa, proteína y/o carbohidrato esencial como se describe en la presente memoria.

Para las leches maternizadas líquidas para lactantes prematuros y a término, las concentraciones de carbohidrato oscilan más típicamente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 40 %, incluyendo entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 30 %, incluyendo entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 25 % en peso de la leche maternizada para lactantes prematuros o a término; las concentraciones de grasa oscilan más típicamente

entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 30 %, incluyendo entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 15 %, e incluyendo también entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 10 % en peso de la leche maternizada para lactantes prematuros o a término; y las concentraciones de proteína oscilan más típicamente entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 30 %, incluyendo entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 15 %
5 %, e incluyendo también entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % en peso de la leche maternizada para lactantes prematuros o a término.

Para los fortificantes de leche humana líquidos, las concentraciones de carbohidrato oscilan más típicamente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 75 %, incluyendo entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %
10 %, incluyendo entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % en peso del fortificante de leche humana; las concentraciones de grasa oscilan más típicamente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 40 %, incluyendo entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 37 %, e incluyendo también entre aproximadamente 18 % y aproximadamente 30 % en peso del fortificante de leche humana; y las concentraciones de proteína oscilan más típicamente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 40 %, incluyendo entre aproximadamente 10 % y
15 aproximadamente 30 %, e incluyendo también entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en peso del fortificante de leche humana.

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

% de cal. totales del nutriente	Realización A	Realización B	Realización C
Carbohidrato	0-98	2-96	10-75
Proteína	0-98	2-96	5-70
Grasa	0-98	2-96	20-85
	Realización D	Realización E	Realización F
Carbohidrato	30-50	25-50	25-50
Proteína	15-35	10-30	5-30
Grasa	35-55	1-20	2-20

En un ejemplo específico, las leches maternizadas líquidas (tanto listas para usar como líquidos concentrados) incluyen aquellas realizaciones en las cuales el componente de proteína puede comprender de aproximadamente 7,5 % a aproximadamente 25 % del contenido calórico de la leche maternizada; el componente de carbohidrato puede comprender de aproximadamente 35 % a aproximadamente 50 % del contenido calórico total de la leche
30 maternizada; y el componente de grasa puede comprender de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % del contenido calórico total de la leche maternizada. Estos intervalos se proporcionan solo como ejemplo, y no se pretende que sean limitantes. Se señalan intervalos adecuados adicionales en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

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

35 Cuando la composición nutricional es una leche maternizada en polvo para lactantes prematuros o a término, el componente de proteína está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 %, incluyendo de aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 %, e incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 12 % en peso de la leche maternizada para lactantes prematuros o a término; el componente de
40 grasa 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 leche maternizada para lactantes prematuros o a término; y el componente de carbohidrato 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 leche
45 maternizada para lactantes prematuros o a término.

Para fortificantes de leche humana en polvo, el componente de proteína está presente en una cantidad de

- aproximadamente 1 % a aproximadamente 55 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, e incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del fortificante de leche humana; el componente de grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, e incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso del fortificante de leche humana; y el componente de carbohidrato 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 fortificante de leche humana.
- 10 La cantidad o concentración total de grasa, carbohidrato y proteína en las composiciones nutricionales en polvo de la presente descripción puede variar considerablemente dependiendo de la composición seleccionada y de las necesidades dietéticas o médicas del usuario previsto. Se exponen a continuación ejemplos adecuados adicionales de concentraciones de macronutrientes. En este contexto, la cantidad o concentración total hace referencia a todas las fuentes de grasa, carbohidrato y proteína en el producto en polvo. Para composiciones nutricionales en polvo,
- 15 tales cantidades o concentraciones totales se formulan más típica y preferiblemente dentro de cualquiera de los intervalos expresados descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

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

20 Grasas

- Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender, además de los AGPICL descritos anteriormente, una fuente o fuentes adicionales de grasa. Las fuentes adecuadas adicionales de grasa para uso en la presente memoria incluyen cualquier grasa o fuente de grasa que sea adecuada para uso en un producto
- 25 nutricional oral y que sea compatible con los elementos y rasgos esenciales de tales productos. Por ejemplo, en una realización específica, la grasa adicional deriva de ácidos grasos de cadena corta.

- Los ejemplos no limitantes adicionales de grasas adecuadas o fuentes de las mismas para uso en las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado,
- 30 aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo rico en oleico, ácidos oleicos (ÁCIDO OLEICO EMERSOL 6313; Cognis Oleochemicals, Malasia), aceite de TCM (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol rico en oleico, aceites de palma y de semilla de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceites marinos, aceites de pescado, aceites fúngicos, aceites de algas, aceites de semilla de algodón y combinaciones de los mismos.

35

Proteínas

- Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender opcional y adicionalmente proteína. Es adecuada para uso en las composiciones nutricionales cualquier fuente de proteína que sea adecuada para uso
- 40 en composiciones nutricionales orales y que sea compatible con los elementos y rasgos esenciales de tales productos.

- Entre los ejemplos no limitantes de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para uso en los productos nutricionales se incluyen proteínas o fuentes de proteína hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas,
- 45 que pueden derivar de cualquier fuente conocida o adecuada de otro modo tal como leche (p.ej., caseína, suero de leche), animal (p.ej., carne, pescado), cereal (p.ej., arroz, maíz), vegetal (p.ej. soja) o combinaciones de las mismas. Los ejemplos no limitantes de tales proteínas incluyen aislados de proteína de leche, concentrados de proteína de leche como se describen en la presente memoria, aislados de proteína caseína, caseína extensamente hidrolizada, proteína de suero de leche, caseinatos de sodio o calcio, leche de vaca entera, leche parcial o completamente
- 50 desnatada, aislados de proteína de soja, concentrados de proteína de soja y demás. En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen una fuente de proteína derivada de proteínas de leche de origen humano y/o bovino.

Carbohidratos

55

- Los productos nutricionales de la presente descripción pueden comprender opcional y adicionalmente cualquier

carbohidrato que sea adecuado para uso en un producto nutricional oral y que sea compatible con los elementos y rasgos esenciales de tales productos.

Entre los ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados o fuentes de los mismos para uso en las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria se pueden incluir maltodextrina, almidón hidrolizado o modificado o almidón de maíz, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, carbohidratos derivados de guisante, carbohidratos derivados de patata, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz rico en fructosa, miel, alcoholes de azúcar (p.ej., maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (p.ej., sucralosa, acesulfamo-k, estevia) y combinaciones de los mismos. La maltodextrina de bajo equivalente de dextrosa (DE) es un carbohidrato particularmente deseable.

Otros ingredientes opcionales

Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos o servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población elegida como diana. Muchos de tales ingredientes opcionales son conocidos o adecuados de otro modo para uso en alimentos médicos u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéutica y pueden usarse también en las composiciones de la presente memoria, a condición de que tales ingredientes opcionales sean seguros para administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros en la forma de producto seleccionada.

Entre los ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales se incluyen conservantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, polidextrosa y otros prebióticos, probióticos, principios activos farmacéuticos, agentes antiinflamatorios, nutrientes adicionales como se describen en la presente memoria, colorantes, saborizantes, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsionantes, lubricantes y demás.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, preferiblemente incluyendo al menos un alcohol de azúcar tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomaltitol y lactitol, e incluyendo preferiblemente también al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como acesulfamo-k, aspartamo, sucralosa, sacarina, estevia y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como combinación de un alcohol de azúcar y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de realizaciones de bebida líquida de la presente descripción que tienen un perfil de sabor deseable. Estas combinaciones de edulcorante son especialmente efectivas para enmascarar sabores no deseados asociados a veces a la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones de alcohol de azúcar opcional en el producto nutricional pueden oscilar entre al menos 0,01 %, incluyendo entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10 %, e incluyendo también entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 6 % en peso del producto nutricional. Las concentraciones de edulcorante artificial opcional pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 %, incluyendo entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 5 %, incluyendo también entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 1,0 % en peso del producto nutricional.

Puede incluirse un agente de flujo o agente antiapelmazamiento en las composiciones nutricionales como se describen en la presente memoria para retardar la aglutinación o apelmazamiento del polvo con el tiempo y para hacer que una realización en polvo fluya fácilmente de su recipiente. Cualquier agente de flujo o antiapelmazamiento que sea conocido o adecuado de otro modo para uso en un polvo o forma de producto nutricional es adecuado para uso en la presente memoria, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fosfato tricálcico, silicatos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente de flujo o agente antiapelmazamiento en la composición nutricional varía dependiendo de la forma de producto, los demás ingredientes seleccionados, las propiedades de flujo deseadas y demás, pero más típicamente oscila entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 4 %, incluyendo entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 2 % en peso de la composición nutricional.

Puede incluirse también un estabilizante en las composiciones nutricionales. Cualquier estabilizante que sea conocido o adecuado de otro modo para uso en una composición nutricional es también adecuado para uso en la presente memoria, incluyendo algunos ejemplos no limitantes gomas tales como goma xantana. El estabilizante puede representar de 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, incluyendo los ejemplos no limitantes de los mismos, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B₁₂, 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, incluyendo los ejemplos no limitantes de los mismos calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro y combinaciones de los mismos.

Procedimientos de fabricación

- 10 Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o efectiva de otro modo para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Son conocidas muchas de tales técnicas para cualquier forma de producto dada, tales como líquidos o polvos nutricionales, y pueden ser aplicadas fácilmente por un especialista en la técnica a las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria.
- 15 Por lo tanto, las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden prepararse mediante cualquiera de una variedad de procedimientos de formulación o fabricación conocidos o efectivos de otro modo. En un proceso de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones separadas, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PEG), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PEA). La suspensión de PEG se forma calentando y mezclando el aceite (p.ej., aceite de colza, aceite de maíz, etc.) y a continuación añadiendo un emulsionante (p.ej. lecitina), vitaminas liposolubles y una porción de la proteína total (p.ej., concentrado de proteína de leche, etc.) con calor y agitación continuos. La suspensión de CHO-MIN se forma añadiendo con agitación y calentamiento a agua: minerales (por ejemplo, citrato de potasio, fosfato dipotásico, citrato de sodio, etc.), oligominerales y ultraoligominerales (premezcla de OM/UOM), agentes espesantes o de suspensión (por ejemplo, Avicel, gelano y carragenano). La suspensión de CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor y agitación continuos antes de añadir minerales adicionales (por ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y/o carbohidratos (por ejemplo, OLH, fructooligosacáridos, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). Se forma entonces la suspensión de PEA mezclando con calor y agitación la proteína restante, si la hubiera.
- 30 Se combinan entonces las suspensiones resultantes conjuntamente con agitación y calentamiento y se ajusta el pH a 6,6-7,0, después de lo cual la composición se somete a procesamiento de corta duración a alta temperatura (HTST, por su sigla en inglés), durante el cual la composición se trata con calor, se emulsiona y se homogeneiza, y a continuación se deja enfriar. Se añaden vitaminas hidrosolubles y ácido ascórbico, se ajusta el pH al intervalo deseado si es necesario, se añaden saborizantes y se añade agua para conseguir el nivel de sólidos totales deseado. A continuación, la composición se envasa asépticamente para formar una emulsión nutricional envasada asépticamente. Esta emulsión puede diluirse entonces adicionalmente, tratarse con calor y envasarse formando un líquido listo para usar o concentrado, o puede tratarse con calor y procesarse posteriormente y envasarse en forma de un polvo reconstituible, por ejemplo, secado por pulverización, mezclado en seco o aglomerado.
- 40 El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o polvo nutricional mezclado en seco, puede prepararse mediante cualquier conjunto de técnicas conocidas o efectivas de otro modo, adecuadas para elaborar y formular un polvo nutricional.
- 45 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 sea conocida o adecuada de otro modo para uso en la producción de polvos nutricionales. Son conocidos muchos procedimientos y técnicas de secado por pulverización diferentes para uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para uso en la fabricación de los polvos nutricionales secados por pulverización de la presente memoria.
- 50 Un procedimiento de preparación de polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión o líquido acuoso que comprende grasa predigerida, y opcionalmente proteína, carbohidrato y otras fuentes de grasa, y a continuación secar por pulverización la suspensión o líquido, para producir un polvo nutricional secado por pulverización. El procedimiento puede comprender además la etapa de secado por pulverización, mezclado en seco o adición de otro modo de ingredientes adicionales, incluyendo uno cualquiera o más de los ingredientes descritos en la presente memoria, al polvo nutricional secado por pulverización.
- 55

Se describen otros procedimientos adecuados para elaborar productos nutricionales, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 6.365.218 (Borschel, et al.), la patente de Estados Unidos Nº 6.589.576 (Borschel, et al.), la patente de Estados Unidos Nº 6.306.908 (Borschel, et al.), la solicitud de patente de Estados Unidos Nº

20030118703 A1 (Nguyen, et al.), cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria por referencia en la medida en que estén relacionadas con ella.

Procedimientos de uso

5

Las composiciones nutricionales como se describen en la presente memoria pueden utilizarse para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en la presente, o pueden utilizarse para proporcionar uno o más de los beneficios descritos en la presente a lactantes prematuros, lactantes, niños pequeños y niños. El lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño que utiliza las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria pueden en realidad padecer o estar aquejados de la enfermedad o afección descritas, o ser susceptibles, o presentar riesgo, de contraer la enfermedad o afección (es decir, pueden no padecer aún la enfermedad o afección, pero presentan un alto riesgo de contraerla en comparación con la población general debido a ciertas condiciones, historial familiar, etc.). Tanto si el lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño de hecho padece la enfermedad o afección, como si presenta riesgo de contraer la enfermedad o afección, o es susceptible a ellas, el lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño se clasifica en la presente como que «necesita» asistencia para tratar y combatir la enfermedad o afección. Por ejemplo, el lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño puede de hecho padecer inflamación respiratoria o puede presentar riesgo de padecer inflamación respiratoria (susceptible de padecer inflamación respiratoria) por su historial familiar u otras condiciones médicas, por ejemplo. Tanto si el lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño de hecho padece la enfermedad o afección, como si solamente presenta riesgo de contraer la enfermedad o afección, o es susceptible a ellas, queda comprendido dentro del alcance de la presente descripción asistir al lactante prematuro, lactante, niño pequeño o niño con las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria.

Según lo antedicho, debido a que algunas de las realizaciones de procedimientos de la presente descripción están dirigidas a subconjuntos o subclases específicos de individuos identificados (es decir, el subconjunto o subclase de individuos que «necesitan» la asistencia para tratar una o más enfermedades o condiciones específicas indicadas en la presente memoria), no todos los lactantes prematuros, lactantes, niños pequeños y niños quedarán comprendidos dentro del subconjunto o subclase de lactantes prematuros, lactantes, niños pequeños y niños como se describe en la presente memoria para ciertas enfermedades o afecciones.

30

Las composiciones nutricionales como se describen en la presente memoria comprenden OLH, solos o en combinación con uno o más componentes adicionales, para proporcionar una fuente nutricional para reducir inflamación, tal como inflamación respiratoria (por ejemplo, inflamación inducida por virus respiratorio sincitial), inflamación entérica e inflamación nasofaríngea. Las composiciones nutricionales de la presente descripción que comprenden OLH también pueden proporcionar un crecimiento óptimo y un crecimiento y maduración equilibrados de los sistemas gastrointestinal e inmunológico del lactante, mejorando de este modo la habilidad del lactante para defenderse ante infecciones microbianas y modular respuestas inmunológicas a infecciones (por ejemplo, fagocitosis aumentada y producción aumentada de especies oxidativas reactivas).

Las composiciones nutricionales también proporcionan crecimiento y maduración de las células epiteliales intestinales en un lactante. En una realización específica, la administración de las composiciones nutricionales de la presente descripción que incluyen OLH y nucleótidos pueden activar aún más la actividad inmunológica en o mediante las células epiteliales intestinales en un recién nacido.

Asimismo, el uso de OLH en composiciones nutricionales puede reducir el crecimiento de virus respiratorios (por ejemplo, VRS, virus de parainfluenza humana tipo 2 y virus de la influenza A) y, por lo tanto, reducir infecciones de las vías respiratorias superiores inducidas por virus. Y es así como, utilizando OLH, solos o en combinación con otros factores que mejoran la inmunidad, en un producto nutricional, tal como una leche maternizada, actualmente es posible proporcionar al lactante una alternativa a, o suplemento de, la leche materna que imita más estrechamente los beneficios de esta.

Junto con un crecimiento y maduración mejorados del sistema inmunológico del lactante como se describe más arriba, el uso de las composiciones nutricionales de la presente descripción también funciona como un modulador inmunológico, reduciendo, de este modo, la inflamación inducida por infección en lactantes, niños pequeños y niños tales como infección inducida por virus respiratorio y, en particular, inflamación inducida por VRS, y otras enfermedades inflamatorias mediadas por infección.

La adición de OLH puede además aumentar los niveles de glutatión en el cuerpo y sangre de un lactante y, en realizaciones específicas, de un lactante prematuro.

60

Cuando se los utiliza en combinación con AGPCL y/o antioxidantes y, en particular, con carotenoides, los OLH pueden reducir el estrés oxidativo, que es una condición metabólica en la cual hay una producción aumentada y acumulación de biomoléculas oxidadas tales como peróxidos lípidos y sus catabolitos, grupos carbonilo de proteínas y ADN dañado por oxidación. Los resultados del estrés oxidativo varían entre cambios no deseados en el metabolismo e inflamación y muerte celular y tisular. Por consiguiente, reduciendo la incidencia de oxidación e inflamación no regulada en el lactante, se reduce el daño al revestimiento del tejido y la muerte celular, y también se reduce la incidencia de enfermedades inflamatorias, tales como enterocolitis necrotizante (NEC, por su sigla en inglés).

- 10 Además de los beneficios descritos más arriba, se ha descubierto que los productos nutricionales que incluyen OLH pueden modular la producción de citoquinas derivadas de monocitos en el lactante, incluso en ausencia de virus. Esta producción da como resultado una mejora en la inmunidad para prevenir aún más las infecciones microbianas y reducir el crecimiento de virus. En una realización específica, las citoquinas derivadas de monocitos producidas por la administración de las composiciones nutricionales de la presente descripción incluyen, por ejemplo, interleucina-10, interleucina-8, interleucina-1 α , interleucina-1 β , interleucina-1ra, y combinaciones de las mismas.

- Otro beneficio de utilizar OLH en composiciones nutricionales es que se ha descubierto que los OLH modulan la producción de IP-10, que es una quimiocina que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria a infecciones virales. De manera específica, existe una correlación positiva entre la gravedad de infecciones clínicas por VRS en niños y niveles de IP-10 en suero. Por consiguiente, una disminución de IP-10 indica una disminución de gravedad en infección por VRS. En una realización específica, la producción de IP-10 se reduce al nivel encontrado en controles no infectados.

- Se ha descubierto que, además de reducir la IP-10, los OLH reducen la formación de complejos neutrófilo-plaqueta (PNC, por su sigla en inglés), que está presente en la sangre humana y consiste en un máximo de 25 % de neutrófilos no estimulados. Puesto que los PNC están presentes en agregados, tienen una mayor capacidad para iniciar procesos inflamatorios y pueden aumentar la producción de especies oxidativas reactivas. Por consiguiente, una disminución en la formación de PNC puede conducir a una reducción de estrés oxidativo e inflamación en el lactante.

30 EJEMPLOS

- Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones y/o rasgos específicos de las composiciones nutricionales de la presente descripción. Los ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no han de considerarse como limitaciones de la presente descripción, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique otra cosa.

- Las composiciones ejemplificadas son composiciones nutricionales estables en almacenamiento preparadas de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la presente memoria, de tal modo que cada composición ejemplificada, a menos que se especifique otra cosa, incluye una realización procesada asépticamente y una realización envasada con autoclave.

45 EJEMPLOS 1-5

Los Ejemplos 1-5 ilustran emulsiones nutricionales listas para usar de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche condensada desnatada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
3' sialilactosa (3'SL)	0,0948	0,090	0,085	9,479	9,005
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40

leche					
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato Cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitaminas y minerales	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides 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 de potasio monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLOS 6-10

Los Ejemplos 6-10 ilustran emulsiones nutricionales listas para usar de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche condensada desnatada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
6'sialilactosa (6'SL)	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato Cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g

Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitaminas y minerales	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides 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 de potasio monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLOS 11-15

Los Ejemplos 11-15 ilustran emulsiones líquidas concentradas de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche condensada desnatada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en oleico	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Aceite de soja	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Aceite de coco	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
3'sialilactosa (3'SL)	0,1896	0,1802	0,1706	18,958	18,009
Galactooligosacáridos (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Concentrado de proteína de suero de leche	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Citrato de potasio	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Carbonato Cálcico	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g
Lecitina de soja	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoglicéridos	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Aceite de ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Cloruro potásico	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g

Premezcla de vitaminas y minerales	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixtos	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	AN	AN	AN	AN	AN
Fosfato de potasio monobásico	AN	AN	AN	AN	AN
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLOS 16-20

Los Ejemplos 16-20 ilustran emulsiones nutricionales listas para usar de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche condensada desnatada	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 OLH	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
6'sialilactosa (6'SL)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
2'fucosilactosa (2'FL)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Galactooligosacáridos (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Concentrado de proteína de suero de leche	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Citrato de potasio	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Carbonato Cálcico	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lecitina de soja	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Estabilizador	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Aceite de ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Cloruro potásico	226,45	226,45	226,45	226,45	226,45

	g	g	g	g	g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitaminas y minerales	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides 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 de potasio monobásico	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavina	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLOS 21-25

Los Ejemplos 21-25 ilustran emulsiones líquidas concentradas de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche condensada desnatada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en oleico	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Aceite de soja	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Aceite de coco	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
Mezcla de OLH	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853
6'sialilactosa (6'SL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'fucosilactosa (2'FL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Galactooligosacáridos (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Concentrado de proteína de suero de leche	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Citrato de potasio	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Carbonato Cálcico	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g
Lecitina de soja	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoglicéridos	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Aceite de ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Premezcla de nucleótido/cloruro	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Cloruro potásico	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Premezcla de vitaminas y minerales	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g

Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixtos	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	AN	AN	AN	AN	AN
Fosfato de potasio monobásico	AN	AN	AN	AN	AN
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLOS 26-30

Los Ejemplos 26-30 ilustran líquidos fortificantes de leche humana de la presente descripción, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla que aparece a continuación. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como 5 kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche desnatada	353	353	353	353	353
Sólidos de jarabe de maíz	85,3	85,3	85,3	85,3	85,3
Triglicéridos de cadena media	53,2	53,2	53,2	53,2	53,2
Concentrado de proteína de suero de leche	47,2	47,2	47,2	47,2	47,2
Mezcla de OLH	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853
6'sialilactosa (6'SL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'fucosilactosa (2'FL)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Fosfato cálcico	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5
Ácido ascórbico	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Citrato de potasio	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Cloruro de magnesio	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Citrato de sodio	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Cloruro sódico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Lecitina de soja	609 g	609 g	609 g	609 g	609 g
M-Inositol	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g
Niacinamida	400 g	400 g	400 g	400 g	400 g
Aceite de ARA	313 g	313 g	313 g	313 g	313 g
Acetato de tocoferilo	310 g	310 g	310 g	310 g	310 g
Sulfato de zinc	300 g	300 g	300 g	300 g	300 g
Pantotenato de calcio	182 g	182 g	182 g	182 g	182 g
Sulfato ferroso	133 g	133 g	133 g	133 g	133 g
Aceite de DHA	116 g	116 g	116 g	116 g	116 g
Palmitato de vitamina A	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
Sulfato cúprico	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g

Clorhidrato de tiamina	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g
Riboflavina	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g
Clorhidrato de piridoxina	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g
Vitamina D ₃	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g
Ácido fólico	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g
Biotina	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g
Sulfato manganoso	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Filoquinona	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g
Cianocobalamina	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Seleniato de sodio	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg

EJEMPLOS 31-35

Los Ejemplos 31-35 ilustran polvos nutricionales secados por pulverización de la presente descripción, cuyos 5 ingredientes se enumeran en la tabla que aparece más abajo. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por tanda de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 31	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
Leche condensada desnatada	698,5	698,5	698,5	698,5	698,5
Lactosa	386,0	386,0	386,0	386,0	386,0
Aceite de cártamo rico en oleico	114,4	114,4	114,4	114,4	114,4
Aceite de soja	85,51	85,51	85,51	85,51	85,51
Aceite de coco	78,76	78,76	78,76	78,76	78,76
3'sialilactosa (3'SL)	0,3792	0,3604	0,3412	37,916	36,0188
Galactooligosacáridos (GOS)	69,50	69,50	69,50	69,50	69,50
Concentrado de proteína de suero de leche	51,08	51,08	51,08	51,08	51,08
Citrato de potasio	9,168	9,168	9,168	9,168	9,168
Carbonato Cálcico	4,054	4,054	4,054	4,054	4,054
Lecitina de soja	1,120	1,120	1,120	1,120	1,120
Aceite de ARA	2,949	2,949	2,949	2,949	2,949
Premezcla de nucleótido/cloruro	2,347	2,347	2,347	2,347	2,347
Cloruro potásico	1,295	1,295	1,295	1,295	1,295
Ácido ascórbico	1,275	1,275	1,275	1,275	1,275
Premezcla de vitaminas y minerales	1,116	1,116	1,116	1,116	1,116
Aceite de DHA	1,113	1,113	1,113	1,113	1,113
Cloruro de magnesio	1,038	1,038	1,038	1,038	1,038
Cloruro sódico	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g
Sulfato ferroso	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g
Cloruro de colina	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g
Premezcla de vitaminas A, D ₃ , E, K ₁	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g
Palmitato de ascorbilo	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g
Premezcla de carotenoides mixtos	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g
Tocoferoles mixtos	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g
L-carnitina	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g
Riboflavina	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g
Fosfato tricálcico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Fosfato de potasio monobásico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23

Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN= según sea necesario					

EJEMPLO 36

En este ejemplo se analiza el efecto de los oligosacáridos de leche humana purificados (OLH) en la inhibición *in vitro* de infecciosidad viral.

Las muestras se prepararon mediante co-incubación de una dosis de virus uniforme de entre alrededor de 500 unidades/mL y alrededor de 1.000 unidades/mL de uno de tres virus respiratorios: (1) virus respiratorio sincitial (VRS); (2) virus de parainfluenza humana (HPIV3); o (3) virus de influenza H1N1 con uno de los siguientes OLH: (1) 3'-sialilactosa (3'SL); (2) 6'-sialilactosa (6'SL); (3) 3'-fucosilactosa (3'FL); (4) 2'-fucosilactosa (2'FL); (5) lacto-N-neotetraosa (LNnT); o (6) ácido siálico (AS). Los OLH se añaden en concentraciones de o bien 1 mg/mL o 10 mg/mL. Se evaluaron las actividades antivirales de los distintos OLH en los virus respiratorios y los resultados se muestran en la siguiente tabla:

OLH	IC ₅₀ (mg OLH/mL)		
	VRS	HPIV3	Influenza H1N1
3'SL	>10	>10	~5
6'SL	>10	>10	~10
3'FL	~5	~2	~5
2'FL	>10	>10	~10
LNnT	>10	NT	>10
AS	NT	~2	~5
NP = No probado			

Los resultados muestran que la 3'FL, en una concentración de 1 mg/mL (IC₅₀ ~2-5 mg/mL), tiene actividad antiviral para los tres virus respiratorios. El resultado es inesperado puesto que informes publicados previamente muestran que solo las formas oligo sialiladas proporcionan actividad antiviral. El AS inhibe de forma significativa los virus de HPIV3 y H1N1 en una concentración de 1 mg/mL. El virus de la influenza H1N1 también se inhibe con 3'SL en una concentración de 1 mg/mL.

EJEMPLO 37

En este ejemplo de la descripción se analiza la habilidad de distintos OLH para bloquear la infecciosidad del virus de la influenza H1N1 *in vitro*.

La infecciosidad del virus se evalúa observando el efecto citopático (ECP) y cuantificando unidades formadoras de foco de virus. Para crear disoluciones madre de virus, se compra virus de influenza H1N1 en ATCC (VR 1469) y se expanden en células epiteliales (ATCC CCL-34) de riñón canino Madin-Darby (MDCK). Los sobrenadantes libres de células se congelan en alícuotas para mantener las disoluciones madre de virus. Durante el cultivo de virus y la expansión inicial para crear disoluciones madre de virus, se observa el ECP celular.

Para cuantificar la infecciosidad del virus, se desarrolla un ensayo de unidades formadoras de focos inmunocitoquímicos (FFU, por su sigla en inglés) utilizando anticuerpos monoclonales de ratón adquiridos contra la nucleoproteína del virus acoplada con un anticuerpo secundario biotinilado anti-ratón IgG. Para visualizar focos de células infectadas con virus, el desarrollo del color se realizó utilizando Strepavidin HRP (ABC de Vector Laboratories, Inc.). Si bien el número total de focos de virus es, en apariencia, proporcional a la concentración de virus infectante, los focos son relativamente grandes, dispersos y hay numerosas células infectadas individualmente que no forman focos, especialmente en concentraciones de virus más altas. Puesto que esto hace que la cuantificación de la infecciosidad del virus sea difícil y lleve tiempo, el ensayo de FFU se perfecciona adicionalmente variando la concentración de virus y aplicando un medio de superposición de goma tragacanto para ayudar a reducir la propagación del movimiento browniano del virus por toda la capa celular.

El uso de goma tragacanto mejora el estudio reduciendo la cantidad de células infectadas individualmente a la vez que permite la formación de focos fácilmente observables. Aunque los focos varían de tamaño, algunos de ellos siendo bastante grandes, todavía se pueden cuantificar con facilidad y son directamente proporcionales a la concentración o título de virus utilizando una técnica de cuadrícula durante la enumeración.

Una vez que se verifica, el estudio se utiliza con distintos OLH para la habilidad de bloquear la infecciosidad del virus H1N1. De manera específica, los OLH se añaden en concentraciones de 0,01 mg/mL, 0,1 mg/mL, 1,0 mg/mL, y 10 mg/mL, a la suspensión de virus inoculante, se incuban a 37 °C durante una hora, y a continuación se añaden a células monocapa MDCK. Se permite que esta mezcla se una a la capa celular durante treinta minutos a 37 °C. A continuación la capa celular se lava y las células se incuban adicionalmente durante alrededor de 18-24 horas antes de fijarse y procesarse para el manchado inmunocitoquímico. Los resultados se muestran en la figura 1.

Como se muestra en la figura 1, cada uno de 3'FL, 3'SL y AS inhiben la infecciosidad del virus por encima de 90 % cuando se los utiliza en una concentración de 10 mg/mL. Las 2'FL y 6'SL inhiben la infecciosidad en aproximadamente 60% a 10 mg/mL.

EJEMPLO 38

En este ejemplo de la descripción se evalúan las composiciones nutricionales que incluyen distintos OLH para observar sus efectos en la reducción del estrés oxidativo en lechones prematuros.

Los lechones prematuros se hacen nacer por cesárea al 92 % de su gestación. Los lechones reciben nutrición parenteral total (NPT) durante 48 horas. Al cabo de 48 horas, se detiene la NPT y los lechones se dividen en tres grupos de manera aleatoria: un grupo de leche maternizada (n=7) al que se le alimenta con Enfamil® Lacto-Free, disponible en Mead Johnson Evansville, IN; un grupo de tratamiento (n=9) al que se le alimenta con Enfamil® Lacto-Free con la adición de una combinación de 400 mg/L de 6'SL, 1.500 mg/L de 2'FL, y 200 mg/L de LNnT; y un grupo de calostro (n=5) al que se le alimenta con calostro bovino. Los lechones se alimentan con lo que les corresponda según su grupo por vía enteral a una velocidad de 120 mL de leche maternizada por cada kg de peso corporal durante las siguientes 48 horas. A continuación se procede a la eutanasia de los lechones al cabo de 48 horas de nutrición enteral (NE), o antes si el lechón desarrolla signos de enterocolitis necrotizante. Se recogen muestras de sangre por catéter de arteria umbilical y se separa el plasma de la sangre y se almacena a -70 °C hasta que se analiza.

Se miden las concentraciones de glutatión (GSH) en plasma extraído de los lechones inmediatamente antes de la hora de alimentarles (tiempo 0), y a las 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, y 48 horas después de alimentarles utilizando un ensayo disponible en el mercado (estudio de glutatión NWLSS #NWK-GSH01, Northwest Life Science Specialties, Vancouver, WA). Los resultados se muestran en la figura 2.

Como se muestra en la figura 2, la concentración de GSH en plasma sanguíneo del grupo de control disminuye desde el tiempo 0 hasta 6 horas después de la alimentación. El GSH permanece más bajo en el grupo de control 24 horas después de NE. Por otra parte, los lechones alimentados con la composición con una combinación de OLH presentan un patrón de niveles de GSH en plasma sanguíneo que son comparables a los de lechones alimentados con calostro.

EJEMPLO 39

En este ejemplo se demuestran las habilidades de 3' SL, 6'SL, y LNnT para reducir inflamación inducida por virus *in vitro*.

De manera específica, se añade o bien 3'SL o 6'SL en concentraciones de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, o 0,5 mg/mL a células mononucleares de sangre periférica jóvenes y se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 % para pretratar las células durante aproximadamente 24 horas. Se añade LNnT en concentraciones de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, o 1 mg/mL a células mononucleares de sangre periférica jóvenes y se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 % para pretratar las células durante aproximadamente 24 horas. Se incluye lactosa como control de carbohidrato. Se incluyen controles de concentración de unidades de endotoxinas concordantes para permitir la diferenciación de los efectos de los ingredientes respecto de los bajos niveles de endotoxina inherentes. A continuación se incuban algunas variables con VRS a una multiplicidad de infección (MDI) de 0,1 durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5%. Se incuban variables de control sin infección con un medio durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5%. Al cabo de aproximadamente una hora, se añade un medio nuevo solo, o un medio nuevo que contiene la concentración apropiada de 3'SL, 6'SL, LNnT, lactosa, o endotoxina a los tubos apropiados y las células se incuban durante 48 horas a 37 °C en CO₂ al 5%. Se recogen los sobrenadantes al cabo de 24 y 48 horas después de la infección.

Se miden las citoquinas en sobrenadantes para cada variable a las 24 y 48 horas para evaluar los efectos de los OLH en la respuesta inmunológica temprana a VRS. Se miden las citoquinas utilizando kits de citoquina humana

Bio-Plex con configuración personalizada disponibles en Bio-Rad. Los resultados para la proteína inducible por interferón 10 (IP-10, también conocida como CXCL 10) se muestran en las figuras 3 y 4 para 3'SL y 6'SL, y en las figuras 5 y 6 para LNnT. La IP-10 es una quimiocina CXC que atrae, se une a y activa el receptor CXCR3 en células asesinas naturales y linfocitos T de memoria. La IP-10 se expresa mediante monocitos y varias otras células, y es inducida por el interferón. Existe una correlación positiva entre la gravedad de enfermedades clínicas por VRS en niños (medida por: duración de hospitalización, fiebre y cantidad de días de oxigenoterapia) y la IP-10 en suero. Por consiguiente, una disminución de IP-10 indica una disminución de gravedad de enfermedad por VRS experimentada.

Los resultados de IP-10 para 3'SL y 6'SL se detallan en las figuras 3 y 4 y muestran cierta variabilidad en las respuestas de los donantes, pero sorprendentemente la 6'SL sin duda regula negativamente la IP-10 en variables infectadas con virus en ambos donantes. Obsérvese que la 6'SL puede reducir los niveles de IP-10 hallados en controles no infectados. La 3'SL no es efectiva en el Donante B, pero regula negativamente la IP-10 inducida por VRS en el Donante E. Estos datos muestran que tanto la 3'SL como la 6'SL atenúan la IP-10 inducida por VRS, pero que la 6'SL es más efectiva en la regulación negativa de la IP-10. Los resultados también indican que los niveles por debajo de 0,1 mg/mL de 6'SL así como los niveles por encima de 0,5 mg/mL pueden ser efectivos para reducir la IP-10 en algunos individuos.

Los resultados de IP-10 para LNnT se detallan en las figuras 5 y 6 y muestran cierta variabilidad en las respuestas de los donantes, pero sorprendentemente la LNnT sin duda regula negativamente la IP-10 en variables infectadas con virus en ambos donantes. Obsérvese que la LNnT puede reducir los niveles de IP-10 hallados en controles no infectados. Los resultados también indican que los niveles entre 0,2 y 1 mg de LNnT/mL así como los niveles por encima de 1 mg/mL pueden ser efectivos para reducir la IP-10 en algunos individuos. La inclusión de controles de concentración de unidades de endotoxinas concordantes sin duda indica que la disminución de IP-10 no se debe a la presencia de niveles muy bajos de endotoxina en la LNnT.

En las figuras 7 y 8, los resultados de citoquina también muestran sorprendentemente que la 6'SL aumenta la concentración de interleucina 10 (IL-10) dependiendo de la dosis en presencia o ausencia de VRS. Los resultados de IL-10 para LNnT se muestran en las Figuras 9 y 10. De manera sorprendente, la LNnT aumenta la concentración de IL-10 dependiendo de la dosis en presencia o ausencia de VRS. La IL-10 se produce mediante linfocitos T CD8+ activados, mediante linfocitos T CD4+ después de activación tanto específica de antígenos como policlinal, y mediante monocitos después de activación celular por lipopolisacáridos bacterianos. La inclusión de controles de concentración de unidades de endotoxinas concordantes sin duda diferencia que el aumento de IL-10 no se debe a la presencia de niveles muy bajos de endotoxina en la 6'SL o la LNnT.

De manera sorprendente, se descubre que un pretratamiento con 6'SL, 3'SL, o LNnT durante 24 horas es efectivo para reducir la inflamación causada por VRS. Asimismo, se muestra que la 6'SL y la LNnT son más efectivas que la 3'SL para atenuar la inflamación inducida por virus medida por una disminución de IP-10. Además, se muestra que la 6'SL es inmunomoduladora en ausencia del virus, puesto que la inclusión de 6'SL induce y/o modifica la producción de citoquinas derivadas de monocitos tales como IL-10, MIP-1 β , Interferón- γ , IL-8, IL-1 α , IL-1 β , e IL-1ra. De manera sorprendente, la 3'SL también es inmunomoduladora en presencia o ausencia del virus, puesto que la inclusión de 3'SL induce y/o modifica la producción de citoquinas derivadas de monocitos tales como MIP-1 β , Interferón- γ , IL-8, y IL-1ra. De manera sorprendente, la LNnT también es inmunomoduladora en presencia o ausencia del virus, puesto que la inclusión de LNnT induce y/o modifica la producción de citoquinas derivadas de monocitos tales como IL-10, MIP-1 β , Interferón- γ , IL-8, IL-1 α , IL-1 β , e IL-1ra.

EJEMPLO 40

En este ejemplo se analiza la combinación de 3'SL y 6'SL para reducir la citoquina inflamatoria IL-8 *in vitro*.

De manera específica, se añaden 3'SL y 6'SL individualmente en concentraciones de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, o 0,5 mg/mL o en combinación (Conjunto 1 = 1 parte de 3'SL y 1 parte de 6'SL; Conjunto 2 = 1 parte de 3'SL y 2 partes de 6'SL), en concentraciones totales de 0,2 mg/mL, 0,4 mg/mL, o 1,0 mg/mL a células mononucleares de sangre periférica jóvenes (CMSP) y se incuban a 37 °C en CO₂ al 5% para pretratar las células durante aproximadamente 24 horas. Se incluye lactosa como control de carbohidrato. Se incluyen controles de concentración de unidades de endotoxinas concordantes para permitir la diferenciación de los efectos de los ingredientes respecto de los bajos niveles de endotoxina inherentes. Al cabo de aproximadamente 24 horas, se incuban algunas variables con VRS a una multiplicidad de infección (MDI) de 0,1 durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5%. Se incuban variables de control sin infección con un medio durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5%. Al cabo de aproximadamente una hora, se añade un medio nuevo solo, o un medio nuevo que contiene la concentración apropiada de 3'SL o 6'SL, individualmente o en combinación, a las variables apropiadas y las CMSP se incuban

durante 48 horas a 37 °C en CO₂ al 5%. Se recogen los sobrenadantes al cabo de 24 y 48 horas después de la infección, se llevan a cabo las alícuotas y se almacenan congelados a -70 °C para análisis posteriores. Se miden las citoquinas en sobrenadantes para cada variable a las 24 y 48 horas para evaluar los efectos de la 3'SL y/o 6'SL en la respuesta inmunológica temprana a VRS. Se miden las citoquinas utilizando kits de citoquina humana Bio-Plex con configuración personalizada disponibles en Bio-Rad.

Los resultados de interleucina 8 (IL-8) se muestran en la figura 11. La IL-8 se produce por monocitos, macrófagos y fibroblastos estimulados y es un factor quimiotáctico para todos los inmunocitos migratorios. La IL-8 activa los neutrófilos y mejora el metabolismo de especies reactivas del oxígeno. *In vivo*, la IL-8 se une fuertemente a eritrocitos y, una vez producida la unión, no vuelve a activar los neutrófilos. La IL-8 es una citoquina inflamatoria y, como tal, por lo general se desea disminuir el nivel de IL-8.

Como se muestra en la figura 11, la combinación de 3'SL y 6'SL modifica la dinámica de la respuesta de la IL-8 tanto en presencia como en ausencia de VRS. De forma individual, en presencia de VRS, aumentar las concentraciones de 3'SL y 6'SL aumenta la IL-8. El Conjunto 2 y en cierta medida el Conjunto 1 muestran una concentración de IL-8 en descenso con aumento en la concentración de OHL. Como tal, es posible concluir que administrando una combinación de 3'SL y 6'SL, la inflamación se puede reducir.

EJEMPLO 41

En este ejemplo de la descripción se demuestra la habilidad de la 2'FL para reducir las especies reactivas del oxígeno (ERO) extracelulares en células mononucleares de sangre periférica jóvenes (CMSP) no infectadas e infectadas con VRS en presencia o ausencia de acetato de miristato de forbol (AMF).

El día 0, se aíslan CMSP humanas jóvenes de sangre completa. Se añade 2'FL a las CMSP en concentraciones de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, o 1 mg/mL y se incuba durante aproximadamente 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5%. El día 1 se retiran los sobrenadantes de las células y las CMSP se incuban con un medio solo o un medio más virus respiratorio sincitial (VRS) durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5% a una multiplicidad de infección (MDI) de 1. Al cabo de aproximadamente una hora, se añade un medio nuevo solo, o un medio nuevo que contiene la concentración apropiada de 2'FL a los tubos apropiados, y las células se incuban durante 48 horas a 37 °C en CO₂ al 5%.

El día 3, se elimina el 20% (3,5 x 10⁵ células) del cultivo de CMSP para analizar la producción de oxígeno reactivo derivado de la NADPH oxidasa utilizando la sonda quimioluminiscente isoluminol. Las células aisladas se dividen de manera uniforme en dos tubos con la mezcla de reacción que contiene isoluminol y peroxidasa de rábano picante. Un tubo se trata con forbol-12-miristato-13-acetato para inducir la activación del complejo enzimático NADPH oxidasa. La quimioluminiscencia derivada del oxígeno reactivo se controla en un luminómetro durante un periodo de 60 minutos. La producción de oxígeno reactivo se cuantifica integrando la superficie debajo de la curva durante el periodo de 60 minutos. Los sobrenadantes de CMSP restantes y los lisados celulares se recogen por separado, se llevan a cabo las alícuotas y se almacenan congelados a -70 °C para análisis posteriores.

Los resultados según se muestran en la figura 12B indican que la 2'FL atenúa la liberación de especies reactivas del oxígeno (ERO) extracelulares en células no infectadas (0,1- 0,2 mg de 2'FL/mL) y células infectadas (0,1-1,0 mg de 2'FL/mL) en ausencia de acetato de miristato de forbol (AMF). Los resultados según se muestran en la figura 12A indican que la 2'FL atenúa las ERO en CMSP no infectadas (0,1- 1,0 mg de 2'FL/mL) e infectadas (0,1-0,2 mg de 2'FL/mL) en presencia de AMF. Atenuar las ERO puede disminuir el daño por estrés oxidativo inducido por VRS a los pulmones y otros tejidos.

EJEMPLO 42

En este ejemplo de la descripción se demuestra la habilidad de la combinación de 2'FL y 6'SL para reducir la IP-10, un marcador de inflamación viral *in vitro*.

En particular, el día 0, se aíslan células mononucleares de sangre periférica humanas jóvenes (CMSP) de sangre completa. Se añade 2'FL (en concentraciones de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,5 mg/mL o 1 mg/mL) sola o en combinación con 6'SL (en concentraciones de 0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL o 1 mg/mL) a las CMSP y se incuba durante aproximadamente 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5%. El día 1 se retiran los sobrenadantes de las células y las CMSP se incuban con un medio solo o un medio más virus respiratorio sincitial (VRS) durante aproximadamente 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5% a una multiplicidad de infección (MDI) de 1. Al cabo de aproximadamente una hora, se añade un medio nuevo solo, o un medio nuevo que contiene la concentración

apropiada de 2'FL y/o 6'SL a los tubos apropiados, y las células se incuban durante 48 horas a 37 °C en CO₂ al 5%. El día 3 se recogen los sobrenadantes (48 horas después de la infección). Se miden las citoquinas en sobrenadantes para cada variable a las 48 horas usando kits de citoquina humana Luminex para evaluar los efectos de los OLH en la respuesta inmunológica temprana a VRS.

5

Sorprendentemente, como se muestra en la figura 13, la combinación de 2'FL y 6'SL reduce de manera sinérgica la producción de IP-10 en un 54%. La proteína inducible por interferón 10 (IP-10, también conocida como CXCL10) es una quimiocina CXC que atrae, se une a y activa el receptor CXCR3 en células asesinas naturales y linfocitos T de memoria. La IP-10 se expresa mediante monocitos y varias otras células, y es inducida por el interferón. Existe una

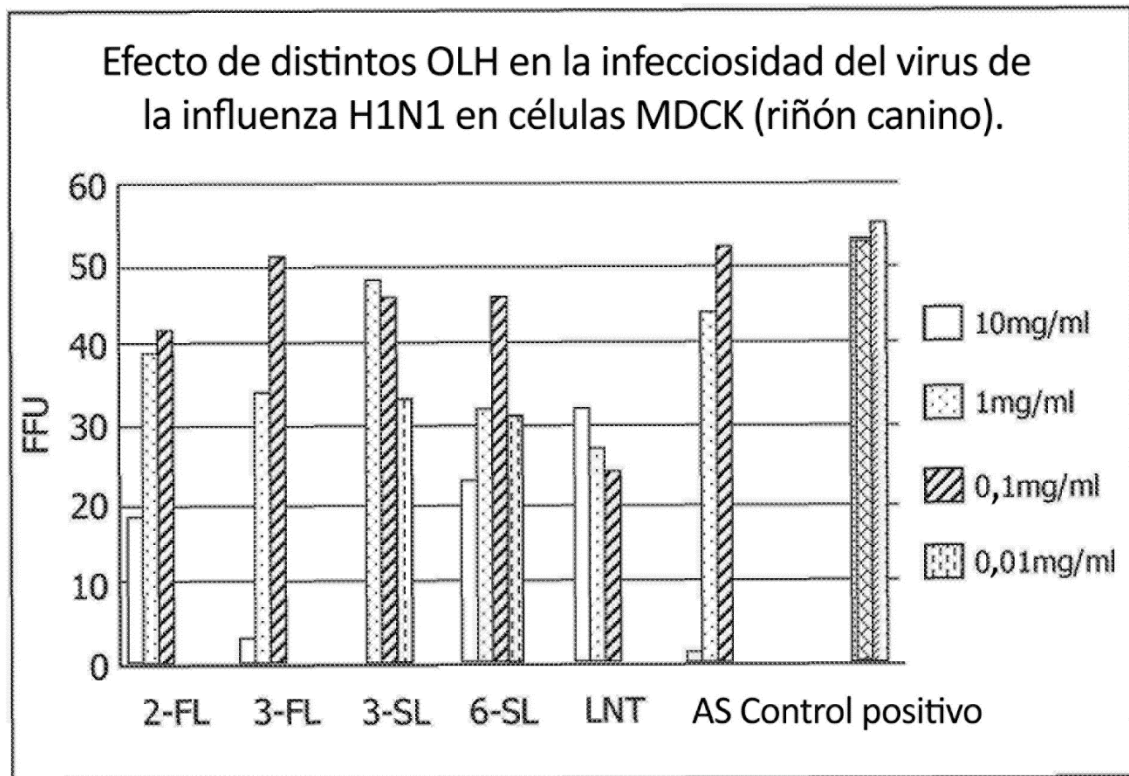
10

correlación positiva entre la gravedad de enfermedades clínicas por VRS en niños (medida por: duración de hospitalización, fiebre y cantidad de días de oxigenoterapia) y la IP-10 en suero. Por consiguiente, una disminución de IP-10 puede indicar una disminución de gravedad de enfermedad por VRS experimentada. Como tal, a partir de los resultados es posible concluir que, administrando una combinación de 2'SL y 6'SL, se puede reducir la gravedad de la enfermedad por VRS experimentada.

REIVINDICACIONES

1. Una leche maternizada pediátrica sintética para uso en la modulación de inflamación inducida por virus respiratorio, comprendiendo la leche maternizada pediátrica sintética una mezcla de 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa en una concentración de 0,001 mg/mL a 20 mg/mL, donde la 3'-sialilactosa está presente en una cantidad de 0,001 mg/mL a menos de 0,15 mg/mL.
2. La leche maternizada pediátrica sintética de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende entre 0,001 mg/mL y menos de 0,23 mg/mL de la mezcla de 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa.
3. La leche maternizada pediátrica sintética de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende entre 0,001 mg/mL y menos de 0,15 mg/mL de la mezcla de 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa.
4. La leche maternizada pediátrica sintética de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende entre más de 0,65 mg/mL y 20 mg/mL de la mezcla de 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa.
5. La leche maternizada pediátrica sintética de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la 6'-sialilactosa está presente en una concentración que oscila entre 0,001 mg/mL y menos de 0,25 mg/mL.
6. La leche maternizada pediátrica sintética de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la 6'-sialilactosa está presente en una concentración que oscila entre más de 0,4 mg/mL y 20 mg/mL.
7. La leche maternizada pediátrica sintética de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde modular la inflamación inducida por virus respiratorio comprende modular una respuesta inflamatoria a una infección producida por virus respiratorio.

FIG. 1



Control de virus infeccioso = ~52-55 FFU

FIG. 2

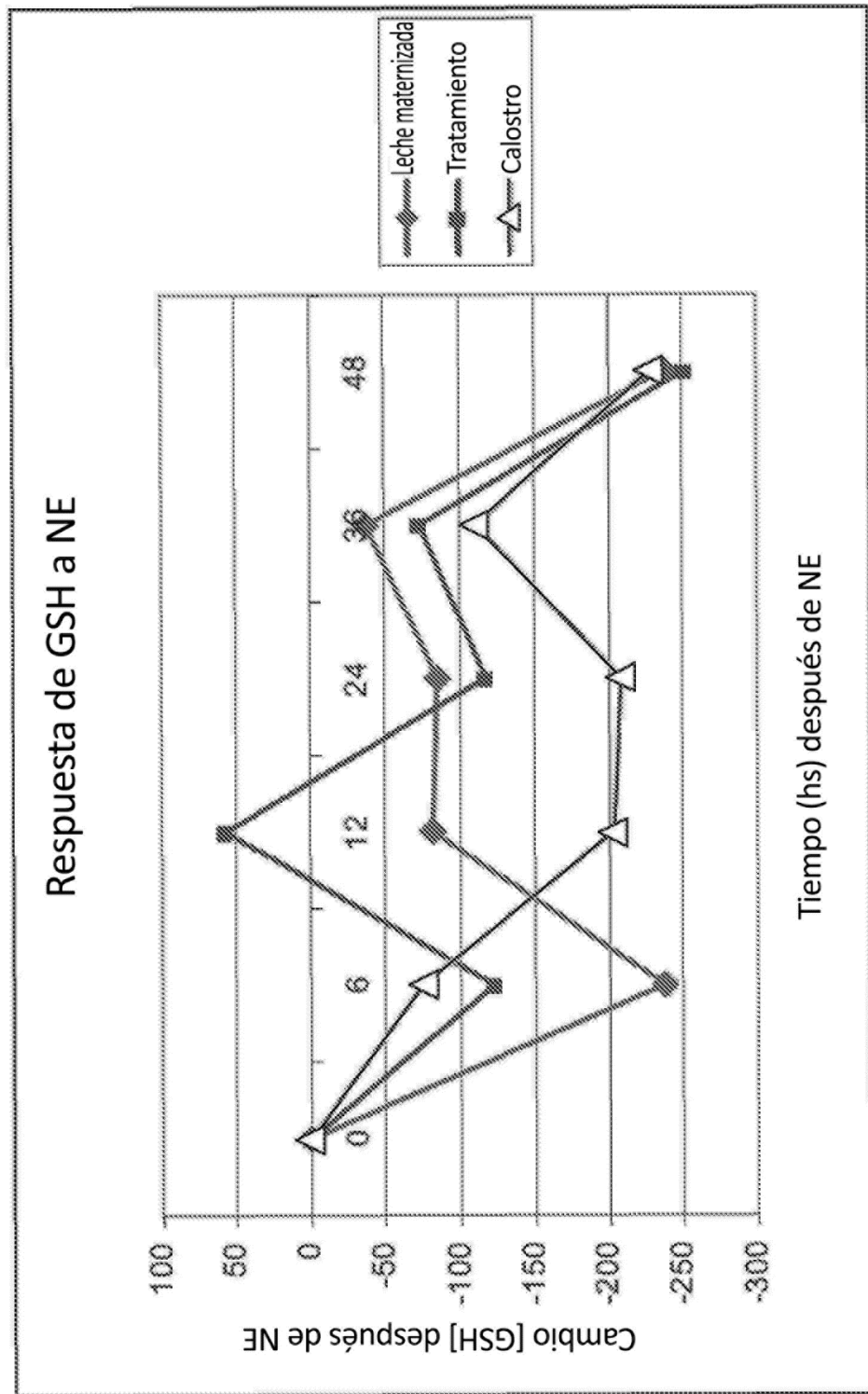


FIG. 3

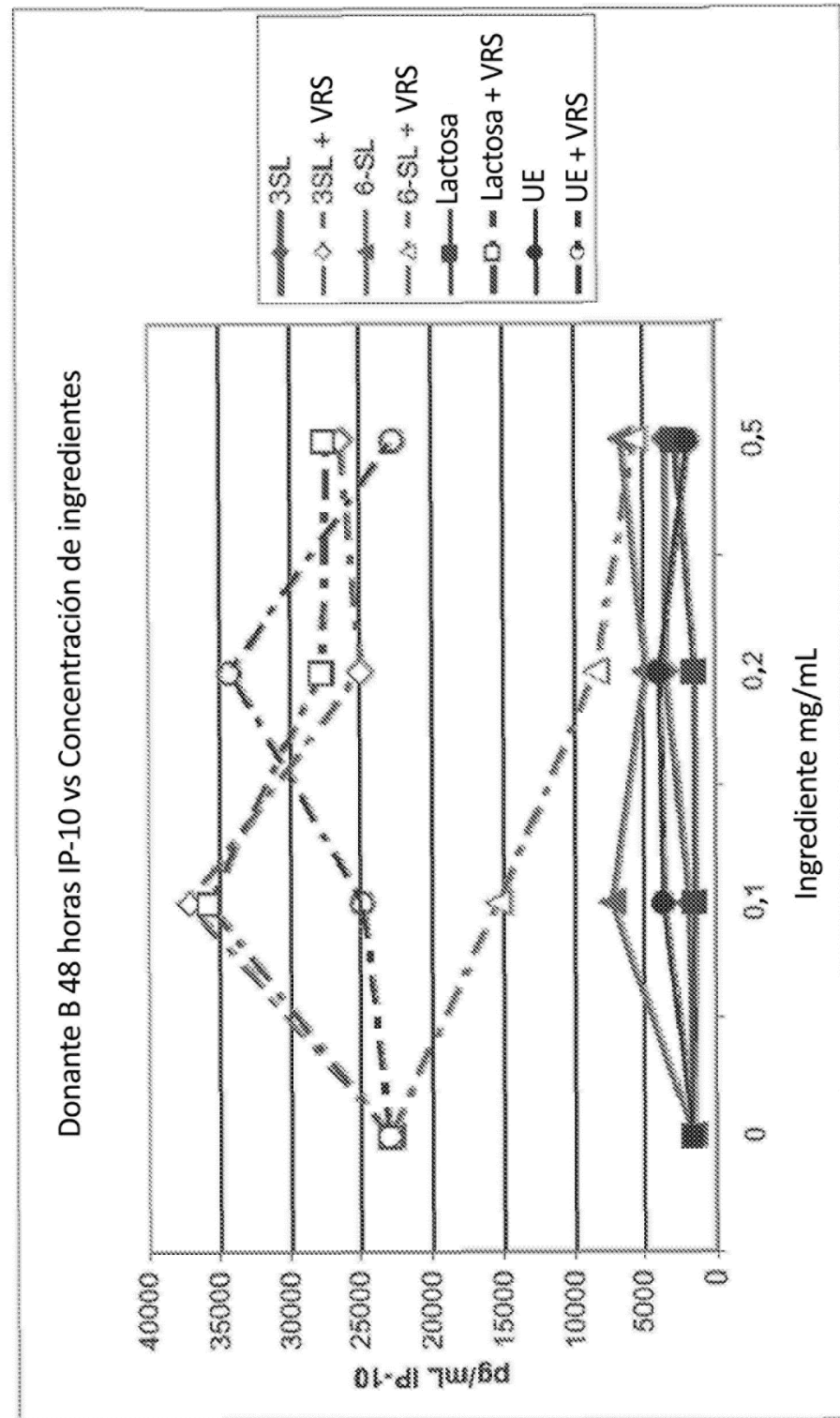


FIG. 4

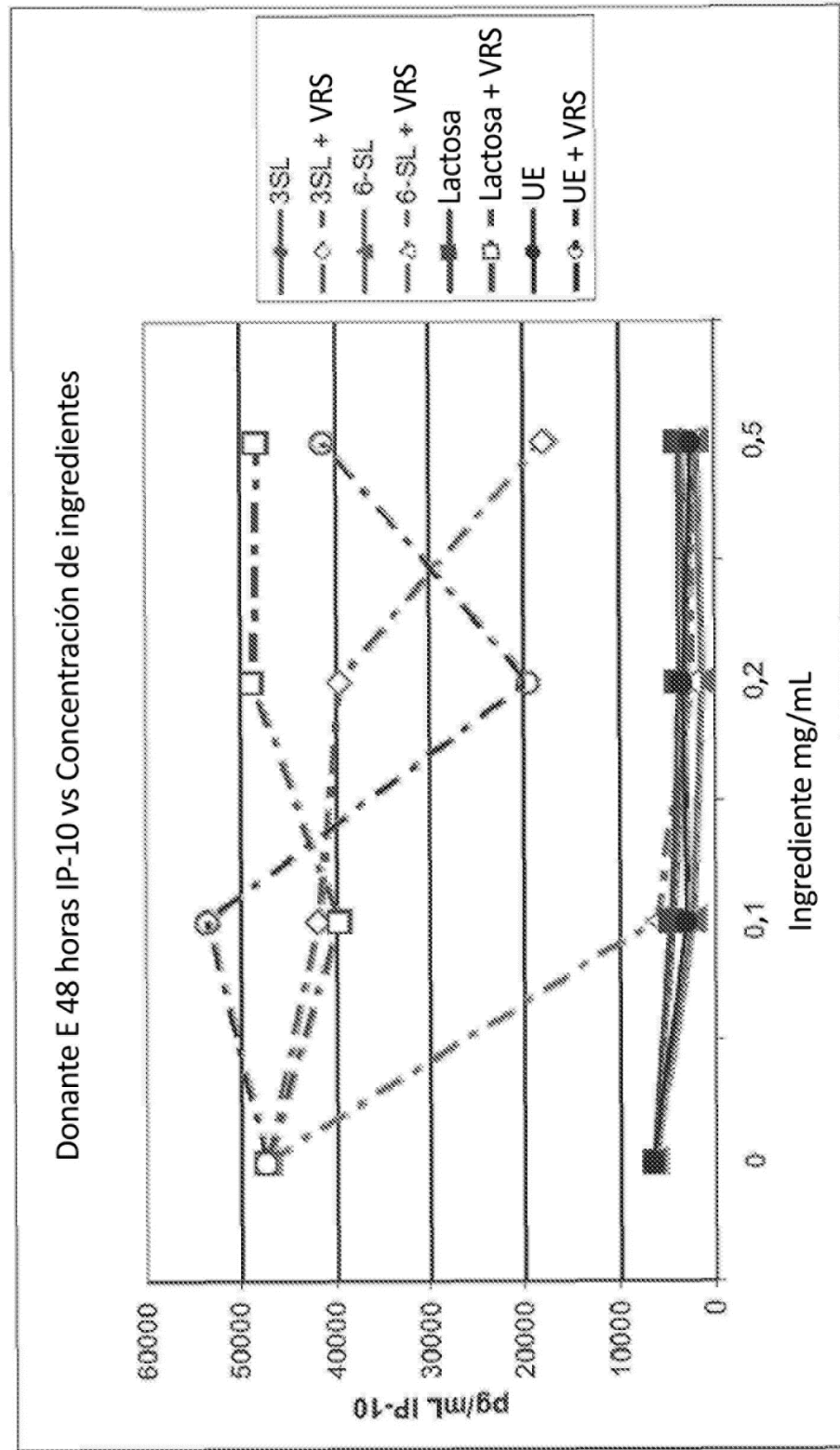


FIG. 5

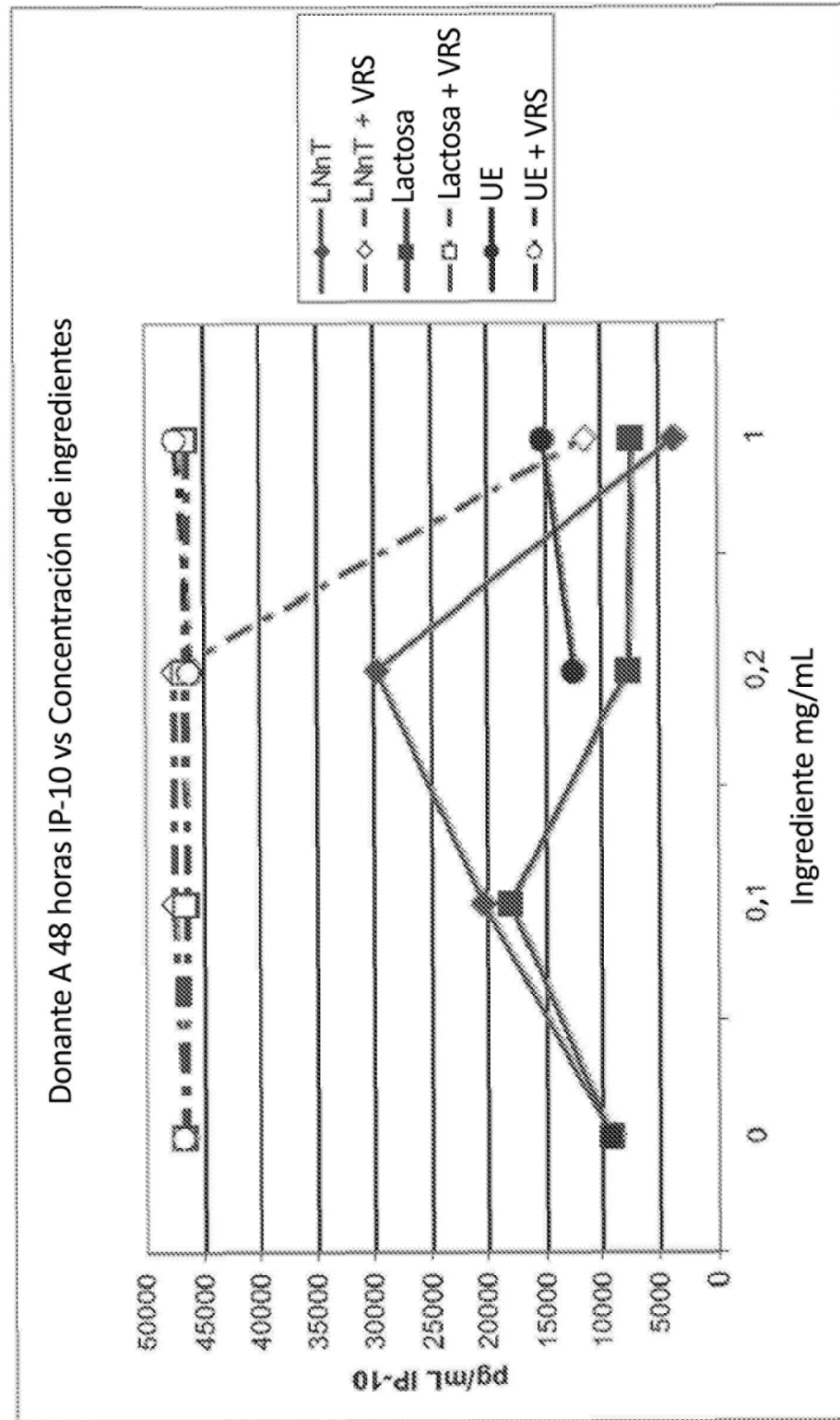


FIG. 6

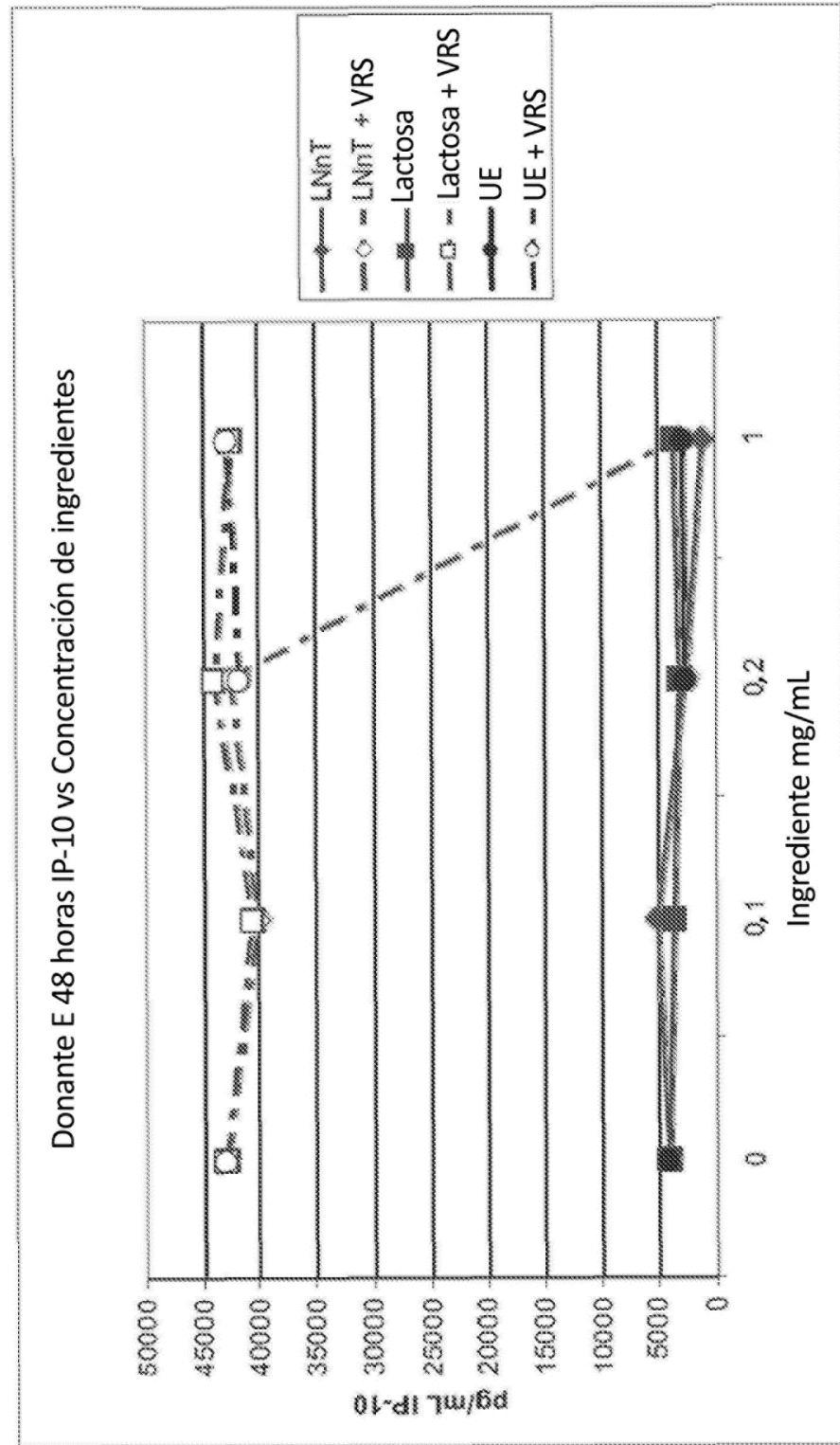


FIG. 7

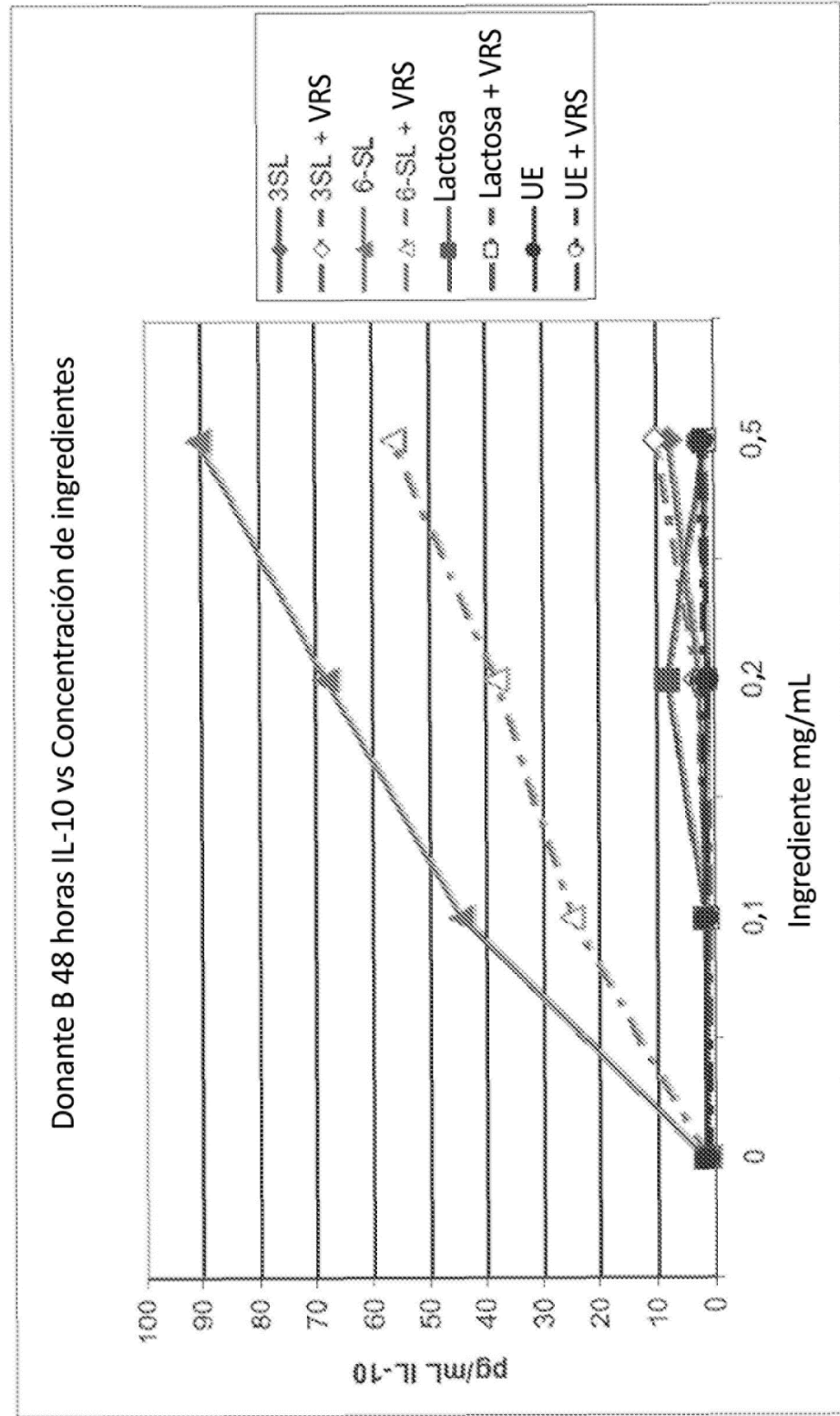


FIG. 8

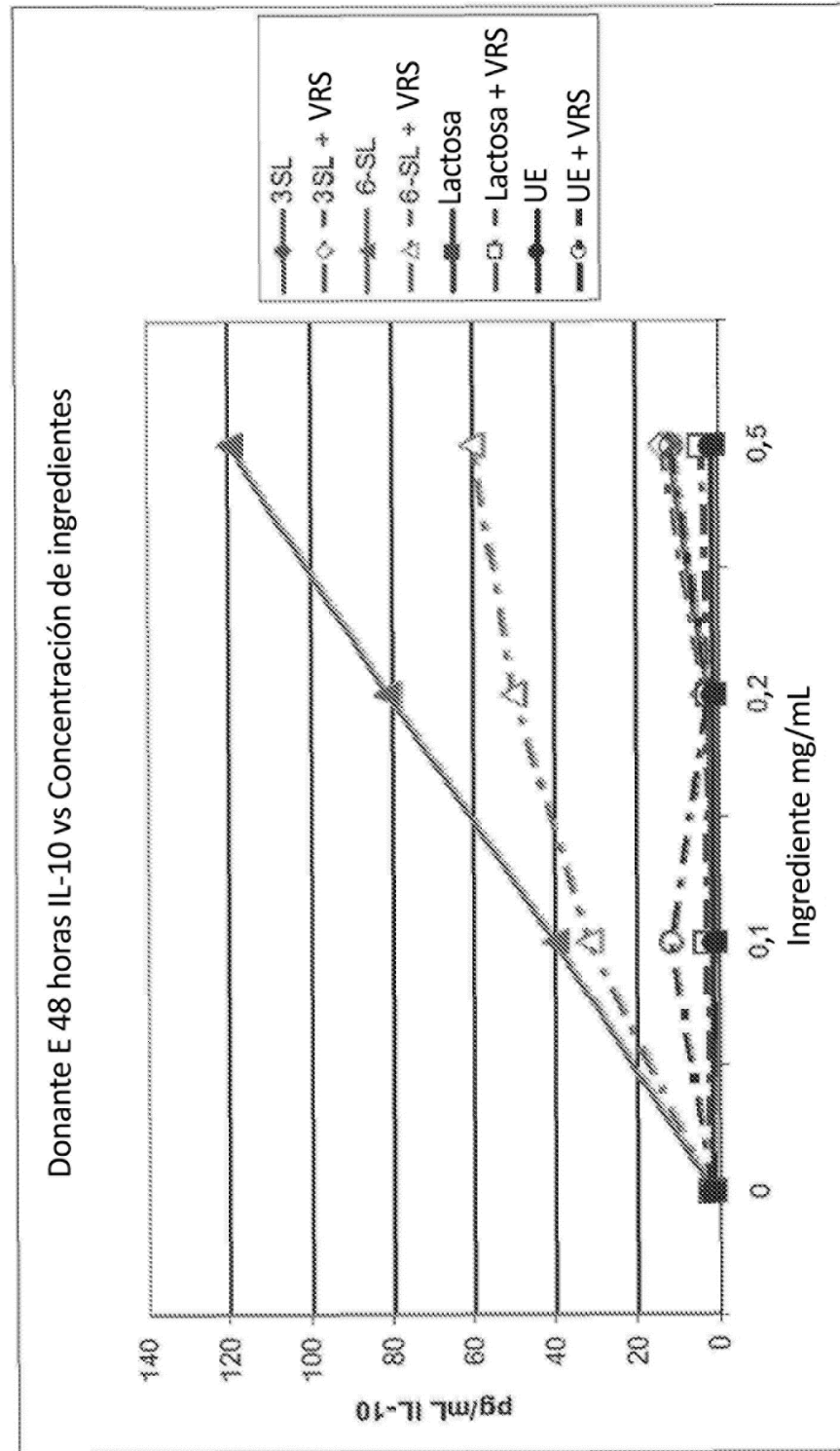


FIG. 9

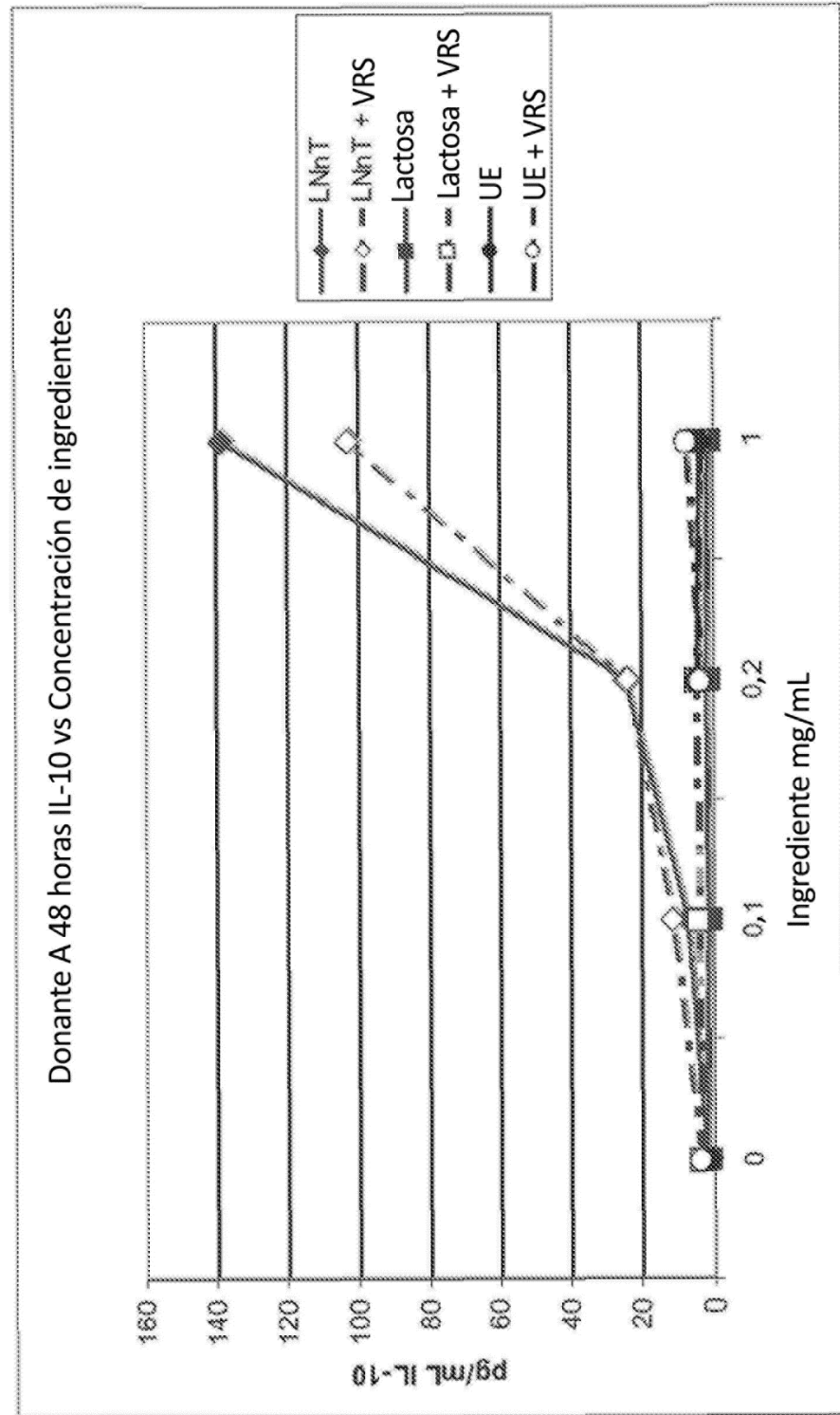


FIG. 10

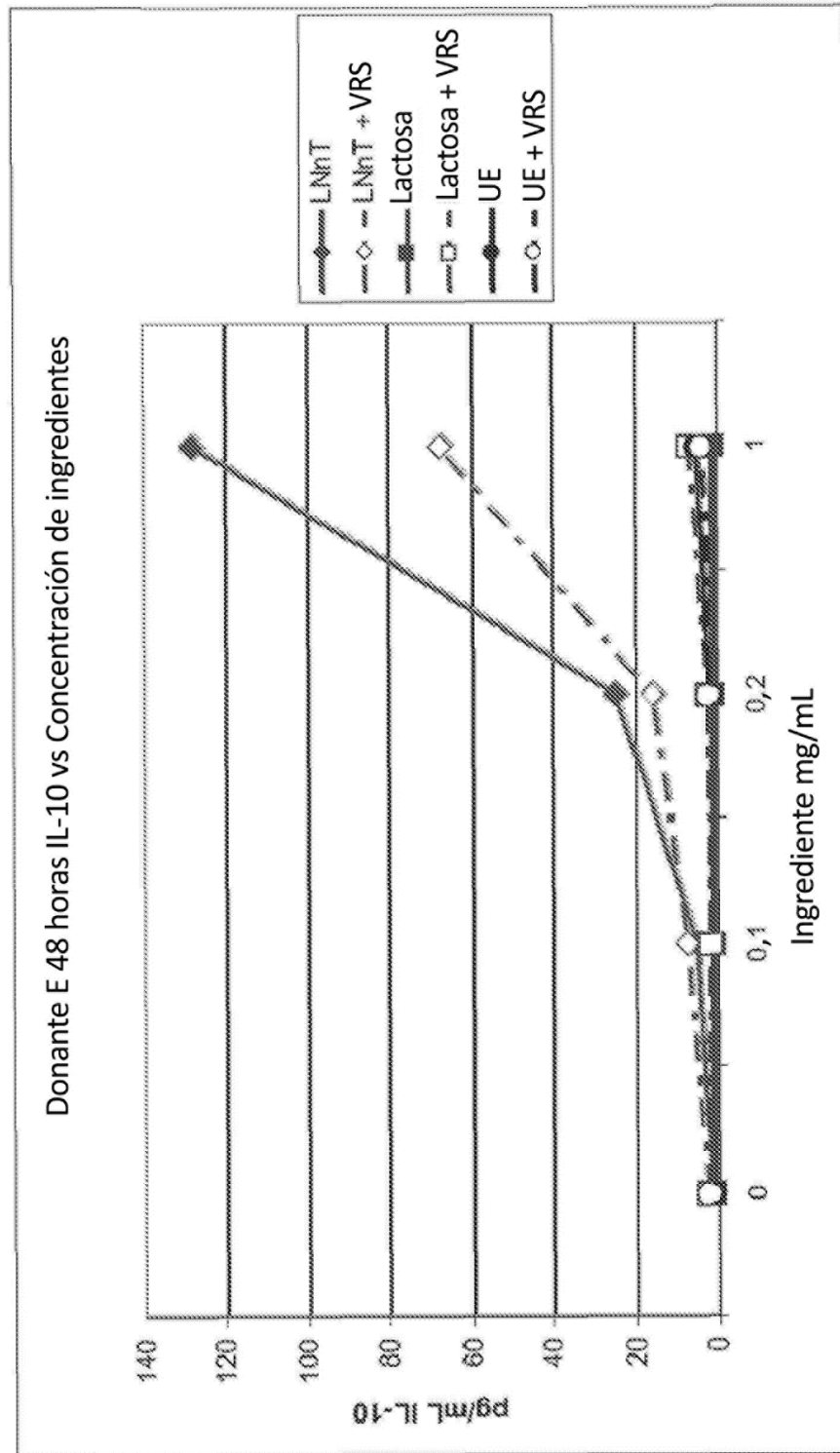


FIG. 11

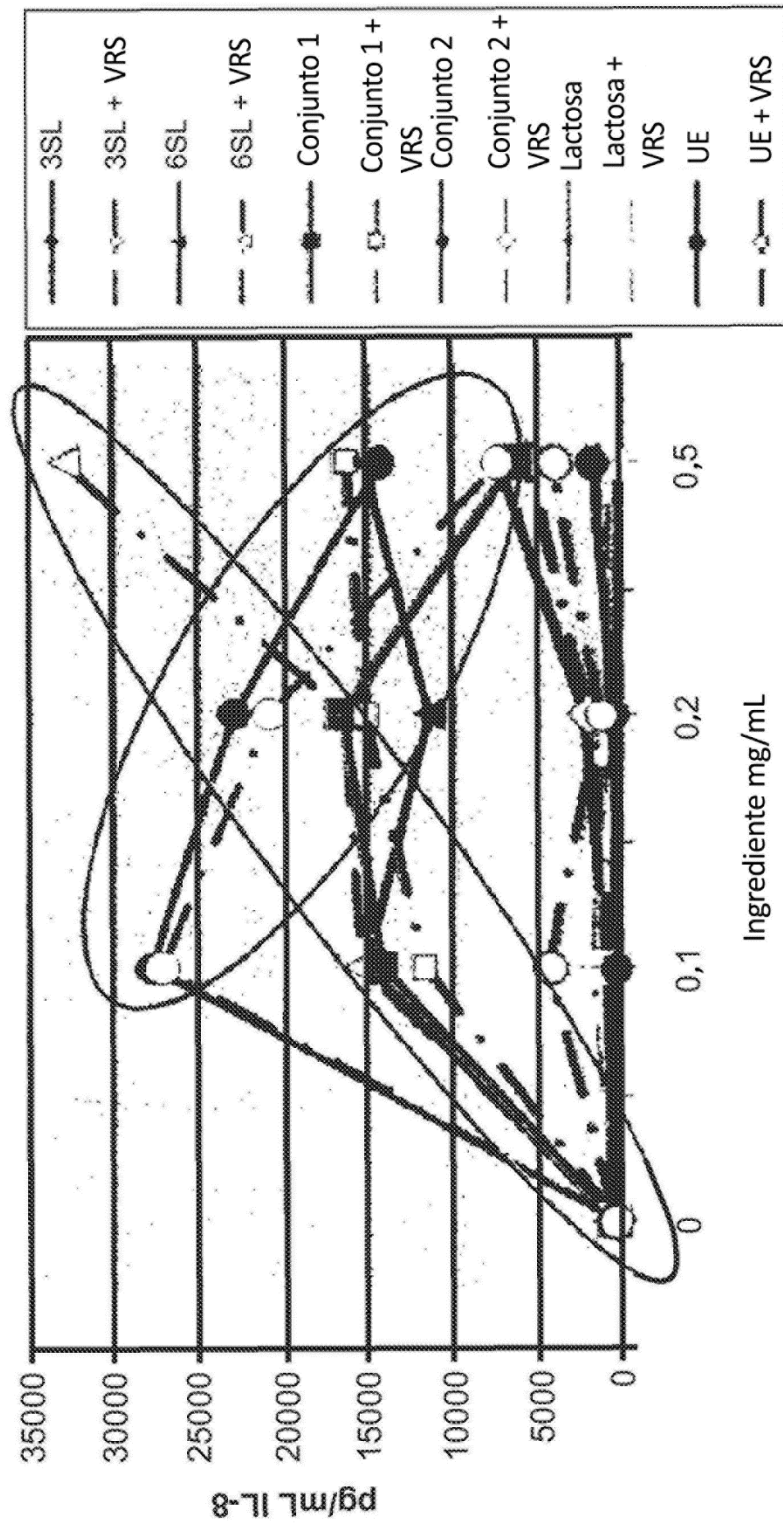


FIG. 12A

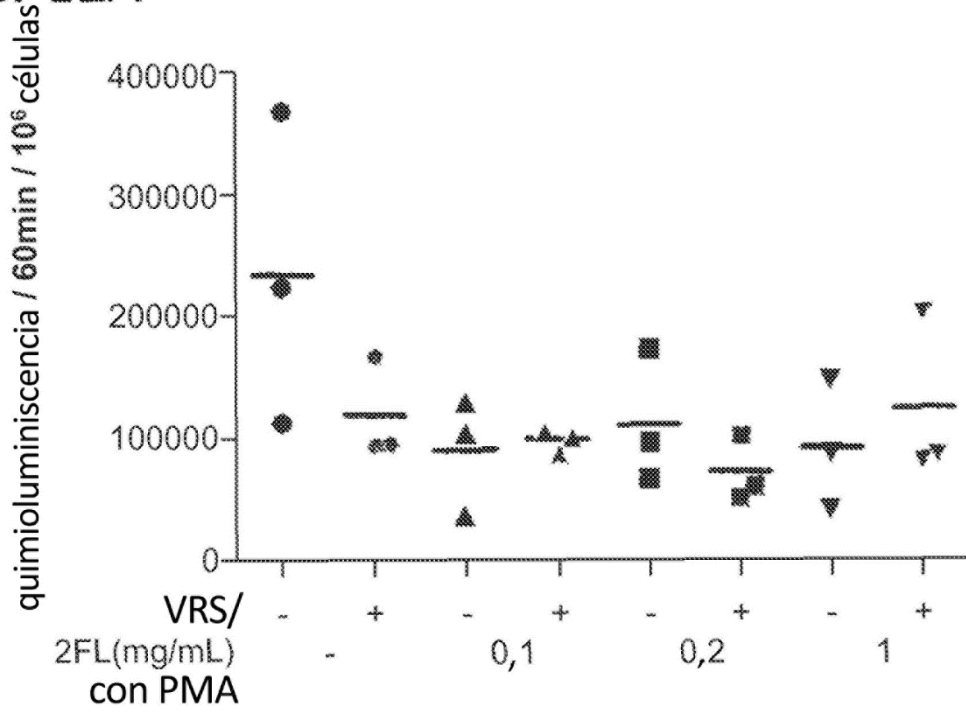


FIG. 12B

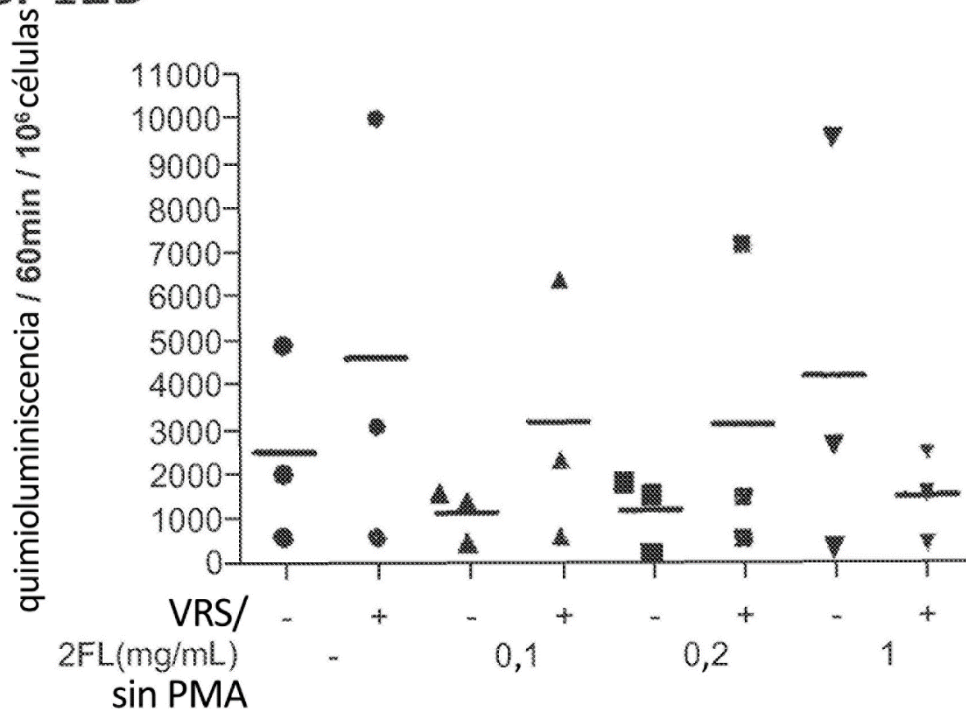


FIG. 13

