



(51) МПК
A61K 38/40 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013134129/15, 14.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.12.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 29.12.2010 US 12/980,819

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2015 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 20.02.2016 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007022537 A2, 22.02.2007. WO 2009157767 A1, 13.12.2009. EP 1575379 A1, 21.09.2005. US 7572474 A1, 21.12.2006. CA 2111271 A1, 22.06.1994. RU 2346448 C2, 20.02.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.07.2013

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/064831 (14.12.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/091921 (05.07.2012)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
 3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лью

(72) Автор(ы):

**УИТТКЕ Аня (US),
 МУНОЗ Сесилия (US),
 БАНАВАРА Даттатрея (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ЭмДжейЭн Ю. Эс. Холдингс ЛЛК (US)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАЩИХ ЛАКТОФЕРРИН ПИТАТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой питательную композицию для стимулирования у человека по меньшей мере одного типа клетки врожденного иммунитета, содержащую источник жиров или липидов, источник белков и лактоферрин, присутствующий на уровне по меньшей мере 10 мг/100 ккал и произведенный отличным от человеческого организма источником, при этом лактоферрин характеризуется по меньшей мере 48% гомологией с аминокислотной

последовательностью AVGEQELRKCQNQWSGL в фрагменте (349-364) HLF, где введение питательной композиции стимулирует по меньшей мере один тип клетки врожденного иммунитета, выбранной из группы, состоящей из макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и их комбинаций. Изобретение обеспечивает сохранение стабильности лактоферрина при низких значениях pH и высоких температурах, что обеспечивает стимуляцию иммунных клеток даже после пастеризации. 11 з.п. ф-лы, 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 38/40 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013134129/15, 14.12.2011**

(24) Effective date for property rights:
14.12.2011

Priority:

(30) Convention priority:
29.12.2010 US 12/980,819

(43) Application published: **10.02.2015** Bull. № 4

(45) Date of publication: **20.02.2016** Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: **29.07.2013**

(86) PCT application:
US 2011/064831 (14.12.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/091921 (05.07.2012)

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, ehtazh 3,
"Goulingz Internehshnl Ink.", T.N. Lyu**

(72) Inventor(s):

**WITTKÉ Anja (US),
MUNOZ Cecilia (US),
BANAVARA Dattatreya (US)**

(73) Proprietor(s):

MJN U.S. Holdings LLC (US)

(54) APPLICATION OF LACTOFERRIN-CONTAINING NUTRITIONAL COMPOSITIONS FOR STIMULATION OF IMMUNE CELLS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry and represents nutritional composition for stimulation in humans of innate immunity cell type, containing source of fats or lipids, source of proteins and lactoferrin, present at the level of at least 10 mg/100 kcal and produced by source, different from human organism, with lactoferrin being characterised by at least 48% homology with amino acid sequence AVGE

QELRKCQNQWSGL in fragment (349-364) HLf, where introduction of nutritional composition stimulates at least one innate immunity cell type, selected from the group, consisting of macrophages, neutrophils, dendritic cells and their combinations.

EFFECT: preservation of lactoferrin stability at low pH values and high temperatures, which provides stimulation of immune cells even after pasteurisation.

12 cl, 4 ex

Область техники

Настоящее изобретение, в целом, относится к области питательных композиций, таких как детские смеси, обогатители грудного молока, детские пищевые добавки и тому подобные, содержащие лактоферрин, в частности лактоферрин, произведенный отличным от человеческого организма источником. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу стимулирования клеток врожденного иммунитета у человека, который предусматривает введение человеку питательных композиций, включающих лактоферрин, произведенный отличным от человеческого организма источником.

Уровень техники

В настоящее время существует множество диетических композиций для людей, особенно молодых людей, для обеспечения дополнительного или основного питания на определенном этапе жизни. Обычно в коммерческих диетических композициях для младенцев стремятся максимально возможно имитировать композицию грудного молока и связанные с ним функциональные свойства. При помощи комбинации белков, некоторые из которых характеризуются физиологической активностью, и смешанных жировых ингредиентов диетические композиции составляют таким образом, чтобы они искусственно воспроизводили женское молоко для применения в качестве полной или частичной замены. Другие ингредиенты, часто используемые в диетических композициях для младенцев, могут включать источник углеводов, такой как лактоза, а также другие витамины, минералы и элементы, которые, как полагают, должны присутствовать в грудном молоке для поглощения детьми.

Лактоферрин является одним из основных белков в женском молоке и считается гликопротеином со средней молекулярной массой приблизительно 80 килодальтон. Он представляет собой связывающий железо белок со способностью к связыванию обратимым образом двух молекул железа и в случае человека может способствовать усваиванию железа в кишечнике. Функционально, лактоферрин регулирует поглощение железа и, в связи с этим, может связывать свободные радикалы на основе железа, а также является донором железа в случае иммунного ответа.

Дополнительной ролью лактоферрина является его антибактериальная активность при защите от кишечных инфекций у людей вообще, но особенно у младенцев. Лактоферрин был известен в качестве как бактериостатика, так и бактерицида при ингибировании роста специфических бактерий, при этом также убивая микробов до успешной инвазии интестинальных клеток.

При получении коммерчески рентабельной диетической композиции добавление лактоферрина обычно было ограничено в связи с прогнозируемыми потерями активности в ходе обработки. Например, обычно, требование к температуре и рН при обработке детских смесей и других продуктов, таких как обогатители грудного молока и различные детские продукты, уменьшают специфические функции лактоферрина, являясь причиной того, что лактоферрин не включают в окончательный состав. Кроме того, лактоферрин часто принимают во внимание только из-за его связывающих железо качеств; таким образом, лактоферрин обычно может быть исключен из состава, где предполагается, что такие свойства будут ослабляться производственными условиями.

Кроме того, как известно в данной области, женское грудное молоко имеет относительно низкий уровень железа с содержанием приблизительно 0,3 миллиграмма железа на литр грудного молока. Несмотря на то что это количество является низким, младенцы обладают высокой степенью поглощения, поглощая приблизительно половину железа из грудного молока. Тем не менее, если младенцам давать составы-прототипы

с высокими уровнями обогащения железом, например, от приблизительно 10 мг до приблизительно 12 миллиграмм на литр, младенцы поглощают менее чем приблизительно 5% общего железа. При таких повышенных уровнях железа в составах-прототипах можно ожидать, что фактически все участки связывания железа будут заняты, поскольку лактоферрин является известным транспортным белком железа.

Дополнительные недостатки составов-прототипов связаны с неспособностью обеспечивать бактериостатический эффект. Это частично связано с применением лактоферрина с заблокированными или поврежденными участками связывания, поскольку бактериостатический эффект по меньшей мере частично связан с уровнем связывания железа присутствующим в составе лактоферрином.

Соответственно, было бы полезно получить питательную композицию, такую как детская смесь, обогатитель грудного молока, детская пищевая добавка и тому подобные, которая содержит лактоферрин, в частности лактоферрин, произведенный отличным от человеческого организма источником. Предпочтительно, чтобы включенный в композиции лактоферрин был способен стимулировать клетки врожденного иммунитета даже после обработки в условиях высокой температуры и низкого pH. Также было бы полезным определение ответа клеток врожденного иммунитета на включающие лактоферрин питательные композиции.

Сущность изобретения

Если кратко, то настоящее изобретение согласно варианту осуществления относится к способу стимулирования у человека по меньшей мере одного типа клетки врожденного иммунитета. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение человеку питательной композиции, содержащей:

- а) до приблизительно 7 г/100 ккал источника жиров или липидов, более предпочтительно от приблизительно 3 г/100 ккал до приблизительно 7 г/100 ккал источника жиров или липидов;
- б) до приблизительно 5 г/100 ккал источника белков, более предпочтительно от приблизительно 1 г/100 ккал до приблизительно 5 г/100 ккал источника белков; и
- с) по меньшей мере приблизительно 10 мг/100 ккал лактоферрина, более предпочтительно от приблизительно 70 мг до приблизительно 220 мг/100 ккал лактоферрина и наиболее предпочтительно от приблизительно 90 мг до приблизительно 190 мг/100 ккал лактоферрина. Необязательно, согласно определенным вариантам осуществления питательные композиции могут дополнительно содержать от приблизительно 0,1 г/100 ккал до приблизительно 1 г/100 ккал пребиотической композиции, содержащей полидекстрозу и/или галактоолигосахарид. Более предпочтительно, питательная композиция содержит от приблизительно 0,3 г/100 ккал до приблизительно 0,7 г/100 ккал пребиотической композиции, которая содержит комбинацию полидекстрозы и галактоолигосахаарида.

Предпочтительно, лактоферрин является лактоферрином, отличным от лактоферрина человека, и/или производимым генетически модифицированным организмом лактоферрином человека. Согласно одному конкретному предпочтительному варианту осуществления применяемый лактоферрин является таким, чтобы эффективное количество содержащей лактоферрин питательной композиции могло быть введено для стимулирования у человека по меньшей мере одного типа клетки врожденного иммунитета, даже если при обработке питательная композиция была подвергнута колебаниям pH и температуры, которые типичны при определенных условиях обработки, таких как пастеризация.

Подробное описание изобретения

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу стимулирования у человека по меньшей мере одного типа клетки врожденного иммунитета, который предусматривает введение человеку питательных композиций, которые содержат источник жиров и липидов, источник белков и лактоферрин, произведенный отличным от человеческого организма источником.

Применяемое в настоящем документе выражение "лактоферрин из отличного от человеческого организма источника" означает лактоферрин, произведенный отличным от женского грудного молока источником или полученный из него. Например, лактоферрин для применения согласно настоящему изобретению включает произведенный генетически модифицированным организмом лактоферрин человека, а также лактоферрин, отличный от лактоферрина человека. Применяемый в настоящем документе термин "организм" относится к любой непрерывной живой системе, такой как животное, растение, гриб или микроорганизм. Применяемый в настоящем документе термин "лактоферрин, отличный от лактоферрина человека", относится к лактоферрину с аминокислотной последовательностью, отличающейся от аминокислотной последовательности лактоферрина человека.

Лактоферрины являются одноцепочечными полипептидами с массой приблизительно 80 кДа, которые содержат 1-4 гликанов, в зависимости от вида. 3-D структуры лактоферрина различных видов являются очень сходными, но не идентичными. Каждый лактоферрин содержит две гомологичные доли, называемые N-и C-доли, соответственно относящиеся к N-концевой и C-концевой части молекулы. Каждая доля дополнительно состоит из двух субдолей или доменов, которые формируют щель, в которой ион железа (Fe^{3+}) прочно связывается при синергетическом взаимодействии с (би)карбонатным анионом. Такие домены, соответственно, называют N1, N2, C1 и C2. N-конец лактоферрина имеет сильные катионные пептидные участки, которые обуславливают ряд важных характеристик связывания. Лактоферрин характеризуется очень высокой изоэлектрической точкой ($\sim pI$ 9), и его катионная природа играет главную роль в его способности защищать от бактериальных, вирусных и грибковых патогенов. В N-концевом участке лактоферрина есть несколько кластеров катионных аминокислотных остатков, которые опосредуют биологические активности лактоферрина против широкого спектра микроорганизмов. Так, например, N-концевые остатки 1-47 лактоферрина человека (1-48 бычьего лактоферрина) являются критичными для железонезависимых биологических активностей лактоферрина. В лактоферрине человека остатки 2-5 (RRRR) и 28-31 (RKVR) являются богатыми аргинином катионными доменами в N-конце, которые особенно критичны для антибактериальных активностей лактоферрина. Сходный участок в N-конце обнаружен в бычьем лактоферрине (остатки 17-42; FKRRWQWRMKKLGAPSITCVRRAFA).

Как описано в работе "Perspectives on Interactions Between Lactoferrin and Bacteria", которая появилась в публикации *Biochemistry and Cell Biology*, pp 275-281 (2006), лактоферрины из различных видов-хозяев могут варьировать по их аминокислотным последовательностям, хотя обычно они обладают относительно высокой изоэлектрической точкой с положительно заряженными аминокислотами на концевом участке внутренней доли. Подходящие лактоферрины для применения согласно настоящему изобретению включают лактоферрины, которые характеризуются по меньшей мере 48% гомологией с аминокислотной последовательностью AVGEQELRK CNQWSGL в фрагменте (349-364) HLf. Согласно некоторым вариантам осуществления лактоферрин характеризуется по меньшей мере 65% гомологией с аминокислотной последовательностью AVGEQELRKCNQWSGL в фрагменте (349-364) HLf, и согласно

вариантам осуществления - по меньшей мере 75% гомологией. Например, отличные от лактоферрина человека лактоферрины, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, бычий лактоферрин, свиной лактоферрин, конский лактоферрин, лактоферрин буйвола, лактоферрин козы, мышинный лактоферрин и лактоферрин верблюда.

Лактоферрин для применения согласно настоящему изобретению может быть, например, выделен из молока отличного от человека животного или произведен генетически модифицированным организмом. Например, в патенте США №4791193, включенном при помощи ссылки в настоящий документ в полном его объеме, Okonogi et al. раскрывают способ получения бычьего лактоферрина с высокой степенью очистки. В целом, раскрытый способ предусматривает три стадии. Сырьевой молочный материал сначала приводят в контакт со слабокислотным катеонитом для поглощения лактоферрина с последующей второй стадией, на которой происходит промывание с удалением непоглощенных веществ. Далее проводят стадию выделения, на которой удаляют лактоферрин с получением очищенного бычьего лактоферрина. Другие способы могут предусматривать стадии, которые описаны в патентах США №№7368141, 5849885, 5919913 и 5861491, все изобретения которых включены при помощи ссылки в полном их объеме.

Согласно одному варианту осуществления лактоферрин присутствует в питательной композиции в количестве по меньшей мере приблизительно 10 мг/100 ккал, особенно в случае, когда питательная композиция предназначена для употребления детьми. Согласно определенным вариантам осуществления верхний предел лактоферрина составляет приблизительно 240 мг/100 ккал. Согласно другому варианту осуществления, если питательная композиция представляет собой детскую смесь, то лактоферрин присутствует в питательной композиции в количестве от приблизительно 70 мг до приблизительно 220 мг/100 ккал; согласно еще одному варианту осуществления лактоферрин присутствует в количестве от приблизительно 90 мг до приблизительно 190 мг/100 ккал. Питательные композиции для детей могут включать лактоферрин в количествах от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1,5 мг на миллилитр смеси. В замещающих женское молоко питательных композициях лактоферрин может присутствовать в количествах от приблизительно 0,6 мг до приблизительно 1,3 мг на миллилитр смеси.

Как упомянуто ранее, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения питательные композиции при введении людям стимулируют по меньшей мере один тип клетки врожденного иммунитета. Из уровня техники хорошо известны несколько типов клеток врожденного иммунитета и включают, без ограничения, натуральные клетки-киллеры, тучные клетки, эозинофилы, базофилы и фагоциты, включая макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Предпочтительно, при введении людям питательные композиции стимулируют макрофаги, дендритные клетки и/или нейтрофилы. Питательные композиции могут стимулировать клетки врожденного иммунитета любыми известными в данной области способами. Предпочтительно, питательные композиции стимулируют экспрессию костимулирующих молекул у макрофагов и/или дендритных клеток. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления питательные композиции стимулируют продуцирование цитокинов у макрофагов и/или дендритных клеток. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления питательные композиции стимулируют емкость респираторного бурста у нейтрофилов.

Предпочтительно, применяемый в питательной композиции лактоферрин сохраняет

свою стабильность и активность в человеческом кишечнике даже после обработки в условиях высокой температуры и низкого рН. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения применяемый лактоферрин представляет собой лактоферрин, отличный от лактоферрина человека.

5 Например, к удивлению, бычий лактоферрин сохраняет определенную бактерицидную активность даже после воздействия низкого рН (т.е. ниже 7 и даже до приблизительно 4,6 или ниже) и/или высоких температур (т.е. выше приблизительно 65°C и до приблизительно 120°C), условий, которые, как можно ожидать, разрушат или сильно ограничат стабильность или активность лактоферрина человека. Такие условия с низким рН и/или высокими температурами можно ожидать при определенной схеме обработки для питательных композиций по типу, описанному в настоящем документе, как, например, пастеризация. Тем не менее, несмотря на то, что бычий лактоферрин имеет аминокислотный состав, который характеризуется приблизительно 70% гомологией последовательностей с составом человеческого лактоферрина, и стабилен и остается активным в условиях, при которых лактоферрин человека становится нестабильным и неактивным, бычий лактоферрин обладает бактерицидной активностью против обнаруживаемых в человеческом кишечнике нежелательных бактериальных патогенов.

Согласно некоторым вариантам осуществления питательные композиции настоящего изобретения могут представлять собой детскую смесь. Термин "детская смесь" применяется для композиции в жидкой или порошковой форме, которая удовлетворяет потребности в питательных веществах младенца, будучи заменой женского молока. В США содержимое детской смеси определяется нормами федерального права, изложенными в §§100, 106 и 107, 21 Свода федеральных правил. Такие нормы определяют уровни микроэлементов, витаминов, минералов и других ингредиентов с целью искусственного воспроизведения питательных и других свойств женского грудного молока. Согласно отдельному варианту осуществления питательным продуктом может быть обогатитель грудного молока, что означает, что это - композиция, которую добавляют к женскому молоку для увеличения питательной ценности женского молока. В качестве обогатителя грудного молока раскрываемая композиция может быть представлена в порошковой или жидкой форме. Согласно еще одному варианту осуществления раскрываемый питательный продукт может представлять собой детскую питательную композицию.

Предпочтительно, питательную композицию вводят младенцу или ребенку. Применяемый в настоящем документе термин "младенец" обычно определяют как человека с момента рождения до возраста 12 месяцев. "Ребенок" и "дети" определяют как людей старше 12 месяцев и до 12 лет.

Питательные композиции согласно настоящему изобретению могут обеспечивать минимальное, частичное или полное дополнительное питание. Питательные композиции могут представлять собой питательные добавки или заменители пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления питательные композиции могут быть введены в сочетании с пищей или другой питательной композицией. Согласно такому варианту осуществления питательные композиции могут быть либо перемешаны с пищей либо другой питательной композицией перед приемом субъектом или может быть введена субъекту либо до, либо после приема пищи или питательной композиции. Питательные композиции могут быть введены преждевременно родившимся младенцам, принимающим детскую смесь, грудное молоко, обогатитель грудного молока или их комбинации. В рамках настоящего изобретения "преждевременно родившимся младенцем" является младенец, рожденный через менее чем 37 недель беременности, в

то время как "доношенным ребенком" является младенец, рожденный через по меньшей мере 37 недель беременности.

Питательные композиции могут, но не обязательно, иметь полный набор питательных веществ. Специалист в данной области поймет, что "полный набор питательных веществ" варьирует в зависимости от ряда факторов, включая, но без ограничений, возраст, клиническое состояние и пищевой рацион субъекта, к которому применяют настоящий термин. В целом, "полный набор питательных веществ" означает, что питательная композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает требуемые количества всех углеводов, липидов, незаменимых жирных кислот, белков, незаменимых аминокислот, условно незаменимых аминокислот, витаминов, минералов и источников энергии, необходимых для нормального роста. Применяемый к питательным веществам термин "незаменимый" относится к любому питательному веществу, которое не может быть синтезировано организмом в количествах, достаточных для нормального роста и для поддержания здоровья, и которое, следовательно, должно быть восполнено с помощью рациона. Применяемый к питательным веществам термин "практически незаменимый" означает, что питательное вещество должно быть восполнено рационом в условиях, когда требуемые количества соединения-предшественника не доступны организму для осуществления внутреннего синтеза.

Композиция, которая имеет "полный набор питательных веществ" для преждевременно родившегося младенца, по определению, будет обеспечивать качественно и количественно требуемые количества всех углеводов, липидов, незаменимых жирных кислот, белков, незаменимых аминокислот, условно незаменимых аминокислот, витаминов, минералов и источников энергии, необходимых для роста преждевременно родившегося младенца. Композиция, которая имеет "полный набор питательных веществ" для доношенного ребенка, по определению, будет обеспечивать качественно и количественно требуемые количества всех углеводов, липидов, незаменимых жирных кислот, белков, незаменимых аминокислот, условно незаменимых аминокислот, витаминов, минералов и источников энергии, необходимых для роста доношенного ребенка. Композиция, которая имеет "полный набор питательных веществ" для ребенка, по определению, будет обеспечивать качественно и количественно требуемые количества всех углеводов, липидов, незаменимых жирных кислот, белков, незаменимых аминокислот, условно незаменимых аминокислот, витаминов, минералов и источников энергии, необходимых для роста ребенка.

Питательная композиция может быть предоставлена в любой известной в данной области техники форме, включая порошок, гель, суспензию, пасту, твердое вещество, жидкость, жидкий концентрат или готовый к употреблению продукт. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления питательная композиция представляет собой детскую смесь, в частности детскую смесь, адаптированную к применению в качестве единственного источника питательного вещества для младенца.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления раскрываемый в настоящем документе питательный продукт может быть введен энтерально. Применяемый в настоящем документе термин "энтеральное" означает через желудочно-кишечный или пищеварительный тракт или в него, и "энтеральное введение" включает пероральное кормление, внутривентрикулярное кормление, транспилорическое введение или любое другое внесение в пищеварительный тракт.

Подходящие источники жиров или липидов для осуществления на практике настоящего изобретения могут быть любыми известными или применяемыми в данной области техники, включая, но без ограничений, животные источники, например,

молочный жир, масло, масляный жир, липид из куриного желтка; источники из морепродуктов, такие как разновидности рыбьего жира, масла из морепродуктов, масла из одноклеточных; овощные и растительные масла, такие как кукурузное масло, масло канолы, подсолнечное масло, соевое масло, пальмовый олеин, кокосовое масло, 5 подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, масло энотеры, рапсовое масло, оливковое масло, льняное (из семян льна) масло, хлопковое масло, сафлоровое масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, пальмовый стеарин, косточковое пальмовое масло, масло ростков пшеницы; масла и эмульсии на основе триглицеридов со средней длиной цепи и сложные эфиры жирных кислот; и любые их 10 комбинации.

Согласно определенным вариантам осуществления включенный в питательную композицию источник белка содержит белки коровьего молока. Источники белков коровьего молока, пригодные для осуществления на практике настоящего изобретения, 5 включают, но без ограничений, порошки молочного белка, концентраты молочного белка, изоляты молочного белка, сухой обезжиренный молочный остаток, обезжиренное молоко, обезжиренное сухое молоко, белок молочной сыворотки, изоляты сывороточного белка, концентраты сывороточного белка, сладкую сыворотку, кислую сыворотку, казеин, кислотный казеин, казеинат (например, казеинат натрия, казеинат 15 натрия-кальция, казеинат кальция) и любые их комбинации.

Согласно одному варианту осуществления белки предоставлены в виде интактных белков. Согласно другим вариантам осуществления белки предоставлены в виде комбинации как интактных белков, так и частично гидролизированных белков со 20 степенью гидролиза от приблизительно 4% до 10%. Согласно еще одному варианту осуществления источник белков может быть дополнен содержащими глутамин пептидами. 25

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения источник белков содержит белки сыворотки и казеин, и соотношение белков сыворотки к казеину сходно с тем, которое обнаружено в женском грудном молоке. Например, согласно определенным вариантам осуществления массовое соотношение белков сыворотки к 30 казеину составляет от приблизительно 20% сыворотки:80% казеина до приблизительно 80% сыворотки:20% казеина.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения питательная композиция может содержать один или несколько пробиотиков. Термин "пробиотик" 35 означает микроорганизм с низкой или отсутствующей патогенностью, который оказывает благоприятные воздействия на здоровье хозяина. Любой известный в данной области техники пробиотик может быть приемлемым согласно настоящему варианту осуществления при условии, что он обеспечивает предполагаемый результат. Согласно конкретному варианту осуществления пробиотик может быть выбран из видов *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, видов *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium bervis*, 40 *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* BB-12.

В случае включения в композицию количество пробиотика может варьироваться от приблизительно 10^4 до приблизительно 10^{10} колониеобразующих единиц (КОЕ) на кг массы организма в день. Согласно другому варианту осуществления количество 45 пробиотика может варьироваться от приблизительно 10^6 до приблизительно 10^9 КОЕ на кг массы организма в день. Согласно еще одному варианту осуществления количество пробиотика может составлять по меньшей мере приблизительно 10^6 КОЕ на кг массы организма в день. Кроме того, раскрываемая композиция также может включать

компоненты кондиционированной пробиотиками среды.

Согласно одному варианту осуществления один или несколько пробиотиков являются жизнеспособными. Согласно другому варианту осуществления один или несколько пробиотиков являются нежизнеспособными. Применяемый в настоящем документе термин "жизнеспособный" относится к живым микроорганизмам. Термин "нежизнеспособный" или "нежизнеспособный пробиотик" означает неживые пробиотические микроорганизмы, их клеточные компоненты и их метаболиты. Такие нежизнеспособные пробиотики могут быть убиты нагреванием или инактивированы другим способом, но сохраняют способность благоприятно воздействовать на здоровье хозяина. Пригодные в настоящем изобретении пробиотики могут быть встречающимися в природе, синтетическими или полученными посредством генетической манипуляции с организмами, независимо от того известен ли в настоящий момент такой новый источник или будет получен позже.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения питательные композиции могут включать пребиотическую композицию, содержащую один или несколько пребиотиков. Применяемый в настоящем документе термин "пребиотик" означает неусваиваемый пищевой ингредиент, который благоприятно воздействует на хозяина, избирательно стимулируя рост и/или активность одной или ограниченного числа бактерий в колонии, которая может улучшить здоровье хозяина. "Пребиотическая композиция" представляет собой композицию, которая содержит один или несколько пребиотиков. Такие пребиотики могут быть встречающимися в природе, синтетическими или полученными посредством генетических манипуляций с организмами и/или растениями, независимо от того известен ли в настоящий момент такой новый источник или будет получен позже. Согласно определенным вариантам осуществления включенные в композиции настоящего изобретения пребиотики включают пребиотики, о которых сообщается в патенте США №7572474, раскрытие которого включено в настоящий документ при помощи ссылки.

Пригодные согласно настоящему изобретению пребиотики могут включать олигосахариды, полигосахариды и другие пребиотики, которые содержат фруктозу, ксилозу, сою, галактозу, глюкозу и маннозу. Более конкретно, пригодные согласно настоящему изобретению пребиотики могут включать лактулозу, лактосахарозу, раффинозу, глюкоолигосахарид, инулин, полидекстрозу, полидекстрозный порошок, галактоолигосахарид, фруктоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, соевые олигосахариды, лактосахарозу, ксилоолигосахарид, хитоолигосахарид, манноолигосахарид, арибиноолигосахарид, сиаллилолигосахарид, фукоолигосахарид и гентиоолигосахариды. Предпочтительно, питательные композиции содержат полидекстрозу и/или галактоолигосахарид. Необязательно, в дополнение к полидекстрозе и/или галактоолигосахариду питательные композиции содержат один или несколько дополнительных пребиотиков.

В случае включения в питательные композиции общее количество присутствующих в питательной композиции пребиотиков может составлять от приблизительно 0,1 г/100 ккал до приблизительно 1 г/100 ккал. Более предпочтительно, общее количество присутствующих в питательной композиции пребиотиков может составлять от приблизительно 0,3 г/100 ккал до приблизительно 0,7 г/100 ккал. По меньшей мере 20% пребиотиков должны содержать галактоолигосахарид (GOS) и/или полидекстрозу (PDX).

Если в пребиотической композиции применяют полидекстрозу, то согласно варианту осуществления количество полидекстрозы в питательной композиции может находиться

в диапазоне от приблизительно 0,1 г/100 ккал до приблизительно 1 г/100 ккал. Согласно другому варианту осуществления количество полидекстрозы в питательной композиции находится в диапазоне от приблизительно 0,2 г/100 ккал до приблизительно 0,6 г/100 ккал.

5 Если в пребиотической композиции применяют галактоолигосахарид, то согласно варианту осуществления количество галактоолигосахарида в питательной композиции может составлять от приблизительно 0,1 г/100 ккал до приблизительно 1 г/100 ккал. Согласно другому варианту осуществления количество галактоолигосахарида в питательной композиции составляет от приблизительно 0,2 г/100 ккал до приблизительно 0,5 г/100 ккал. Согласно определенным вариантам осуществления соотношение полидекстрозы к галактоолигосахариду в пребиотической композиции составляет от приблизительно 9:1 до приблизительно 1:9.

Согласно некоторым вариантам осуществления питательная смесь по настоящему изобретению может дополнительно содержать источник полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью (LCPUFA). Предпочтительно, источник LCPUFA содержит докозагексаеновую кислоту (ДГК). Другие подходящие LCPUFA включают, но без ограничений, α -линолевую кислоту, γ -линолевую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и арахидоновую кислоту (АРК).

Согласно одному варианту осуществления питательная композиция дополнена как ДГК, так и АРК. Согласно этому варианту осуществления массовое соотношение АРК: ДГК может составлять от приблизительно 1:3 до приблизительно 9:1. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения массовое соотношение АРК:ДГК составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 4:1.

Количество полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью в питательной композиции может варьировать от приблизительно 5 мг/100 ккал до приблизительно 100 мг/100 ккал, более предпочтительно от приблизительно 10 мг/100 ккал до приблизительно 50 мг/100 ккал.

Питательная композиция может быть дополнена содержащими ДГК и АРК маслами с помощью стандартных методик, известных в данной области техники. Например, ДГК и АРК могут быть добавлены в композицию путем замены эквивалентного количества масла, такого как подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, которое в норме присутствует в композиции. В другом примере содержащие ДГК и АРК масла могут быть добавлены в композицию путем замены эквивалентного количества остальной части общей жировой смеси, которая в норме присутствует в композиции без ДГК и АРК.

В случае использования источник ДГК и АРК может быть любым известным в данной области техники источником, таким как масло морепродуктов, рыбий жир, масло одноклеточных, липид яичного желтка и липид головного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления ДГК и АРК получают из масла одноклеточных Martek, DHASCO® и ARASCO®, соответственно, или их вариаций. ДГК и АРК могут быть в естественной форме при условии, что оставшаяся часть источника LCPUFA не оказывает в результате какого-либо сильного вредного воздействия на младенца. Альтернативно, ДГК и АРК можно применять в очищенном виде.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения источники ДГК и АРК представляют собой масла одноклеточных, о которых сообщается в патентах США №№5374567, 5550156 и 5397591, раскрытия которых включены в настоящий документ в их полном объеме при помощи ссылок. Тем не менее, настоящее изобретение не

ограничено только такими маслами.

Согласно определенным вариантам осуществления питательные композиции содержат от приблизительно 0,5 мг/100 ккал до приблизительно 5 мг/100 ккал железа, включая связанное с лактоферрином железо.

5 Примеры

Следующие примеры приведены для иллюстрации вариантов осуществления питательной композиции согласно настоящему изобретению, но при этом их не следует интерпретировать в качестве какого-либо ограничения. Другие варианты осуществления в пределах объема формулы настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области после изучения описания настоящей заявки или осуществления на практике раскрытых в настоящем документе питательной композиции или способов. Предполагается, что описание настоящей заявки вместе с примером рассматриваются лишь как иллюстративные, при этом объем и идея настоящего изобретения определяется приведенной после примера формулой изобретения.

15 Пример 1

Настоящий пример иллюстрирует вариант осуществления питательного продукта согласно настоящему изобретению.

	Описание	кг на 100 кг
20	углевод, общий	38,9
	белок, общий	28,8
	жир, общий	25,6
	пребиотики	4,5
	соевый лецитин	0,8
	лактоферрин	0,3
25	карбонат кальция	0,5
	Описание	кг на 100 кг
	цитрат калия	0,2
	сульфат железа	0,05
	хлорид калия	0,048
	оксид магния	0,023
30	хлорид натрия	0,025
	сульфат цинка	0,015
	сульфат меди	0,002
	сульфат марганца	0,0003
	селенит натрия	0,00003
	холина хлорид	0,144
35	аскорбиновая кислота	0,093
	никотинамид	0,006
	пантотенат кальция	0,003
	витамина А пальмитат	0,007
	витамин В12	0,002
	витамин D3	0,000001
40	рибофлавин	0,0008
	тиамин	0,0006
	витамин В6	0,0004
	фолиевая кислота	0,0001
	витамин К1	0,006
	биотин	0,00002
	инозитол	0,03
45	витамина Е ацетат	0,01
	таурин	0,05
	L-карнитин	0,001

Пример 2

Настоящий пример иллюстрирует другой вариант осуществления питательного продукта согласно настоящему изобретению.

	Описание	кг на 100 кг
5	углевод, общий	24,7
	белок, общий	31,9
	жир, общий	39,3
	пребиотики	3,6
	лактоферрин	0,1
	карбонат кальция	0,15
10	сульфат железа	0,03
	сульфат цинка	0,01
	сульфат меди	0,00025
	сульфат марганца	0,0002
	селенит натрия	0,00001
	холина битартрат	0,05
15	аскорбиновая кислота	0,004
	аскорбат натрия	0,04
	никотинамид	0,007
	пантотенат кальция	0,0005
	витамина А пальмитат	0,0005
	витамин D3	0,0002
	рибофлавин	0,0001
20	тиамин	0,00005
	витамин B6	0,00005
	фолиевая кислота	0,000067
	витамин K1	0,00002
	витамина E ацетат	0,008
	таурин	0,02
25	рыбий жир	0,2
	B-глюкан	0,03

Пример 3

Настоящий пример иллюстрирует один вариант осуществления ингредиентов, которые могут быть использованы для приготовления питательного продукта согласно настоящему изобретению.

	вода	872 мл
	лактоза	65,6 мг
	смесь растительных масел	353,0 мг
35	выпаренное обезжиренное молоко	34,0 мг
	концентрат белка сыворотки	8,5 мг
	галактоолигосахарид	4,7 мг
	казеин	3,5 мг
	полидекстроза	2,4 мг
	раствор лактоферрина (10%)	1,0 мг
40	смесь масел одноклеточных с ДГК и АРК	0,94 мг
	моно- и диглицериды	0,7 мг
	карбонат кальция	0,44 мг
	фосфат кальция	0,4 мг
	калий цитрат	0,4 мг
	хлорид калия	0,4 мг
	соевый лецитин	0,4 мг
45	хлорид натрия	0,3 мг
	фосфат калия	0,3 мг
	холинхлорид	0,2 мг
	оксид магния	0,08 мг
	гидроксид кальция	0,08 мг

гидроксид кальция

0,07 мг

Пример 4

Настоящий пример иллюстрирует другой вариант осуществления ингредиентов, которые могут быть использованы для приготовления питательного продукта согласно настоящему изобретению.

	вода	686 мл
	сыворотка с уменьшенным количеством минералов	215 мг
10	выпаренное обезжиренное молоко	67 мг
	смесь растительных масел	33 мг
	лактоза	17 мг
	галактоолигосахарид	4,7 мг
	полидекстроза	2,4 мг
	раствор лактоферрина (10%)	1,0 мг
15	смесь масел одноклеточных с ДГК и АРК	0,9 мг
	моно- и диглицериды	0,7 мг
	карбонат кальция	0,44 мг
	фосфат кальция	0,4 мг
	калий цитрат	0,4 мг
	хлорид калия	0,4 мг
20	соевый лейцин	0,4 мг
	фосфат калия	0,3 мг
	каррагинан	0,3 мг
	цитрат натрия	0,2 мг
	холинхлорид	0,2 мг
	оксид магния	0,08 мг
	кальций хлорид	0,08 мг
25	гидроксид кальция	0,07 мг

Предпочтительно, питательную композицию вводят человеку и стимулируют у человека по меньшей мере один тип клетки врожденного иммунитета.

Все упоминаемые в настоящем описании противопоставленные материалы, включая без ограничений все статьи, публикации, патенты, патентные заявки, презентации, тексты, отчеты, рукописи, брошюры, книги, интернет-публикации, статьи в журналах, периодические издания и тому подобные, включены, таким образом, с помощью ссылки в настоящее описание в полном их объеме. Обсуждение противопоставленных материалов в настоящем документе предполагается лишь для краткого изложения сделанных их авторами утверждений, и при этом не делается допущение, что любой противопоставленный материал является составной частью известного уровня техники. Заявители оставляют за собой право оспаривать точность и релевантность упомянутых противопоставленных материалов.

Несмотря на то что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны с помощью конкретных терминов, устройств и способов, такое описание предназначено лишь для иллюстративных целей. Используемые слова являются словами описания, а не ограничением. Следует понимать, что рядовыми специалистами в данной области техники могут быть осуществлены изменения и вариации без отступления от идеи или объема настоящего изобретения, изложенного в следующей формуле изобретения. Кроме того, следует понимать, что аспекты различных вариантов осуществления могут быть заменены либо полностью, либо частично. Например, несмотря на то, что были проиллюстрированы способы получения коммерчески стерильной жидкой питательной добавки, произведенной в соответствии с такими способами, предполагаются и другие применения. Таким образом, идея и

объем прилагаемой формулы изобретения не должны ограничиваться описанием содержащихся в настоящем документе предпочтительных вариантов.

Формула изобретения

- 5 1. Питательная композиция для стимулирования у человека по меньшей мере одного типа клетки врожденного иммунитета, содержащая:
- а) источник жиров или липидов;
 - б) источник белков; и
 - 10 с) лактоферрин, присутствующий на уровне по меньшей мере 10 мг/100 ккал и произведенный отличным от человеческого организма источником, при этом лактоферрин характеризуется по меньшей мере 48% гомологией с аминокислотной последовательностью AVGEQELRKCNQWSGL в фрагменте (349-364) HLf,
- где введение питательной композиции стимулирует по меньшей мере один тип клетки врожденного иммунитета, выбранной из группы, состоящей из макрофагов, 15 нейтрофилов, дендритных клеток и их комбинаций.
2. Питательная композиция по п. 1, в которой питательную композицию вводят младенцу или ребенку.
3. Питательная композиция по п. 1, в которой источник жиров или липидов присутствует на уровне от 3 г/100 ккал до 7 г/100 ккал.
- 20 4. Питательная композиция по п. 1, в которой источник белков присутствует на уровне от 1 г/100 ккал до 5 г/100 ккал.
5. Питательная композиция по п. 1, в которой лактоферрин присутствует на уровне от 70 мг/100 ккал до 220 мг/100 ккал.
6. Питательная композиция по п. 1, в которой лактоферрин выбирают из группы, 25 состоящей из лактоферрина, отличного от лактоферрина человека, произведенного генетически модифицированным организмом лактоферрина человека и их комбинаций.
7. Питательная композиция по п. 1, в которой лактоферрин стабилен и сохраняет активность в условиях, при которых лактоферрин человека становится нестабильным или неактивным.
- 30 8. Питательная композиция по п. 7, в которой питательную композицию подвергали условиям пастеризации.
9. Питательная композиция по п. 1, в которой питательная композиция дополнительно содержит пребиотическую композицию, содержащую соединение, выбранное из группы, состоящей из галактоолигосахарида, полидекстрозы и их комбинаций.
- 35 10. Питательная композиция по п. 1, в которой питательная композиция содержит от 0,5 мг/100 ккал до 5 мг/100 ккал железа, включая связанное с лактоферрином железо.
11. Питательная композиция по п. 1, в которой питательная композиция дополнительно содержит от 5 мг/100 ккал до 100 мг/100 ккал по меньшей мере одного источника полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью.
- 40 12. Питательная композиция по п. 1, которая дополнительно включает по меньшей мере один пробиотик.