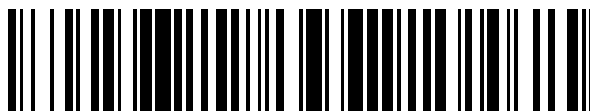


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 958**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A23C 9/20 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/US2013/076026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13818905 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2934189**

54 Título: **Oligosacáridos de leche humana para mejorar los síntomas del estrés**

30 Prioridad:

18.12.2012 US 201261738491 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2020

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, 60064, US**

72 Inventor/es:

**CHOW, JOMAY y
PANASEVICH, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 763 958 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 mejorar los síntomas del estrés

CAMPO

5

La descripción se refiere a una composición nutricional para usar en un procedimiento para reducir el estrés en un individuo que lo necesite. Más particularmente, la composición nutricional comprende al menos un oligosacárido de leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa, lacto-N-neotetraosa, lacto-N-tetraosa, lacto-N-tetraosa disialilada, 3'-fucosil-lactosa y 3'-sialil-lactosa.

10

ANTECEDENTES

Los bebés, los niños y los adultos a menudo están expuestos al estrés psicológico, como cambios en la situación social (por ejemplo, cambios en la guardería o en las escuelas, nuevas incorporaciones familiares, divorcio, pérdida de seres queridos, cambios laborales o pérdida del trabajo). Cuando el estrés es extremo, la exposición prolongada puede conducir a respuestas fisiológicas y conductuales contraadaptativas como: ansiedad o angustia, mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos, depresión y deterioro del desarrollo neuronal o del funcionamiento neuronal. La medicina tradicional se ha centrado en tratar los síntomas graves del estrés, como la depresión y la ansiedad, con sustancias farmacéuticas como los inhibidores selectivos de la absorción de serotonina, pero estas terapias no son adecuadas para mitigar los efectos de formas más leves de estrés, ya que estos compuestos pueden conducir a una serie de efectos secundarios indeseables. Aún más importante, las intervenciones farmacéuticas pueden no ser apropiadas para su uso en bebés y niños debido a los posibles efectos secundarios sobre el desarrollo neuronal. Por estas razones, existe la necesidad de intervenciones no farmacéuticas que traten, minimicen los efectos negativos del estrés o sirvan como terapia complementaria a las sustancias terapéuticas farmacéuticas.

25

El microbioma intestinal humano existe en simbiosis con su huésped y puede ejercer un profundo efecto sobre la salud y la enfermedad (Nicholson, 2012). Esta comunidad microbiana compleja juega un papel crucial en la recolección de energía de carbohidratos no digeridos, lo que promueve la maduración del sistema inmunitario del huésped y proporciona resistencia a la colonización contra posibles patógenos (Clemente y col., 2012). Sin embargo, en algunas condiciones, el microbioma intestinal también puede afectar negativamente la salud humana. Las alteraciones indeseables en la composición de la microbiota intestinal se asocian con el desarrollo de alergias, enfermedad celíaca, cáncer gástrico, autismo, obesidad, anorexia, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y diabetes tipo 2 (Clemente y col., 2012).

30

Aunque una creciente evidencia sugiere que la composición de la microbiota intestinal altera el desarrollo y el comportamiento neuronal (Díaz Heijtz y col., 2011), se sabe poco sobre la relación entre la dieta, la microbiota intestinal y el sistema nervioso central y periférico. Hasta ahora, se ha demostrado en modelos animales que la administración oral de ciertas bacterias probióticas puede alterar la composición lipídica del cerebro (Wall y col., 2012), sensibilidad al dolor intestinal (Kamiya y col., 2006; Duncker y col., 2011; McKernan y col., 2010), y comportamiento similar a la ansiedad (Desbonnet y col., 2008). Sin embargo, prácticamente no se sabe nada sobre la interacción entre los carbohidratos de la dieta no digeribles, como los oligosacáridos de la leche humana, la microbiota intestinal y el desarrollo y la función neuronal.

40

Referencias:

45

Clemente JC, Ursell LK, Wegener Parfrey L, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-70.

Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008;43:164-74.

50

Díaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS* 2011;108:3047-52.

Duncker SC, Kamiya T, Wang L, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* alleviates the response to gastric distension in rats. *J Nutr* 2011;141:1813-18.

55

Kamiya T, Wang L, Forsythe, P, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal

distension in Sprague-Dawley rats. Gut 2006; 55:191-96.

Mckernan DP, Fitzgerald P, Finan TG, et al. The probiotic Bifidobacterium infantis 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. Neurogastroenterol Motil 2010;22:1029-36

5

Nicholson JK. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 2012; 336:1262-67.

Wall R, Marques TM, O' Sullivan O, et al. Contrasting effects of Bifidobacterium breve NCIMB 702258 and Bifidobacterium breve DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. Am J Clin Nutr 10 2012, Vol. 95, p. 1278-87. US 2012/0171165 relates to nutritional compositions including formulas comprising at least one human milk oligosaccharide for treating or preventing formula intolerance or other gastrointestinal disorders. US 2012/0172330 relates to nutritional compositions comprising at least one human milk oligosaccharide alone or in combination with one or more long chain polyunsaturated fatty acids, antioxidants and/or nucleotides for reducing inflammation in an infant, toddler or child.

15

BREVE RESUMEN

Una composición nutricional para usar en la reducción del estrés en un individuo que exhibe ansiedad o hipersensibilidad a estímulos dolorosos, que comprende al menos un oligosacárido de leche humana seleccionado de 20 entre 6'-sialil-lactosa y lacto-n-neotetraosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

25

Las expresiones "empaquetado con retorta" y "esterilización con retorta" se usan indistintamente en este documento y, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a la práctica común de llenar un recipiente, más típicamente una lata de metal u otro envase similar, con un líquido nutricional y luego someter el paquete lleno con líquido hasta la etapa necesaria de esterilización por calor, para formar un producto líquido nutricional esterilizado, envasado en 30 retorta.

30

La expresión "envasado aséptico" como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin depender de la etapa de empaquetado de la retorta descrita anteriormente, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado antes del llenado, y luego se combinan en 35 condiciones de procesamiento esterilizado o aséptico para formar un producto líquido nutricional, esterilizado y envasado asépticamente.

35

Los términos "grasa" y "aceite" como se usan en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se emplean indistintamente para referirse a materiales lipídicos derivados o procesados de plantas o animales. Estos términos 40 también incluyen materiales lipídicos sintéticos siempre que tales materiales sintéticos sean adecuados para la administración oral a humanos.

40

La expresión "oligosacárido de la leche humana" o "HMO", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere en general a varios carbohidratos complejos que se encuentran en la leche materna humana que pueden estar en forma ácida o neutra, y a sus precursores. Los ejemplos de oligosacáridos de la leche 45 humana no limitantes incluyen 3'-sialil-lactosa (3SL), 6'-sialil-lactosa (6SL), lacto-N-neotetraosa (LNnT), lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-tetraosa disializada (DSLNT), 3'-fucosil-lactosa (3FL) y 3'-sialil-lactosa (3SL) y 2'-fucosil-lactosa (2FL).

45

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

50

Las expresiones "formulación nutricional" o "composición nutricional", como se usan en este documento, se emplean indistintamente y, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a fórmulas sintéticas que incluyen líquidos nutricionales, polvos nutricionales, semisólidos nutricionales, semilíquidos nutricionales, suplementos nutricionales y cualquier otro producto alimenticio nutricional como se conoce en la técnica. Los polvos nutricionales pueden reconstituirse para formar un líquido nutricional, todos los cuales comprenden uno o más de grasas, proteínas y 60 carbohidratos y son adecuados para el consumo oral por parte de un ser humano. Las expresiones "formulación nutricional" y "composición nutricional" no incluyen la leche materna.

60

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

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

- La expresión "semisólido nutricional", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que tienen propiedades intermedias, como la rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen pudines, gelatinas y masas.
- 10

- La expresión "semilíquido nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales que tienen propiedades intermedias, tales como propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Algunos ejemplos de semilíquidos incluyen batidos espesos y geles líquidos.
- 15

- El término «infante/infantil» como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona de 12 meses o menos. El término «bebé prematuro», como se usa en este documento, se refiere a una persona nacida antes de las 36 semanas de gestación.
- 20

La expresión "niño pequeño", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona mayor de un año de edad hasta los tres años de edad.

- El término "niño" como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una persona mayor de tres años hasta los doce años.
- 25

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

- Las expresiones "fórmula infantil" o "fórmula infantil sintética" como se usan en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se usan indistintamente y se refieren a reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semisólidos y semilíquidos que son adecuados para el consumo por parte de infantes. Las fórmulas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. Las expresiones "fórmula infantil" o "fórmula infantil sintética" no incluyen la leche materna.
- 30
- 35

- La expresión "fórmula pediátrica sintética", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semilíquidos y semisólidos que son adecuados para el consumo por parte de un bebé o niño pequeño hasta la edad de 36 meses (3 años). Las fórmulas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. La expresión "fórmula nutricional pediátrica sintética" no incluye la leche materna.
- 40

- La expresión "fórmula infantil sintética", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los reemplazos o sustitutos de la leche humana líquidos, sólidos, semilíquidos y semisólidos que son adecuados para el consumo por parte de un niño de hasta 12 años. Las fórmulas sintéticas incluyen componentes que son de origen semipurificado o purificado. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos "semipurificado" o "purificado" se refieren a un material que se ha preparado mediante la purificación de un material natural o mediante síntesis. La expresión "fórmula nutricional sintética para niños" no incluye la leche materna.
- 45
- 50

- La expresión "fórmula para lactantes prematuros", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para el consumo de un lactante prematuro.
- 55

- La expresión "fortificante de la leche humana", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para mezclarse con leche materna o fórmula infantil prematura o fórmula infantil para consumo por parte de un bebé prematuro o prematuro.
- 60

Todos los porcentajes, partes y relaciones usados en el presente documento son en peso de la composición total, a

menos que se especifique otra cosa. Todos dichos pesos en cuanto a 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 comercialmente disponibles, a menos que se especifique otra cosa.

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

Todas las combinaciones de etapas de método o procedimiento como se usan en la presente memoria pueden
10 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.

- 15 Tanto el ácido γ -aminobutírico (GABA) como la agmatina ayudan a reducir el estrés, la ansiedad y la hipersensibilidad a los estímulos dolorosos, y mejoran el estado de ánimo, la relajación y la calma. Se cree que el GABA alivia la ansiedad, mejora el estado de ánimo, reduce los síntomas del síndrome premenstrual, trata el trastorno por déficit de atención, aumenta la masa muscular magra, promueve la quema de grasa, estabiliza la presión arterial y alivia el dolor, a través de su acción como neurotransmisor inhibidor primario del sistema nervioso central. Los estudios en animales indican que la agmatina es un supuesto neurotransmisor que exhibe propiedades antinociceptivas, antidepresivas, ansiolíticas y neuroprotectoras. Ambos compuestos pueden ser absorbidos por los alimentos o producidos
20 endógenamente por las células huésped.

- Se ha descubierto que el GABA y la agmatina pueden producirse en el intestino de un humano con la flora intestinal ya presente al alimentarse con oligosacáridos de leche humana (HMO) particulares. Como se muestra en las tablas 1 y 2 y realizados como se describe en el Ejemplo 51, cultivos de fermentación anaerobia de muestras fecales tomadas
25 de lactantes alimentados con leche materna (BF) o lactantes alimentados con fórmula (FF) e incubados con lacto-N-neotetraosa (LNnT) o 6'-sialil-lactosa (6'SL) HMO mostraron incrementos dramáticos de GABA y agmatina en relación con un blanco. Este estudio *in vitro* muestra que el consumo de HMO seleccionados producirá GABA y agmatina *en vivo* por la propia flora intestinal del ser humano.

30 *Tabla 1: Aumento de GABA y agmatina en lactantes amamantados*

	LNnT/blanco 0 h	LNnT/blanco 3 h	LNnT/blanco 6 h	6'SL/blanco 0 h	6'SL/blanco 3 h	6'SL/blanco 6 h
GABA	3,66	14,78	17,46 ^a	1,22	3,53	5,32
agmatina	9,52 ^a	34,4	1,59	8,23 ^a	10,51	3,43
^{una} p ≤ 0,05 y q < 0,10 en comparación con el blanco.						

Tabla 2: Aumento de GABA y agmatina en lactantes alimentados con fórmula

	LNnT/blanco 0 h	LNnT/blanco 3 h	LNnT/blanco 6 h	6'SL/blanco 0 h	6'SL/blanco 3 h	6'SL/blanco 6 h
GABA	3,25	27,83 ^a	33,42 ^a	0,6	4,31	16,99 ^a
agmatina	2,12	61,77 ^a	75,02 ^a	1,4	11,99	3,76
^{una} p ≤ 0,05 y q < 0,10 en comparación con el blanco.						

- La presente descripción proporciona una composición nutricional para usar en la reducción del estrés en un individuo
35 que exhibe ansiedad o hipersensibilidad a estímulos dolorosos, que comprende al menos un oligosacárido de leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa.

- Sin limitarse a una teoría particular, se cree que alimentar a un individuo con una composición nutricional que comprende al menos una de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa, dará como resultado que la flora intestinal
40 consuma estos compuestos y produzca un gran aumento de GABA, agmatina o ambos. El GABA, la agmatina o ambos serán absorbidos a través del intestino del individuo a su torrente sanguíneo y luego pasarán a través de la barrera hematoencefálica. El GABA, la agmatina o ambos reducirán el estrés en un individuo. Alternativamente, el GABA, la agmatina o ambos pueden no ser necesarios para atravesar la barrera hematoencefálica para tener el efecto deseable.

- 45 Los HMO específicos que pueden incluirse individualmente o en combinación en las composiciones utilizadas en el procedimiento de la presente descripción incluyen: 6'-sialil-lactosa o lacto-N-neotetraosa. El procedimiento para reducir el estrés en un individuo que muestra ansiedad o hipersensibilidad a estímulos dolorosos comprende administrar al individuo una composición nutricional que comprende al menos un oligosacárido de la leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa. En otra realización, la composición nutricional comprende lacto-N-
50 neotetraosa. En una realización adicional, la composición nutricional comprende 6'-sialil-lactosa.

En una realización específica, la composición nutricional es un líquido y comprende al menos un oligosacárido de la leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml, e incluye de 0,01 mg/ml a 20 mg/ml que incluye de 0,01 mg/ml a menos de 2 mg/ml.

En una realización específica, la composición nutricional es un líquido y comprende 6'-sialil-lactosa, en una cantidad de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml, e incluye de 0,01 mg/ml a 20 mg/ml que incluye de 0,01 mg/ml a menos de 2 mg/ml.

En una realización específica, la composición nutricional es un líquido y comprende lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml, que incluye de 0,001 mg/ml a menos de 2 mg/ml, e incluye de 0,01 mg/ml a 20 mg/ml que incluye de 0,01 mg/ml a menos de 2 mg/ml.

En una realización específica, la composición nutricional es un polvo y comprende al menos un oligosacárido de la leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de 0,0005% a 5%, tal como de 0,01% a 1 %, en peso del polvo.

En una realización específica, la composición nutricional es un polvo y comprende 6'-sialil-lactosa, en una cantidad de 0,0005 % a 5 %, tal como de 0,01 % a 1 %, en peso del polvo.

En una realización específica, la composición nutricional es un polvo y comprende lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de 0,0005 % a 5 %, tal como de 0,01 % a 1 %, en peso del polvo.

En una realización específica, la composición nutricional es una barrita y comprende al menos un oligosacárido de la leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de aprox. 0,0005 % a aprox. 10 %, tal como de aprox. 0,01 % a aprox. 5 %, en peso de la barrita.

En una realización específica, la composición nutricional es una barrita y comprende 6'-sialil-lactosa, en una cantidad de aprox. 0,0005 % a aprox. 10%, tal como de aprox. 0,01 % a aprox. 5%, en peso de la barrita.

En una realización específica, la composición nutricional es una barrita y comprende lacto-N-neotetraosa, en una cantidad de aprox. 0,0005 % a aprox. 10 %, tal como de aprox. 0,01 % a aprox. 5 %, en peso de la barrita.

Oligosacáridos de la leche humana (HMO)

Los oligosacáridos de la leche humana son uno de los componentes principales de la leche materna humana, que contiene, en promedio, 10 gramos por litro de oligosacáridos neutros y 1 gramo por litro de oligosacáridos ácidos. La composición de los oligosacáridos de la leche humana es muy compleja y se conocen más de 200 estructuras similares a las de los oligosacáridos.

Los HMO pueden incluirse en las composiciones nutricionales solos, o en algunas realizaciones, en combinación con otros factores de mejora inmunitaria (*p.ej.*, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, antioxidantes, nucleótidos, *etc.*). El HMO o los HMO se pueden aislar o enriquecer de la leche secretada por mamíferos, incluidas, entre otras, especies humanas, bovinas, ovinas, porcinas o caprinas. Los HMO también pueden producirse a través de fermentación microbiana, procedimientos enzimáticos, síntesis química o combinaciones de los mismos.

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

- Disialil-lacto-N-tetraosa; Disialil-lacto-N-hexaosa II; Sialil-lacto-N-tetraosa; Disialil-lacto-N-hexaosa I; y Sialil-lacto-N-tetraosa b). También son útiles las variantes donde la glucosa (Glc) en el extremo reductor se reemplaza por N-acetilglucosamina (p. ej., 2'-fucosil-N-acetilglucosamina (2'-FLNac) es una variante de este tipo de la 2'-fucosil-lactosa). Estos HMO se describen con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. N.º 2009/0098240. Otros ejemplos
- 5 adecuados de HMO que pueden incluirse en las composiciones de la presente divulgación incluyen lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-hexaosa, para-lacto-N-hexaosa, lacto-N-neohexaosa, para-lacto-N-neohexaosa, monofucosil-lacto-N-hexaosa II, lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (1), lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (3), lacto-N-hexaosa fucosilada isomérica (2), difucosil-para-lacto-N-neohexaosa, difucosil-para-lacto-N-hexaosa, difucosil-lacto-N-hexaosa, lacto-N-neoocataosa, para-lacto-N-octanosa, iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-octaosa,
- 10 monofucosil-lacto-neoocataosa, monofucosil-lacto-N-octaosa, difucosil-lacto-N-octaosa I, difucosil-lacto-N-octaosa II, difucosil-lacto-N-neoocataosa II, difucosil-lacto-N-neoocataosa I, lacto-N-decaosa, trifucosil-lacto-N-neoocataosa, trifucosil-lacto-N-octaosa, trifucosil-iso-lacto-N-octaosa, lacto-N-difucohexaosa II, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa I, sialil-fucosil-lacto-N-tetraosa II, y disialil-lacto-N-tetraosa, y combinaciones de los mismos. Composiciones nutricionales especialmente apropiadas pueden incluir al
- 15 menos uno de los siguientes HMO o precursores de HMO: ácido siálico (SA); 3'-sialil-lactosa (3'SL); 6'-sialil-lactosa (6'SL); 2'-fucosil-lactosa (2'FL); 3'-fucosil-lactosa (3'FL); Lacto-N-tetraosa y Lacto-N-neotetraosa (LNnT), y, en especial, combinaciones de 6'SL y 3'SL; combinaciones de 3'FL y SA; 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.
- 20 Otras combinaciones ejemplares incluyen: SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL y 2'FL; SA y 3'SL; SA y 6'SL; SA y 2'FL; SA y LNnT; SA, 3'SL, y 6'SL; SA, 3'SL y 3'FL; SA, 3'SL y 2'FL; SA, 3'SL y LNnT; SA, 6'SL y 3'FL; SA, 6'SL, y 2'FL; SA, 6'SL, y LNnT; SA, 3'FL y 2'FL; SA, 3'FL, y LNnT; SA, 2'FL, y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL y 3'FL; SA, 3'SL, 6'SL y 2'FL; SA, 3'SL, 6'SL y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL y 2'FL; SA, 3'SL, 3'FL, y LNnT; SA,
- 25 3'SL, 2'FL, y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL y 2'FL; SA, 6'SL, 2'FL, y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL y LNnT; SA, 3'FL, 2'FL, y LNnT; SA, 6'SL, 2'FL, y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL y LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL y 2'FL; 3'SL, 6'SL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 3'FL, 2'FL y LNnT; 3'SL, 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 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.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA)

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

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

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

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

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

- En una realización, las composiciones nutricionales incluyen ácidos grasos ω -6 de cadena larga total en una concentración de aproximadamente 100 a aproximadamente 425 mg/l o de aproximadamente 12 a aproximadamente 53 mg por 100 kcals y/o incluyen además ácidos grasos ω -3 de cadena larga total en una concentración de aproximadamente 40 a aproximadamente 185 mg/l o de aproximadamente 5 a aproximadamente 23 mg por 100 kcals. En una realización específica, la proporción de ácidos grasos ω -6 de cadena larga a ácidos-3 de cadena larga en las composiciones nutricionales varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 2,5:1.
- 10 En una realización específica, las composiciones nutricionales incluyen DHA en una concentración de aproximadamente 0,025 mg/ml a aproximadamente 0,130 mg/ml o de aproximadamente 3 a aproximadamente 16 mg por 100 kcals. En otra realización, las composiciones nutricionales incluyen ARA en una concentración de aproximadamente 0,080 mg/ml a aproximadamente 0,250 mg/ml o de aproximadamente 10 a aproximadamente 31 mg por 100 kcals. En otra realización más, las composiciones nutricionales incluyen combinaciones de DHA y ARA de manera que la proporción de DHA a ARA varía de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:2.

Antioxidantes

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

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

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

- Las composiciones nutricionales pueden comprender al menos uno de entre luteína, licopeno, zeaxantina y beta-caroteno para proporcionar una cantidad total de carotenoide de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 10 μ g/ml. En una realización, las composiciones nutricionales pueden comprender luteína en una cantidad de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 10 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,044 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml de luteína, y que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 0,0190 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 0,0140 μ g/ml. En otra realización, las composiciones nutricionales comprenden de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 10 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,0185 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml de licopeno, y que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 0,0130 μ g/ml, que incluye de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 0,0075 μ g/ml. En otra realización, las composiciones nutricionales comprenden de aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 10 μ g/ml de betacaroteno, que incluye de aproximadamente 0,034 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml de betacaroteno, que incluye de aproximadamente 1 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml, que también incluye desde aproximadamente 0,001 μ g/ml a aproximadamente 0,025 μ g/ml, que incluye desde aproximadamente 0,001 μ g/ml hasta aproximadamente 0,011 μ g/ml de betacaroteno. Cualquier combinación de estas cantidades de betacaroteno, luteína, zeaxantina y licopeno puede incluirse en las composiciones nutricionales. Otros carotenoides pueden incluirse opcionalmente en las composiciones nutricionales. Cualquiera o todos los carotenoides incluidos en las composiciones nutricionales pueden ser de una fuente natural, o sintetizados artificialmente.

- Cada uno de los carotenoides en las combinaciones seleccionadas puede obtenerse a partir de cualquier fuente de material conocida o adecuada para uso en composiciones nutricionales, y cada uno puede proporcionarse individualmente, o todos juntos, o en cualquier combinación y de cualquier número de fuentes, incluidas fuentes tales como premezclas multivitamínicas que contienen otras vitaminas o minerales en combinación con uno o más de los carotenoides como se describe en este documento. Los ejemplos no limitantes de algunas fuentes adecuadas de

luteína, licopeno, betacaroteno o combinaciones de los mismos incluyen licopeno LycoVit® (disponible en BASF, Mount Olive, NJ), extracto de tomate Lyc-O-Mato® en aceite, polvo o perla forma (disponible en LycoRed Corp., Orange, NJ), betacaroteno, luteína o licopeno (disponible en DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ), luteína FloraGLO® (disponible en Kemin Health, Des Moines, IA), ésteres de luteína natural Xangold® (disponibles en Cognis, Cincinnati, OH), y el betacaroteno Lucarotin® (disponible en BASF, Mount Olive, NJ).

Nucleótidos

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

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

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

Los nucleótidos están presentes en las composiciones nutricionales en cantidades totales de nucleótidos de al menos aproximadamente 5 mg/l, que incluyen al menos aproximadamente 10 mg/l, que incluyen de aproximadamente 10 mg/l a aproximadamente 200 mg/l, que incluyen de aproximadamente 42 mg/l a aproximadamente 102 mg/l, y que incluyen al menos aproximadamente 72 mg/l del producto nutricional.

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

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

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

Macronutrientes

Las composiciones nutricionales pueden formularse para incluir al menos uno de proteínas, grasas y carbohidratos. En muchas realizaciones, las composiciones nutricionales contendrán un HMO o HMO y comprenderán al menos uno de entre grasa, proteína y carbohidrato.

Aunque las concentraciones o cantidades totales de grasa, proteínas y carbohidratos pueden variar según el tipo de producto (*es decir*, fortificante de leche humana, fórmula infantil prematura, fórmula infantil, etc.), forma del producto (*es decir*, sólido nutricional, polvo, líquido listo para usar, líquido concentrado o barrita nutricional) y las necesidades dietéticas específicas del usuario previsto, tales concentraciones o cantidades generalmente se encuentran dentro de

uno de los siguientes rangos incorporados, incluyendo cualquier otro ingrediente esencial de grasa, proteína y/o carbohidrato como se describe aquí.

Para las fórmulas líquidas, las concentraciones de carbohidratos varían típicamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 7 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, en peso; las concentraciones de grasa típicamente varían de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 %, y también incluyen de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, en peso; y las concentraciones de proteínas varían típicamente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, y también incluyen de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, en peso.

Para los productos líquidos de fortificación de la leche humana, las concentraciones de carbohidratos varían típicamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 75 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, en peso del fortificante de leche humana; las concentraciones de grasa varían típicamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 37 %, y también incluyendo de aproximadamente 18 % a aproximadamente 30 %, en peso del fortificante de leche humana; y las concentraciones de proteína más típicamente varían de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, que incluyen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, y que también incluyen de aproximadamente 15 % a 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 este documento también se puede caracterizar, además o como alternativa, como un porcentaje del total de calorías en la composición nutricional líquida como se establece a continuación en la siguiente tabla. Estos macronutrientes para composiciones nutricionales líquidas utilizados en los procedimientos de la presente divulgación se formulan más típicamente dentro de cualquiera de los rangos calóricos (realizaciones A-F) descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

Tabla 3

Nutriente	Realización A (% Cal. total)	Realización B (% Cal. total)	Realización C (% Cal. total)
Carbohidrato	0-98	2-96	10-75
Proteína	0-98	2-96	5-70
Grasa	0-98	2-96	20-85

Tabla 4

Nutriente	Realización D (% Cal. total)	Realización E (% Cal. total)	Realización F (% Cal. total)
Carbohidrato	30-50	25-50	25-50
Proteína	15-35	10-30	5-30
Grasa	35-55	1-20	2-20

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

Tabla 5

Nutriente	Realización G (% Cal. total)	Realización H (% Cal. total)	Realización I (% Cal. total)
Carbohidratos:	20-85	30-60	35-55
Grasas:	5-70	20-60	25-50
Proteína:	2-75	5-50	7-40

Quando el producto nutricional es un producto prematuro en polvo o fórmula para adultos, niños, bebés, recién nacidos, pediátrica o recién nacidos a término, el componente proteico está presente en una cantidad del aproximadamente 5 % al aproximadamente 35 %, incluido del aproximadamente 8 % al aproximadamente 12 % e incluido del aproximadamente 10 % al aproximadamente 12 % en peso de la fórmula para recién nacidos a término o prematuros; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 %, incluyendo de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, e incluyendo de aproximadamente 26 % a aproximadamente 28 % en peso de la fórmula para para recién nacidos a término o prematuros; 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 fórmula para recién nacidos a término o prematuros.

Para los fortificadores de la leche humana en polvo, el componente proteico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 55 %, que incluye de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, e incluye de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del fortificante de leche humana; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, que incluye de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, e incluye 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 %, que incluye de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 %, que incluye de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % en peso del enriquecedor de leche humana.

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

Tabla 6

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

Quando el producto nutricional es una barra nutricional, el componente de proteína está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 %, que incluye de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % e incluye de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de la barra nutricional; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 %, que incluye de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, e incluye de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en peso de la barra nutricional; y el componente de carbohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 %, que incluye de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, que incluye de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la barra nutricional.

Grasa

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

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

Proteína

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

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

20 Carbohidrato

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

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

Otros ingredientes opcionales

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

Ejemplos no limitativos de tales ingredientes opcionales incluyen conservantes, sustancias emulsionantes, tampones,
45 fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, polidextrosa y otros prebióticos (*p. ej.*, otros HMO neutros o ácidos, inulina, oligofructosa, polidextrosa, hidrolizado de pectina y gomas), probióticos (*p. ej.*, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, *B. lactis* HN019 *B. lactis* Bi07, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* HN001, *L. acidophilus* LA-5, *L. acidophilus* NCFM, *L. fermentum* CECT5716, *B. longum* BB536, *B. longum* AH1205, *B. longum* AH1206, *B. breve* M-16V, *L. reuteri* ATCC 55730, *L. reuteri* ATCC PTA-6485, *L. reuteri* DSM 17938), postbióticos (metabolitos de los probióticos), ácidos grasos
50 poliinsaturados de cadena larga (DHA, ARA, DPA, EPA, etc.), nucleótidos, compuestos antioxidantes/antiinflamatorios, incluidos tocoferoles, carotenoides, ascorbato/vitamina C, palmitato de ascorbilo, polifenoles (*p. ej.*, curcumina), glutatión y superóxido dismutasa (melón), proteína láctea de origen humano y/o bovino, proteína de soja, proteína de guisante, otros factores bioactivos (*p. ej.*, hormonas de crecimiento, citocinas, TGF- β) de origen humano y/o bovino, tributirina u otros mono, di o triglicéridos que contienen SCFA, lípidos derivados de la leche humana, aminoácidos o
55 péptidos libres (*p. ej.*, HMB, arginina, leucina y/o glutamina), lactosa, otras vitaminas hidrosolubles y liposolubles, minerales y oligoelementos, principios activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describe en la presente invención, colorantes, sabores, sustancias espesantes y estabilizadoras, sustancias emulsionantes, lubricantes, etc.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, que incluye preferentemente al
60 menos un alcohol de azúcar tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomalt y lactitol, y también incluye preferentemente al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como acesulfame K, aspartamo, sucralosa, sacarina, estevia y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como una combinación de un alcohol de

azúcar y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de formas de realización de bebidas líquidas de la presente divulgación que tienen un perfil de favor deseable. Estas combinaciones de edulcorantes son especialmente efectivas para enmascarar sabores indeseables a veces asociados con la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones opcionales de alcohol de azúcar en el producto nutricional pueden oscilar entre al menos el 0,01 %, incluido entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 %, y también entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 6 % en peso del producto nutricional. Las concentraciones opcionales de edulcorantes artificiales pueden variar de 0,01 %, incluyendo de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, incluyendo también de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % en peso del producto nutricional.

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

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

Las composiciones nutricionales pueden comprender, además, cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos no limitativos incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B₁₂, carotenoides (*p. ej.*, 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, cuyos ejemplos no limitativos incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro y combinaciones de los mismos.

Métodos de elaboración

Las composiciones nutricionales utilizadas en los procedimientos de la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o eficaz para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Muchas de estas técnicas son conocidas para cualquier forma de producto dada, tales como líquidos, polvos y barritas nutricionales, y pueden ser aplicadas fácilmente por un experto en la técnica a las composiciones nutricionales descritas en este documento.

Las composiciones nutricionales utilizadas en los procedimientos de la presente divulgación se pueden preparar por lo tanto mediante cualquiera de una variedad de métodos de formulación o fabricación conocidos o, de lo contrario, eficaces. En un procedimiento de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones separadas, incluida una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PIW). La suspensión de PIF se forma calentando y mezclando el aceite (*p. ej.*, aceite de canola, aceite de maíz, etc.) y luego 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 continuo y agitación. La suspensión de CHO-MIN se forma agregando con agitación caliente al agua: minerales (*p. ej.*, citrato de potasio, fosfato de dipotasio, citrato de sodio, etc.), minerales de traza y ultratrazas (premezcla de TM/UTM), agentes espesantes o de suspensión (*p. ej.*, avicel, gelano, carragenina). La suspensión CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor continuo y agitación antes de añadir minerales adicionales (*p. ej.*, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y los carbohidratos (*p. ej.*, HMO, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). La suspensión de PIW se forma luego mezclando con calor y agitando la proteína restante.

Las suspensiones resultantes se mezclan luego con agitación calentada y el pH se ajusta a 6,6-7,0, después de lo cual la composición se somete a un procedimiento de alta temperatura y corto tiempo (HTST) durante el cual la composición se trata con calor, se emulsiona y se homogeneiza, y luego se deja enfriar. Se agregan vitaminas solubles

en agua y ácido ascórbico, el pH se ajusta al rango deseado si es necesario, se agregan sabores y se agrega agua para alcanzar el nivel sólido total deseado. La composición se envasa asépticamente para formar una emulsión nutricional envasada asépticamente. Esta emulsión puede diluirse después aún más, tratarse con calor y empaquetarse formando un líquido listo para usar o concentrado, o puede tratarse con calor y procesarse posteriormente y empaquetarse en forma de un polvo reconstituible, *p. ej.*, secado por pulverización, mezclado en seco o aglomerado.

El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o un polvo nutricional mezclado en seco, puede prepararse por cualquier colección de técnica conocida o efectiva, adecuada para preparar y formular un polvo nutricional.

Por ejemplo, cuando el polvo nutricional es un polvo nutricional secado por pulverización, la etapa de secado por pulverización también puede incluir cualquier técnica de secado por pulverización que sea conocida o adecuada para el uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos métodos 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 de secado por pulverización de la presente invención.

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

La composición nutricional puede realizarse en forma de una barrita. En un procedimiento de fabricación adecuado, por ejemplo, el aceite de cártamo, la lecitina, la glicerina, el agua y los sabores se agregan a un mezclador. Los ingredientes en polvo seco y la premezcla de vitaminas y minerales se agregan al mezclador y se mezclan durante 1 minuto. Se agrega jarabe de maíz (calentado a 35-41 °C (95-105 °F)) al mezclador y se mezcla durante 2 minutos. Las patatas fritas de soja y los trozos de malvavisco se agregan al mezclador y se mezclan durante 2 minutos. Se añaden gotas de chocolate refrigeradas al mezclador y se mezclan durante 1 minuto. La mezcla se forma en barritas. Se aplica un recubrimiento (precalentado a 35-38 °C (95-100 °F)). Se pueden usar muchos ingredientes y procedimientos de mezcla distintos para hacer una barra nutricional.

Otros métodos adecuados para hacer productos nutricionales se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.º 6.365.218 (Borschel y col.), solicitud de patente de EE.UU. N.º 6.589.576 (Borschel, y col.), solicitud de patente de EE.UU. N.º 6.306.908 (Carlson, y col.), solicitud de patente de EE.UU. N.º 20030118703 A1 (Nguyen, y col.).

Forma del producto

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

Las composiciones utilizadas en los procedimientos de la presente divulgación se formulan de manera deseable como formas de productos dietéticos, que se definen aquí como aquellas realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente divulgación en una forma de producto que contiene al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y preferentemente también contiene vitaminas, minerales, o combinaciones de los mismos.

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

Algunos ejemplos ejemplares, no limitativos, de productos específicos que pueden ser adecuados para su uso según la presente divulgación incluyen fórmulas para recién nacidos prematuras, fórmulas para recién nacidos a término, fortificantes de leche humana, fórmulas pediátricas, fórmulas nutricionales para adultos, fórmulas nutricionales para adultos mayores, fórmulas médicas, fórmulas nutricionales geriátricas, fórmulas nutricionales para diabéticos, barritas nutricionales y similares.

Líquidos nutricionales

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

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

10

Las emulsiones nutricionales pueden ser y típicamente son estables en almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta el 95 % en peso de agua, incluyendo del aproximadamente 50 % al 95 %, incluyendo también del aproximadamente 60 % al aproximadamente 90 %, y también incluyendo del aproximadamente 70 % al aproximadamente 85 % de agua en peso de las emulsiones nutricionales. Las emulsiones nutricionales pueden tener

15

una variedad de densidades de productos, pero lo más típico es que tengan una densidad mayor que 1,03 g/ml, incluso mayor que 1,04 g/ml, incluida mayor que 1,055 g/ml, incluso de aproximadamente 1,06 g/ml a aproximadamente 1,12 g/ml, y también incluye 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 los casos las emulsiones comprenden generalmente al menos 660 kcal/litro (19 kcal/fl oz), más típicamente de aproximadamente 675-680 kcal/litro (20 kcal/fl oz) a aproximadamente 820 kcal/litro (25 kcal/fl oz), aún más típicamente de aproximadamente 675-680 kcal/litro (20 kcal/fl oz) a aproximadamente 800-810 kcal/litro (24 kcal/fl oz). En general, las fórmulas de 745 a 800-810 kcal/litro (22-24 kcal/fl oz) se usan más comúnmente en bebés prematuros o de bajo peso al nacer, y las fórmulas de 675-680 a 700 kcal/litro (20-21 kcal/fl oz) se usan con mayor frecuencia en los recién nacidos a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/litro.

30

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

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

40 Sólidos nutricionales

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

50

Los polvos nutricionales se pueden reconstituir con agua antes del uso a una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos los polvos se reconstituyen con agua para formar composiciones que comprenden al menos 660 kcal/litro (19 kcal/fl oz), más típicamente de aproximadamente 675-680 kcal/litro (20 kcal/fl oz) a aproximadamente 820 kcal/litro (25 kcal/fl oz), aún más típicamente de aproximadamente 675-680 kcal/litro (20 kcal/fl oz) a aproximadamente 800-810 kcal/litro (24 kcal/fl oz). En general, las fórmulas de 745 a 800-810 kcal/litro (22-24 kcal/fl oz) se usan más comúnmente en bebés prematuros o de bajo peso al nacer, y las fórmulas de 675-680 a 700 kcal/litro (20-21 kcal/fl oz) se usan con mayor frecuencia en los recién nacidos a término. En algunas realizaciones, los polvos reconstituidos puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/litro.

60

EJEMPLOS

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

Ejemplos 1-5

- 10 Los ejemplos 1-5 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 7: Ejemplos 1-5

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche Descremada Condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en ácido 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
lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,049	0,097	0,245	0,490	3,92
Galactooligosacáridos (GOS)	3,92	3,92	3,92	3,92	0
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	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

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
AN = según sea necesario					

Ejemplos 6-10

- 5 Los ejemplos 6-10 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 8: Ejemplos 6-10

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche Descremada Condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en ácido oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,049	0,097	0,245	0,490	3,92
Galactooligosacáridos (GOS)	3,92	3,92	3,92	3,92	0
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	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, los ingredientes se enumeran en la tabla a continuación.

5 Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 9: Ejemplos 11-15

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche Descremada Condensada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en ácido 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
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,097	0,194	0,490	0,98	7,84
Galactooligosacáridos (GOS)	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Premezcla de vitamina/mineral	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixta	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	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					

10 Ejemplos 16-20

Los ejemplos 16-20 ilustran emulsiones nutricionales listas para el consumo, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 10: Ejemplos 16-20

Ingrediente	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche Descremada Condensada	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Aceite de cártamo rico en ácido oleico	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de soja	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Aceite de coco	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,049	0,097	0,245	0,490	0,98
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	0,049	0,097	0,245	0,490	0,98
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,049	0,097	0,245	0,490	0,98
Galactooligosacáridos (GOS)	3,92	3,92	3,92	1,96	0,98
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Ácido ascórbico	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Premezcla de vitamina/mineral	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Aceite de DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Carragenano	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Cloruro de magnesio	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sulfato ferroso	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cloruro de colina	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Ácido cítrico	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Premezcla de carotenoides mixta	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Cloruro sódico	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					

5 Ejemplos 21-25

Los ejemplos 21-25 ilustran emulsiones líquidas concentradas, los ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

10 Tabla 11: Ejemplos 21-25

Ingrediente	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Leche Descremada Condensada	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactosa	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Aceite de cártamo rico en ácido 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
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,097	0,194	0,490	0,98	1,96
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	0,097	0,194	0,490	0,98	1,96
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,097	0,194	0,490	0,98	1,96
Galactooligosacáridos (GOS)	7,84	7,84	7,84	3,92	3,921
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Ácido ascórbico	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Premezcla de vitamina/mineral	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Aceite de DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Carragenano	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Cloruro de magnesio	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sulfato ferroso	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cloruro de colina	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Ácido cítrico	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Premezcla de carotenoides mixta	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Cloruro sódico	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitina	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Fosfato tricálcico	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

- 5 Los ejemplos 26-30 ilustran líquidos fortificadores de la leche humana, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 12: Ejemplos 26-30

Ingrediente	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	Q.S.
Leche en polvo sin grasa	353	353	353	353	353
Sólidos de Jarabe de Maíz	85,3	85,3	85,3	85,3	85,3
Triglicéridos de cadena media	53,2	53,2	53,2	53,2	53,2
Concentrado de proteína de suero de la leche	47,2	47,2	47,2	47,2	47,2
6' sialil-lactosa (6'SL)	0,049	0,097	0,245	0,490	1,96
2'-fucosil-lactosa (2'FL)	0,049	0,097	0,245	0,490	1,96
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,049	0,097	0,245	0,490	1,96
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 de sodio	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Lecitina de soja	609 g	609 g	609 g	609 g	609 g
M-Inositol	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g
Niacinamida	400 g	400 g	400 g	400 g	400 g
Aceite de ARA	313 g	313 g	313 g	313 g	313 g
Acetato de tocoferol	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 D3	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g
Ácido fólico	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g
Biotina	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g
Sulfato de manganeso	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Filoquinona	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g
Cianocobalamina	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Selenato de sodio	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg

Ejemplos 31-35

- 5 Los ejemplos 31-35 ilustran polvos nutricionales secados por pulverización, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 13: Ejemplos 31-35

Ingrediente	Ej. 31	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
Leche Descremada Condensada	698,5	698,5	698,5	698,5	698,5
Lactosa	386,0	386,0	386,0	386,0	386,0
Aceite de cártamo rico en ácido 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
Lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,385	0,770	1,925	3,85	30,8
Galactooligosacáridos (GOS)	30,8	30,8	30,8	30,8	0
Concentrado de proteína de suero	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 de potasio	1,295	1,295	1,295	1,295	1,295
Ácido ascórbico	1,275	1,275	1,275	1,275	1,275
Premezcla de vitamina/mineral	1,116	1,116	1,116	1,116	1,116
Aceite de DHA	1,113	1,113	1,113	1,113	1,113
Cloruro de magnesio	1,038	1,038	1,038	1,038	1,038
Cloruro sódico	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g
Sulfato ferroso	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g
Cloruro de colina	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g
Premezcla de vitamina A, D3, E, K1	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 mixta	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g
Tocoferoles mixtos	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g
L-carnitina	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g
Riboflavina	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g
Fosfato tricálcico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Fosfato de potasio, monobásico	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Hidróxido de potasio	AN	AN	AN	AN	AN
AN = según sea necesario					

Ejemplos 36-40

- 5 Los ejemplos 36-40 ilustran barras nutricionales, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 14: Ejemplos 36-40

Ingrediente	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 38	Ej. 39	Ej. 40
Patatas fritas de soja	298,80	298,80	298,80	298,80	298,80
Recubrimiento, chocolate negro	196,90	196,90	196,90	196,90	196,90
Jarabe de maíz	177,90	177,90	177,90	177,90	177,90
Gotas de chocolate con leche	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80

Ingrediente	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 38	Ej. 39	Ej. 40
Malvavisco	51,00	51,00	51,00	51,00	51,00
Fructooligosacárido en polvo	50,10	50,10	50,10	50,10	50,10
Aislado de proteína de la leche Aceite de girasol alto oleico Fonterra o Alto	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Aceite de cártamo oleico	32,40	32,40	32,40	32,40	32,40
Glicerina	23,20	23,20	23,20	23,20	23,20
Jarabe de maíz	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
Fructosa cristalina	14,70	14,70	14,70	14,70	14,70
Premezcla de vitamina/mineral	13,20	13,20	13,20	13,20	13,20
Sabor	7,60	7,60	7,60	7,60	7,60
Fosfato tricálcico	5,10	5,10	5,10	5,10	5,10
Agua	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Sabor, vainilla natural	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Goma xantana	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Glicirricinato MagNifique	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70
Lecitina de soja	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
lacto-N-neotetraosa (LNnT)	1,00	2,00	5,00	10,00	80,00

Ejemplos 41-45

- 5 Los ejemplos 41-45 ilustran formulaciones líquidas, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 15: Ejemplos 41-45

Ingrediente	Ej. 41	Ej. 42	Ej. 43	Ej. 44	Ej. 45
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	Q.S.
Fibersol 2	57,3	57,3	57,3	57,3	57,3
Sucromalt	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1
Caseína ácida	27,3	27,3	27,3	27,3	27,3
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Aislamiento de proteína de soja	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1
Fructosa	10,8	10,8	10,8	10,8	10,8
Aceite de cártamo rico en oleico	10,8	10,8	10,8	10,8	10,8
Aceite de canola	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
Aceite de soja	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
Caseinato de calcio	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Maltrin M100	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
Citrato de potasio al 20 %	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Citrato de potasio	661,6 g	661,6 g	661,6 g	661,6 g	661,6 g
Ésteres de esteroides vegetales	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Hidróxido de sodio al 20 %	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
Fosfato cálcico	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Cloruro de magnesio	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Sabor a vainilla francesa	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3

Ingrediente	Ej. 41	Ej. 42	Ej. 43	Ej. 44	Ej. 45
Citrato de sodio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Lecitina de soja	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Fosfato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Vainilla artificial	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Cloruro de potasio	850,0 g	850,0 g	850,0 g	850,0 g	850,0 g
Fosfato de potasio	800,0 g	800,0 g	800,0 g	800,0 g	800,0 g
Citrato de potasio	688,4 g	688,4 g	688,4 g	688,4 g	688,4 g
Cloruro de colina	651,5 g	651,5 g	651,5 g	651,5 g	651,5 g
Ácido ascórbico	584,1 g	584,1 g	584,1 g	584,1 g	584,1 g
Carragenano	500,0 g	500,0 g	500,0 g	500,0 g	500,0 g
Hidróxido de sodio al 45 %	418,1 g	418,1 g	418,1 g	418,1 g	418,1 g
Sulfato ferroso, seco	61,5 g	61,5 g	61,5 g	61,5 g	61,5 g
Sulfato de zinc monohidrato	48,4 g	48,4 g	48,4 g	48,4 g	48,4 g
Niacinamida	25,5 g	25,5 g	25,5 g	25,5 g	25,5 g
Pantotenato de calcio	18,1 g	18,1 g	18,1 g	18,1 g	18,1 g
Picolinato de cromo, anhidro	8,3 g	8,3 g	8,3 g	8,3 g	8,3 g
Sulfato de manganeso monohidrato	7,7 g	7,7 g	7,7 g	7,7 g	7,7 g
Sulfato cúprico anhidro	6,0 g	6,0 g	6,0 g	6,0 g	6,0 g
Clorhidrato de piridoxina	4,2 g	4,2 g	4,2 g	4,2 g	4,2 g
Clorhidrato de cloruro de tiamina	4,0 g	4,0 g	4,0 g	4,0 g	4,0 g
Riboflavina	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g
Ácido fólico	623,6 mg	623,6 mg	623,6 mg	623,6 mg	623,6 mg
Biotina	476,5 mg	476,5 mg	476,5 mg	476,5 mg	476,5 mg
Molibdato de sodio dihidrato	247,2 mg	247,2 mg	247,2 mg	247,2 mg	247,2 mg
Selenato de sodio anhidro	211,5 mg	211,5 mg	211,5 mg	211,5 mg	211,5 mg
Cianocobalamina	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
Sucralosa	33,0 g	33,0 g	33,0 g	33,0 g	33,0 g
Acesulfamo de potasio	76,0 g	76,0 g	76,0 g	76,0 g	76,0 g
acetato de dl-alfa-tocoferilo	54,5 g	54,5 g	54,5 g	54,5 g	54,5 g
Filoquinona	92,4 mg	92,4 mg	92,4 mg	92,4 mg	92,4 mg
Vitamina D3	13,2 mg	13,2 mg	13,2 mg	13,2 mg	13,2 mg
Palmitato de vitamina A	4,5 g	4,5 g	4,5 g	4,5 g	4,5 g
Yoduro de potasio Vitamina B12 (86,4 %	220,5 mg	220,5 mg	220,5 mg	220,5 mg	220,5 mg
Cianocobalamina	31,7 mg	31,7 mg	31,7 mg	31,7 mg	31,7 mg
lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,392	1,96	3,92	7,84	15,68

Ejemplos 46-50

- 5 Los ejemplos 46-50 ilustran formulaciones líquidas, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades de ingredientes enumeradas están en kilogramos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 16: Ejemplos 46-50

ES 2 763 958 T3

Ingrediente	Ej. 46	Ej. 47	Ej. 48	Ej. 49	Ej. 50
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	Q.S.
Azúcar	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7
Maltodextrina del maíz	70,7	70,7	70,7	70,7	70,7
Concentrado de proteína de la leche	26,2	26,2	26,2	26,2	26,2
Aceite de soja	13,4	13,4	13,4	13,4	13,4
Aislado de proteína de soja	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Concentrado de proteína del guisante	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2
Aceite de canola	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Aceite de maíz	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
Fosfato de magnesio	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
Citrato de potasio	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Gel de celulosa	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Sabor natural y artificial	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Carbonato cálcico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Cloruro de potasio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Fosfato cálcico	960,0 g	960,0 g	960,0 g	960,0 g	960,0 g
Citrato de sodio	800,0 g	800,0 g	800,0 g	800,0 g	800,0 g
Sal	710,0 g	710,0 g	710,0 g	710,0 g	710,0 g
Cloruro de colina	480,0 g	480,0 g	480,0 g	480,0 g	480,0 g
Ácido ascórbico	468,7 g	468,7 g	468,7 g	468,7 g	468,7 g
Goma de celulosa	360,0 g	360,0 g	360,0 g	360,0 g	360,0 g
Monoglicéridos	286,6 g	286,6 g	286,6 g	286,6 g	286,6 g
Lecitina de soja	286,6 g	286,6 g	286,6 g	286,6 g	286,6 g
Carragenano	240,0 g	240,0 g	240,0 g	240,0 g	240,0 g
Hidróxido de potasio	145,4 g	145,4 g	145,4 g	145,4 g	145,4 g
Sulfato ferroso	59,8 g	59,8 g	59,8 g	59,8 g	59,8 g
acetato de dl-alfa-tocoferilo	54,8 g	54,8 g	54,8 g	54,8 g	54,8 g
Sulfato de cinc	45,6 g	45,6 g	45,6 g	45,6 g	45,6 g
Niacinamida	25,9 g	25,9 g	25,9 g	25,9 g	25,9 g
Sulfato de manganeso	17,6 g	17,6 g	17,6 g	17,6 g	17,6 g
Pantotenato de calcio	16,7 g	16,7 g	16,7 g	16,7 g	16,7 g
Sulfato cúprico	9,2 g	9,2 g	9,2 g	9,2 g	9,2 g
Palmitato de vitamina A	4,3 g	4,3 g	4,3 g	4,3 g	4,3 g
Clorhidrato de cloruro de tiamina	4,3 g	4,3 g	4,3 g	4,3 g	4,3 g
Clorhidrato de piridoxina	4,1 g	4,1 g	4,1 g	4,1 g	4,1 g
Riboflavina	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g
Ácido fólico	580,0 mg	580,0 mg	580,0 mg	580,0 mg	580,0 mg
Cloruro de cromo	561,0 mg	561,0 mg	561,0 mg	561,0 mg	561,0 mg
Biotina	504,0 mg	504,0 mg	504,0 mg	504,0 mg	504,0 mg
Molibdato de sodio	441,0 mg	441,0 mg	441,0 mg	441,0 mg	441,0 mg
Yoduro de potasio	207,0 mg	207,0 mg	207,0 mg	207,0 mg	207,0 mg
Seleniato de sodio	195,0 mg	195,0 mg	195,0 mg	195,0 mg	195,0 mg

Ingrediente	Ej. 46	Ej. 47	Ej. 48	Ej. 49	Ej. 50
Filoquinona	81,3 mg	81,3 mg	81,3 mg	81,3 mg	81,3 mg
Vitamina D3	13,3 mg	13,3 mg	13,3 mg	13,3 mg	13,3 mg
Cianocobalamina	11,4 mg	11,4 mg	11,4 mg	11,4 mg	11,4 mg
lacto-N-neotetraosa (LNnT)	0,392	1,96	3,92	7,84	15,68

Ejemplo 51

5 Las muestras fecales de ocho bebés humanos, un grupo de cuatro amamantados y el otro grupo de cuatro alimentados con fórmula, se usaron como inóculos para la fermentación anaeróbica (37 °C) de lacto-N-neotetraosa (LNnT) y 6'-sialilactosa. Los sobrenadantes de los cultivos de fermentación se muestrearon a las 0 h, 3 h y 6 h. Un cultivo sin adición de HMO sirvió como control. También se analizó una muestra del medio de fermentación (blanco), que constituía aproximadamente el 90 % del volumen de cultivo inicial.

10

Se extrajeron muestras y se dividieron en partes iguales para su análisis en plataformas GC/MS y LC/MS/MS. Los iones de GABA y agmatina se identificaron en cromatogramas, y el área pico se integró para el análisis cuantitativo. Los datos resultantes en las tablas 1 y 2 muestran las relaciones relativas de GABA y agmatina en comparación con el blanco para los lactantes alimentados con leche materna y con fórmula.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional para usar en la reducción del estrés en un individuo que exhibe ansiedad o hipersensibilidad a estímulos dolorosos, que comprende al menos un oligosacárido de leche humana seleccionado de entre 6'-sialil-lactosa y lacto-N-neotetraosa.
5
2. La composición nutricional para usar según la reivindicación 1, donde el al menos un oligosacárido de la leche humana es lacto-N-neotetraosa.
- 10 3. La composición nutricional para usar según la reivindicación 1, donde el al menos un oligosacárido de la leche humana es 6'-sialil-lactosa.
4. La composición nutricional para usar según la reivindicación 1, donde la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 20 mg/ml del oligosacárido de la leche humana.
15
5. La composición nutricional para usar según la reivindicación 4, donde la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 10 mg/ml del oligosacárido de la leche humana.
6. La composición nutricional para usar según la reivindicación 5, donde la composición nutricional es un líquido y comprende de 0,001 mg/ml a 5 mg/ml del oligosacárido de la leche humana.
20
7. La composición nutricional para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición nutricional es un polvo y comprende del 0,0005 % al 5 % del oligosacárido de la leche humana en peso del polvo.
25
8. La composición nutricional para usar según la reivindicación 7, donde la composición nutricional es un polvo y comprende del 0,01 % al 1 % del oligosacárido de la leche humana en peso del polvo.
9. La composición nutricional para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional comprende además al menos uno de entre grasa, proteína o carbohidrato.
30
10. La composición nutricional para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional comprende además una proteína.
- 35 11. La composición nutricional para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional es una fórmula para recién nacidos.
12. La composición nutricional para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 9 a 11, donde la composición nutricional es una barrita, líquido o polvo nutricional.