



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031231

(51)⁷ A23L 1/29; A23K 1/18; A23L 1/30; (13) B
A61K 31/7016; A61P 39/06; A61P 1/00;
A61P 11/00; A61P 31/12; A61P 37/00;
A23K 1/16; A61K 31/702

(21) 1-2013-02041

(22) 22/12/2011

(86) PCT/US2011/067022 22/12/2011

(87) WO 2012/092157 05/07/2012

(30) 61/428,861 31/12/2010 US

(45) 25/02/2022 407

(43) 27/01/2014 310A

(73) ABBOTT LABORATORIES (US)

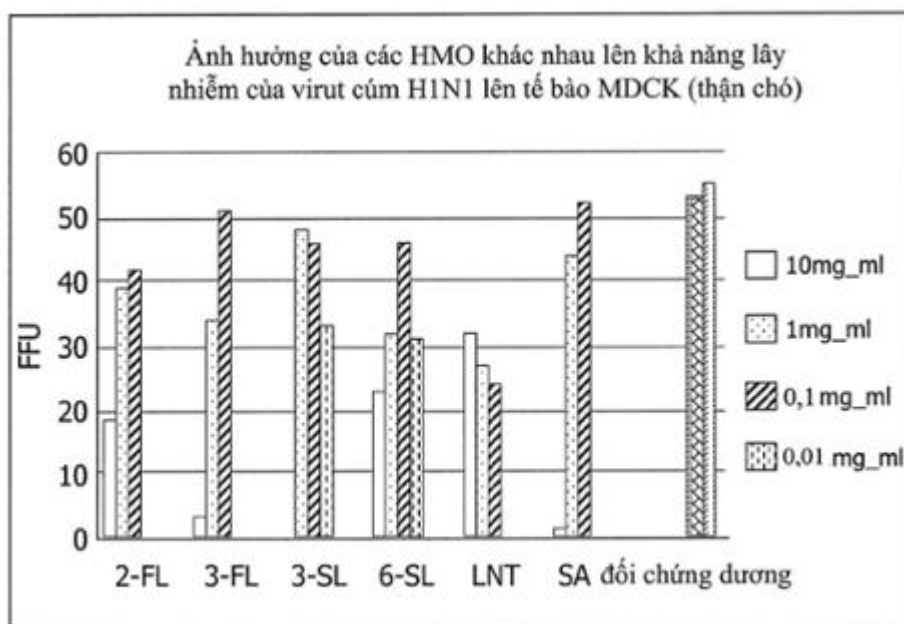
100 Abbott Park Road, Dept. 0377 AP6A-1, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

(72) BUCK, Rachael (US); DUSKA-MCEWEN, Geralyn O. (US); SCHALLER, Joseph P. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) SỮA CÔNG THỨC TỔNG HỢP DÙNG CHO TRẺ EM VÀ CHẾ PHẨM CHỨA OLIGOSACARIT TRONG SỮA MẸ

(57) Sáng chế đề cập đến sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em và chế phẩm chứa oligosacarit trong sữa mẹ kết hợp với axit béo đa chưa no mạch dài và/hoặc carotenoid. Sữa công thức và chế phẩm theo sáng chế thích hợp cho nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi sinh đủ tháng, trẻ mới biết đi và trẻ em để làm giảm chứng viêm và sự ảnh hưởng của các bệnh viêm.



Đối chứng virus lây nhiễm = ~52-55 FFU

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến oligosacarit trong sữa mẹ (human milk oligosaccharide: HMO) để điều biến chứng viêm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thuốc bổ trong sữa mẹ, sữa công thức dùng cho nhũ nhi sinh thiếu tháng và sinh đủ tháng và sữa công thức dùng cho trẻ chứa HMO để có thể làm giảm chứng viêm và do đó ngăn ngừa và/hoặc điều trị tình trạng và bệnh viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phản ứng viêm là nỗ lực của cơ thể để phục hồi và duy trì nội cân bằng sau sự xâm nhập của chất lây nhiễm, thử thách kháng nguyên, hoặc tổn thương vật lý, hóa học hoặc chấn thương. Trong khi phản ứng viêm thường được xem là phản ứng có lợi cho sức khỏe đối với tổn thương, hệ miễn dịch có thể thể hiện đáp ứng sinh lý không mong muốn nếu nó không được điều chỉnh thích hợp. Cụ thể là, sự oxy hóa không được điều chỉnh và chứng viêm có liên quan là nguyên nhân chính của sự tổn thương mô và bệnh đáng kể về lâm sàng ở nhũ nhi sinh thiếu tháng và sinh đủ tháng. Điều này phần lớn là do sự chưa hoàn thiện về chức năng của hệ miễn dịch tự nhiên của nhũ nhi, và đặc biệt là nhũ nhi sinh thiếu tháng.

Việc cho bú đã liên quan đến sự phát triển được tăng cường và sự sinh trưởng cân bằng và sự hoàn thiện của hệ hô hấp, hệ dạ dày-ruột và hệ miễn dịch của nhũ nhi, do đó tạo ra sức đề kháng của nhũ nhi đối với sự lây nhiễm và bệnh viêm. Sữa mẹ có thể chứa chất chống oxy hóa nội sinh, như superoxit dismutaza, glutathion peroxidaza và catalaza, hoặc chất chống oxy hóa không phải enzym khác như glutathion, lactoferin và polyphenol, ngoài chất chống oxy hóa ngoại sinh, như vitamin A, C, E và selen. Hơn nữa, sữa mẹ chứa HMO không chỉ hoạt động như chất đồng đẳng của thụ thể gây bệnh, mà còn như các nhân tố miễn dịch hoạt hóa của tế bào biểu mô ruột và/hoặc nhóm tế bào miễn dịch liên quan của nhũ nhi. Chức năng của các thành phần này trong sữa mẹ, có chức năng như chất chống oxy hóa và như chất điều biến miễn dịch, không chỉ bao gồm sức đề kháng của chất béo trong sữa mẹ nhờ quá trình peroxy hóa, mà còn có thể hỗ trợ cho sự điều chỉnh phản ứng viêm đối với sự lây nhiễm hoặc tổn thương khác.

Không phải tất cả nhũ nhi đều bú sữa mẹ. Hơn nữa, hiện nay không có vaccin nào có sẵn trên thị trường để ngăn ngừa các bệnh viêm. Vì vậy, sự phát triển của các phương pháp ngăn ngừa hoặc trị liệu một cách an toàn và có hiệu quả có thể là có lợi, đặc biệt là cho nhũ nhi.

Vì vậy, một cách cụ thể, cần đề xuất chế phẩm dinh dưỡng, và sữa công thức tổng hợp dùng cho nhũ nhi, mà chúng có thể tạo ra lợi ích dinh dưỡng bao gồm sự sinh trưởng và sự phát triển của hệ miễn dịch được cải thiện. Hơn nữa, có thể có lợi nếu chế phẩm dinh dưỡng có thể điều biến chứng viêm và tăng cường tính miễn dịch kháng lại sự lây nhiễm vi sinh vật, bao gồm sự lây nhiễm vi khuẩn và virus, và các bệnh viêm khác nữa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng, kể cả sữa công thức tổng hợp dùng cho nhũ nhi, sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ, và sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em, chứa ít nhất một HMO, riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều axit béo đa chưa no mạch dài (long chain polyunsaturated fatty acid - LCPUFA), chất chống oxy hóa, và/hoặc nucleotit, để giảm chứng viêm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em, cũng như phương pháp sử dụng chế phẩm này.

Một phương án là sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ chứa oligosacarit trong sữa mẹ và từ khoảng 0,025 mg/ml đến khoảng 0,130 mg/ml axit béo đa chưa no mạch dài.

Phương án khác là sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ chứa oligosacarit trong sữa mẹ và từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml carotenit.

Phương án khác là phương pháp làm giảm chứng viêm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em theo nhu cầu của chúng. Phương pháp này bao gồm bước cho nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em sử dụng chế phẩm chứa oligosacarit trong sữa mẹ và từ khoảng 0,025 mg/ml đến khoảng 0,130 mg/ml axit béo đa chưa no mạch dài.

Phương án khác là phương pháp giảm chứng viêm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em theo nhu cầu của chúng. Phương pháp này bao gồm bước cho nhũ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em sử dụng chế phẩm chứa oligosacarit trong sữa mẹ và từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml carotenit.

Đã phát hiện là HMO đặc hiệu, như 3'-sialyllactoza, 6'-sialyllactoza và các chất khác như được lưu ý trong phần mô tả này, cũng như hỗn hợp đặc hiệu chứa HMO như được mô tả trong phần mô tả này, có hiệu quả cao trong việc giảm chứng viêm nói chung ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em, và cụ thể là trong việc làm giảm chứng viêm do virus, bao gồm virus hợp bào hô hấp, cúm ở người, và cúm A, ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em bằng cách làm giảm việc tạo ra một số xytokin quan trọng của tế bào miễn dịch ở người mà không làm tăng tải lượng virus, mà nó có thể dẫn đến sự phục hồi nhanh hơn sau khi lây nhiễm. Bất ngờ là, đã xác định là HMO thể hiện tác dụng làm giảm mong muốn ngay cả ở nồng độ rất thấp, bao gồm nồng độ thấp hơn nồng độ được tìm thấy trong sữa mẹ. Ngoài ra, đã bất ngờ phát hiện ra rằng là 6'-sialyllactoza là chất điều biến miễn dịch ngay cả khi không có virus, và gây ra việc tạo ra xytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng mặc dù các phản ứng sinh học thường diễn ra trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút, và vì vậy quá trình ủ từ 30 đến 60 phút thường được sử dụng cho quy trình *in vitro*, quá trình xử lý sơ bộ tế bào trong 24 giờ cung cấp sự phản chiếu gần hơn về sự tiếp xúc sơ bộ hàng ngày với HMO mà nhũ nhi bú mẹ có thể nhận được từ sữa mẹ.

Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng HMO được fucosyl hóa, kể cả 3'-fucosyllactoza, riêng rẽ hoặc kết hợp với axit sialic, có hiệu quả cao trong việc ức chế virus hô hấp. Ngay cả ở nồng độ thấp, 3'-fucosyllactoza và axit sialic vẫn có hiệu quả.

Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng HMO đặc hiệu tác động theo cách hợp lực kháng lại virus hô hấp, kể cả RSV, khi được kết hợp với axit béo đa chưa no mạch dài và/hoặc carotenoid. Các tác động hợp lực này làm giảm xytokin viêm gây ra do virus, và cụ thể là protein cảm ứng interferon 10 (IP-10). Các thành phần bổ sung bao gồm chất chống oxy hóa, như vitamin A và vitamin E, hoặc nucleotit, cũng có thể được bổ sung vào tổ hợp chứa HMO và axit béo đa chưa no mạch dài và/hoặc carotenoid.

Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng hỗn hợp của HMO bao gồm kiểu axit/sialyl hóa (ví dụ, 6'-sialyllactoza) và/hoặc kiểu trung hòa/fucosyl hóa (ví dụ, 2'-fucosyllactoza) và/hoặc kiểu n-axetylglucosyl hóa (ví dụ, LNT) ngăn ngừa sự phát triển của chứng viêm ruột hoại tử. Ngoài ra, các HMO này được phát hiện là làm giảm áp lực oxy hóa ở nhũ nhi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị mô tả khả năng lây nhiễm virus H1N1 của tế bào MDCK với sự có mặt của các HMO khác nhau như được thử nghiệm trong ví dụ 37.

Fig.2 là đồ thị mô tả mức glutathion trong huyết tương ở lợn con như được đo trong ví dụ 38.

Fig.3 là đồ thị mô tả mức IP-10 thu được từ việc sử dụng 3'SL và 6'SL như được đo trong ví dụ 39.

Fig.4 là đồ thị mô tả mức IP-10 thu được từ việc sử dụng 3'SL và 6'SL như được đo trong ví dụ 39.

Fig.5 là đồ thị mô tả mức IP-10 thu được từ việc sử dụng LNT như được đo trong ví dụ 39.

Fig.6 là đồ thị mô tả mức IP-10 thu được từ việc sử dụng LNT như được đo trong ví dụ 39.

Fig.7 là đồ thị mô tả mức IL-10 thu được từ việc sử dụng 3'SL và 6'SL như được đo trong ví dụ 39.

Fig.8 là đồ thị mô tả mức IL-10 thu được từ việc sử dụng 3'SL và 6'SL như được đo trong ví dụ 39.

Fig.9 là đồ thị mô tả mức IL-10 thu được từ việc sử dụng LNT như được đo trong ví dụ 39.

Fig.10 là đồ thị mô tả mức IL-10 thu được từ việc sử dụng LNT như được đo trong ví dụ 39.

Fig.11 là đồ thị mô tả mức của bản sao RSV NS1 thu được từ việc sử dụng 2'FL và/hoặc lycopene như được đo trong ví dụ 40.

Fig.12 là đồ thị mô tả mức IP-10 thu được từ việc sử dụng 2'FL và lycopene như được đo trong ví dụ 41.

Fig.13 là đồ thị mô tả sự giảm IP-10 theo phần trăm thu được từ việc sử dụng 2'FL, 3'SL, và lycopene riêng rẽ hoặc kết hợp như được đo trong ví dụ 42.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm dinh dưỡng và phương pháp được mô tả trong phần mô tả này sử dụng HMO riêng rẽ hoặc kết hợp với axit béo đa chưa no mạch dài, và/hoặc chất

chống oxy hóa, và cụ thể là carotenoid, và/hoặc nucleotit để kiểm soát và giảm nhiều bệnh và tình trạng liên quan đến chứng viêm. Chế phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này bao gồm sữa công thức tổng hợp dùng cho nhũ nhi chứa HMO hoặc tổ hợp của HMO. Các đặc tính này và các đặc tính khác của chế phẩm dinh dưỡng và phương pháp, cũng như một số trong nhiều biến thể và bổ sung tùy ý, được mô tả chi tiết dưới đây.

Các thuật ngữ “đóng gói trong nôi hấp” và “khử trùng trong nôi hấp” được sử dụng thay đổi lẫn nhau trong phần mô tả này, và trừ khi được chỉ định khác, để chỉ thực tế thông thường về việc nạp vào bình chứa, điển hình nhất là lon kim loại hoặc bao bì tương tự khác, bằng dung dịch dinh dưỡng và sau đó đưa bao bì đã được nạp dung dịch sang bước khử trùng bắt buộc bằng nhiệt, để tạo ra sản phẩm là dung dịch dinh dưỡng được khử trùng, được đóng gói trong nôi hấp.

Thuật ngữ “đóng gói vô trùng” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sự sản xuất sản phẩm được đóng gói mà không dựa vào bước đóng gói trong nôi hấp được mô tả ở trên, trong đó dung dịch dinh dưỡng và bao bì được khử trùng riêng rẽ trước khi nạp, và sau đó được kết hợp trong điều kiện xử lý được khử trùng hoặc vô trùng để tạo ra sản phẩm là dung dịch dinh dưỡng được khử trùng, được đóng gói vô trùng.

Các thuật ngữ “chất béo” và “dầu” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, được sử dụng thay đổi lẫn nhau để chỉ nguyên liệu lipid có nguồn gốc hoặc được chế biến từ thực vật hoặc động vật. Các thuật ngữ này cũng bao gồm nguyên liệu lipid tổng hợp miễn là nguyên liệu tổng hợp này thích hợp để sử dụng cho người qua đường miệng.

Thuật ngữ “oligosacarit trong sữa mẹ” hoặc “HMO” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, thường để chỉ ra số lượng của các hydrat cacbon phức được tìm thấy trong sữa mẹ mà chúng có thể ở dạng axit hoặc trung hòa, và chỉ ra tiền chất của chúng. Ví dụ không bị giới hạn của Oligosacarit trong sữa mẹ bao gồm 3'-sialyllactoza, 6'-sialyllactoza, 3'-fucosyllactoza, 2'-fucosyllactoza, và lacto-N-neo-tetraoza. Ví dụ về tiền chất oligosacarit trong sữa mẹ bao gồm axit sialic và/hoặc fucoza.

Thuật ngữ “ổn định trong bảo quản” như được sử dụng trong phần mô tả này,

trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng vẫn còn ổn định thương mại sau khi được đóng gói và sau đó được bảo quản ở nhiệt độ từ 18 đến 24°C trong ít nhất 3 tháng, kể cả từ khoảng 6 tháng đến khoảng 24 tháng, và cũng kể cả từ khoảng 12 tháng đến khoảng 18 tháng.

Các thuật ngữ “dạng bào chế dinh dưỡng” hoặc “chế phẩm dinh dưỡng” như được sử dụng trong phần mô tả này, được sử dụng thay đổi lẫn nhau và, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sữa công thức tổng hợp bao gồm dung dịch dinh dưỡng, bột dinh dưỡng, chất dinh dưỡng dạng rắn, chất dinh dưỡng dạng bán rắn, chất dinh dưỡng dạng bán lỏng, thực phẩm bổ sung dinh dưỡng, và sản phẩm là thực phẩm dinh dưỡng khác bất kỳ như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Bột dinh dưỡng có thể được hoàn nguyên để tạo thành dung dịch dinh dưỡng, tất cả dung dịch này chứa một hoặc nhiều chất béo, protein và hydrat cacbon và thích hợp để tiêu thụ qua đường miệng ở người. Các thuật ngữ “dạng bào chế dinh dưỡng” hoặc “chế phẩm dinh dưỡng” không bao gồm sữa mẹ.

Thuật ngữ “dung dịch dinh dưỡng” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng ở dạng lỏng, dạng đặc uống được ngay, và dung dịch dinh dưỡng được làm bằng cách hoàn nguyên bột dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này trước khi sử dụng.

Thuật ngữ “bột dinh dưỡng” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng ở dạng dễ chảy hoặc dễ mức có thể được hoàn nguyên bằng nước hoặc dung dịch chứa nước khác trước khi tiêu thụ và bao gồm cả bột được sấy phun và được trộn khô/được phối trộn khô.

Thuật ngữ “chất dinh dưỡng dạng bán rắn” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng trung gian về các tính chất, như độ cứng, giữa chất rắn và chất lỏng. Một số ví dụ về chất bán rắn bao gồm putđing, gelatin, và bột nhào.

Thuật ngữ “chất dinh dưỡng dạng bán lỏng” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng trung gian về các tính chất, như tính chất chảy, giữa chất lỏng và chất rắn. Một số ví dụ về chất bán lỏng ví dụ bao gồm kem xốp và gel lỏng.

Thuật ngữ “nhũ nhi” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ

định khác, để chỉ trẻ 12 tháng hoặc bé hơn. Thuật ngữ “nhũ nhi nhũ nhi sinh thiếu tháng” như được sử dụng trong phần mô tả này, để chỉ trẻ được sinh trước 36 tuần thai kỳ.

Thuật ngữ “trẻ mới biết đi” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ trẻ lớn hơn một tuổi đến ba tuổi.

Thuật ngữ “trẻ em” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ trẻ lớn hơn ba tuổi đến 12 tuổi.

Thuật ngữ “sơ sinh” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ trẻ từ lúc sinh đến bốn tuần tuổi.

Các thuật ngữ “sữa công thức dùng cho nhũ nhi” hoặc “sữa công thức tổng hợp dùng cho nhũ nhi” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, được sử dụng thay đổi lẫn nhau và để chỉ chất thay thế hoặc chất thế cho sữa mẹ dạng lỏng, dạng bán lỏng, dạng rắn và dạng bán rắn thích hợp để sử dụng cho nhũ nhi. Sữa công thức tổng hợp chứa các thành phần có nguồn gốc bán tinh chế hoặc tinh chế. Như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, các thuật ngữ “bán tinh chế” hoặc “tinh chế” để chỉ nguyên liệu đã được chuẩn bị bằng cách tinh chế nguyên liệu tự nhiên hoặc bằng cách tổng hợp. Các thuật ngữ “sữa công thức dùng cho nhũ nhi” hoặc “sữa công thức tổng hợp dùng cho nhũ nhi” không bao gồm sữa mẹ.

Thuật ngữ “sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ chất thay thế hoặc chất thế cho sữa mẹ dạng lỏng, dạng bán lỏng, dạng rắn, và dạng bán rắn thích hợp để sử dụng cho nhũ nhi hoặc trẻ mới biết đi đến 36 tháng (3 tuổi). Sữa công thức tổng hợp chứa các thành phần có nguồn gốc bán tinh chế hoặc tinh chế. Như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, các thuật ngữ “bán tinh chế” hoặc “tinh chế” để chỉ nguyên liệu đã được chuẩn bị bằng cách tinh chế nguyên liệu tự nhiên hoặc bằng cách tổng hợp. Thuật ngữ “sữa công thức dinh dưỡng tổng hợp dùng cho trẻ” không bao gồm sữa mẹ.

Thuật ngữ “sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ chất thay thế hoặc chất thế cho sữa mẹ dạng lỏng, dạng bán lỏng, dạng rắn, và dạng bán rắn thích hợp để sử dụng ở trẻ em đến 12 tuổi. Sữa công thức tổng hợp chứa các thành phần có nguồn gốc bán tinh chế

hoặc tinh chế. Như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, các thuật ngữ “bán tinh chế” hoặc “tinh chế” để chỉ nguyên liệu đã được điều chế bằng cách tinh chế nguyên liệu tự nhiên hoặc bằng cách tổng hợp. Thuật ngữ “sữa công thức dinh dưỡng tổng hợp dùng cho trẻ em” không bao gồm sữa mẹ.

Thuật ngữ “sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sản phẩm dinh dưỡng dạng lỏng và dạng rắn thích hợp để sử dụng ở nữ nhi sinh thiếu tháng.

Thuật ngữ “thuốc bổ trong sữa mẹ” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ các sản phẩm dinh dưỡng dạng lỏng và dạng rắn thích hợp để trộn với sữa mẹ hoặc sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sữa công thức dùng cho nữ nhi để sử dụng ở nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng.

Thuật ngữ “không có virus” hoặc “không virus” như được sử dụng trong phần mô tả này liên quan đến việc gây ra sự tạo ra xytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ cá thể (ví dụ, nữ nhi) không có virus hoặc có virus với lượng nhỏ hơn lượng cần để gây ra đáp ứng miễn dịch; nghĩa là, lượng nhỏ hơn lượng cần cho phản ứng miễn dịch tự nhiên của cơ thể để làm tăng quá trình tạo ra xytokin và các nhân tố miễn dịch khác.

Các thuật ngữ “bệnh viêm” hoặc “tình trạng viêm” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bất kỳ được đặc trưng bởi chứng viêm. Thuật ngữ “bệnh viêm do lây nhiễm” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ bệnh viêm liên quan hoặc bị gây ra bởi sự lây nhiễm vi sinh vật, bao gồm sự lây nhiễm virus và vi khuẩn.

Các thuật ngữ “dễ bị mắc” và “có nguy cơ” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, nghĩa là có sức đề kháng nhỏ đối với tình trạng hoặc bệnh nhất định, kể cả bị ảnh hưởng di truyền, có lịch sử gia đình, và/hoặc có triệu chứng của tình trạng hoặc bệnh.

Các thuật ngữ “việc điều biến” hoặc “sự điều biến” hoặc “điều biến” như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sự dịch chuyển đích của đặc tính được lựa chọn.

Các thuật ngữ “sự sinh trưởng của virus” hoặc “sự sinh trưởng của vi khuẩn”

như được sử dụng trong phần mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, để chỉ sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự sao chép của virus hoặc vi khuẩn.

Tất cả các tỷ lệ phần trăm, các phần và tỷ lệ như được sử dụng trong phần mô tả này, là khối lượng của toàn bộ chế phẩm, trừ khi được chỉ định khác. Tất cả các khối lượng như vậy, khi chúng là các thành phần được liệt kê, dựa vào mức hoạt động và, vì vậy, không bao gồm dung môi hoặc sản phẩm phụ có thể có trong các nguyên liệu có sẵn trên thị trường, trừ khi được chỉ định khác.

Các khoảng bằng số như được sử dụng trong phần mô tả này được dự định để bao gồm mỗi số và tập con của các số nằm trong khoảng này, dù cho được bộc lộ cụ thể hoặc không. Hơn nữa, các khoảng bằng số này cần được hiểu là nhằm hỗ trợ cho các điểm yêu cầu bảo hộ đề cập đến số hoặc tập con bất kỳ của các số nằm trong khoảng này. Ví dụ, việc bộc lộ từ 1 đến 10 cần được hiểu là sự hỗ trợ cho khoảng bằng từ 2 đến 8, từ 3 đến 7, từ 5 đến 6, từ 1 đến 9, từ 3,6 đến 4,6, từ 3,5 đến 9,9, và tương tự.

Tất cả các viện dẫn đến đặc tính hoặc giới hạn đơn lẻ của sáng chế cần bao gồm nhiều đặc tính hoặc giới hạn tương ứng, và ngược lại, trừ khi được chỉ định khác hoặc có nghĩa rõ ràng trái ngược với văn cảnh trong đó việc viện dẫn được thực hiện.

Tất cả các sự kết hợp của phương pháp hoặc các bước quy trình như được sử dụng trong phần mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ, trừ khi được chỉ định khác hoặc có nghĩa rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh trong đó sự kết hợp đã viện dẫn được thực hiện

Chế phẩm dinh dưỡng và phương pháp có thể gồm, bao gồm, hoặc chủ yếu bao gồm các thành phần thiết yếu của chế phẩm và phương pháp như được mô tả trong phần mô tả này, cũng như thành phần bổ sung hoặc tùy ý bất kỳ được mô tả trong phần mô tả này hoặc theo cách khác là hữu dụng trong các ứng dụng của sản phẩm dinh dưỡng.

Dạng sản phẩm

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể được phối chế và được sử dụng ở dạng sản phẩm sử dụng qua đường miệng thích hợp đã biết hoặc chưa biết bất kỳ. Dạng sản phẩm dạng rắn, dạng lỏng, dạng bán rắn, và dạng bán lỏng, hoặc dạng bột

bất kỳ, kể cả các hỗn hợp hoặc các biến thể của chúng, thích hợp để sử dụng trong phần mô tả này, miễn là các dạng như vậy cho phép phân phát các thành phần thiết yếu như cũng được xác định trong phần mô tả này qua đường miệng một cách an toàn và có hiệu quả cho cá thể.

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế chứa một hoặc nhiều HMO như được mô tả trong phần mô tả này. Chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều HMO riêng rẽ hoặc kết hợp với các nhân tố tăng cường miễn dịch khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn, trong axit đa chưa no mạch dài (LCPUFA), nucleotit, và chất chống oxy hóa, như carotenoit và vitamin, như được đề cập dưới đây.

Chế phẩm dinh dưỡng có thể ở dạng sản phẩm bất kỳ chứa các thành phần được mô tả trong phần mô tả này, và nó an toàn và có hiệu quả cho việc sử dụng qua đường miệng. Chế phẩm dinh dưỡng có thể được phối chế để chỉ chứa các thành phần được mô tả trong phần mô tả này, hoặc có thể được cải biến bằng các thành phần tùy ý để tạo ra nhiều dạng sản phẩm khác nhau.

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế cần được phối chế thành dạng sản phẩm thực chế, được hiểu trong phần mô tả này như các phương án của nó chứa các thành phần theo sáng chế ở dạng sản phẩm mà sau đó nó chứa ít nhất một chất trong số chất béo, protein, và hydrat cacbon, và tốt hơn là cũng chứa vitamin, chất khoáng, hoặc tổ hợp của chúng. Chế phẩm dinh dưỡng sẽ chứa ít nhất HMO, khi cần kết hợp với ít nhất một chất trong số protein, chất béo, vitamin, và chất khoáng, để tạo ra chế phẩm dinh dưỡng.

Chế phẩm dinh dưỡng có thể được phối chế với đủ loại và lượng chất dinh dưỡng để tạo ra nguồn dinh dưỡng duy nhất, chủ yếu, hoặc bổ sung, hoặc để tạo ra sản phẩm dinh dưỡng chuyên dụng để sử dụng ở các cá thể bị đau đớn bởi bệnh hoặc tình trạng cụ thể hoặc với lợi ích dinh dưỡng đích như được mô tả dưới đây.

Các ví dụ cụ thể không giới hạn về dạng sản phẩm thích hợp để sử dụng cho chế phẩm chứa HMO như được bộc lộ trong phần mô tả này bao gồm, ví dụ, chất bổ sung thực chế dạng lỏng và dạng bột, thuốc bổ trong sữa mẹ dạng lỏng và dạng bột, sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng dạng lỏng và dạng bột, sữa công thức dùng cho nữ nhi dạng lỏng và dạng bột, sữa công thức cơ sở và bán cơ sở dạng lỏng và dạng bột, sữa công thức dùng cho trẻ dạng lỏng và dạng bột, sữa công thức dùng

cho trẻ mới biết đi dạng lỏng và dạng bột, và sữa công thức tương tự dạng lỏng và dạng bột thích hợp để sử dụng cho nhũ nhi và trẻ em.

Dung dịch dinh dưỡng

Dung dịch dinh dưỡng bao gồm cả dung dịch dinh dưỡng đặc lẫn uống được ngay. Điển hình nhất là, dung dịch dinh dưỡng này được phối chế thành huyền phù hoặc nhũ tương, mặc dù các dạng lỏng khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Nhũ tương dinh dưỡng thích hợp để sử dụng có thể là nhũ tương nước chứa protein, chất béo, và hydrat cacbon. Nhũ tương này thường là dung dịch dễ chảy hoặc dễ uống ở nhiệt độ từ khoảng 1°C đến khoảng 25°C và thường ở dạng dầu trong nước, nước trong dầu, hoặc nhũ tương nước phức hợp, mặc dù điển hình nhất là nhũ tương như vậy ở dạng nhũ tương dầu trong nước có pha nước liên tục và pha dầu gián đoạn.

Nhũ tương dinh dưỡng có thể và thường là ổn định trong bảo quản. Nhũ tương dinh dưỡng thường chứa đến khoảng 95% khối lượng nước, kể cả từ khoảng 50% đến khoảng 95%, cũng kể cả từ khoảng 60% đến khoảng 90%, và cũng kể cả từ khoảng 70% đến khoảng 85%, nước trên khối lượng nhũ tương dinh dưỡng. Nhũ tương dinh dưỡng có thể có nhiều loại tỷ trọng sản phẩm, nhưng thường nhất là có tỷ trọng lớn hơn khoảng 1,03 g/ml, kể cả lớn hơn khoảng 1,04 g/ml, kể cả lớn hơn khoảng 1,055 g/ml, kể cả từ khoảng 1,06 g/ml đến khoảng 1,12 g/ml, và cũng kể cả từ khoảng 1,085 g/ml đến khoảng 1,10 g/ml.

Nhũ tương dinh dưỡng có thể có tỷ trọng calo được thiết kế theo nhu cầu dinh dưỡng của người sử dụng cuối cùng, mặc dù trong hầu hết các trường hợp nhũ tương thường chứa ít nhất 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), thường hơn là từ khoảng 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) đến khoảng 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), thậm chí thường hơn là từ khoảng 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) đến khoảng 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Thường thì, sữa công thức chứa 22-24 kcal/fl oz thường được sử dụng hơn ở nhũ nhi sinh thiếu tháng hoặc trẻ sinh thiếu cân, và sữa công thức chứa 20-21 kcal/fl oz (675-680 đến 700 kcal/l) thường được sử dụng hơn ở nhũ nhi sinh đủ tháng. Theo một số phương án, nhũ tương có thể có tỷ trọng calo bằng từ khoảng 50-100 kcal/l đến khoảng 660 kcal/l, kể cả từ khoảng 150 kcal/l đến khoảng 500 kcal/l. Theo một số phương án cụ thể, nhũ tương có thể có tỷ trọng calo bằng 25, hoặc 50, hoặc 75, hoặc 100 kcal/l.

Nhũ tương dinh dưỡng có thể có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 đến khoảng 8, nhưng có lợi nhất là nằm trong khoảng từ khoảng 4,5 đến khoảng 7,5, kể cả từ khoảng 5,5 đến khoảng 7,3, kể cả từ khoảng 6,2 đến khoảng 7,2,

Mặc dù lượng sử dụng của nhũ tương dinh dưỡng có thể khác nhau tùy thuộc vào nhiều biến số, lượng sử dụng tiêu biểu thường bằng ít nhất khoảng 1 ml, hoặc thậm chí ít nhất khoảng 2 ml, hoặc thậm chí ít nhất khoảng 5 ml, hoặc thậm chí ít nhất khoảng 10 ml, hoặc thậm chí ít nhất khoảng 25 ml, kể cả nằm trong khoảng từ khoảng 1 ml đến khoảng 300 ml, kể cả từ khoảng 4 ml đến khoảng 250 ml, và kể cả từ khoảng 10 ml đến khoảng 240 ml.

Chất dinh dưỡng dạng rắn

Chất dinh dưỡng dạng rắn có thể ở dạng rắn bất kỳ nhưng thường ở dạng chế phẩm dạng hạt dễ chảy hoặc gần như dễ chảy, hoặc ít nhất là chế phẩm dạng hạt. Dạng sản phẩm của chất dinh dưỡng dạng rắn đặc biệt thích hợp bao gồm chế phẩm dạng bột được sấy phun, được kết tụ và/hoặc được phối trộn khô. Chế phẩm này có thể dễ mức và dễ đông bằng thìa hoặc dụng cụ khác tương tự, và có thể dễ dàng được hoàn nguyên khi người sử dụng muốn bằng dung dịch nước thích hợp, thường là nước, để tạo ra chế phẩm dinh dưỡng để sử dụng qua đường miệng hoặc qua ruột ngay. Trong ngữ cảnh này, sự sử dụng “ngay” thường có nghĩa là trong khoảng 48 giờ, thường nhất là trong khoảng 24 giờ, tốt hơn là ngay sau khi hoàn nguyên.

Bột dinh dưỡng có thể được hoàn nguyên bằng nước trước khi sử dụng theo tỷ trọng calo được thiết kế theo nhu cầu dinh dưỡng của người sử dụng cuối cùng, mặc dù trong hầu hết các trường hợp bột được hoàn nguyên bằng nước để tạo ra chế phẩm chứa ít nhất 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), thường hơn là từ khoảng 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) đến khoảng 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), thậm chí thường hơn là từ khoảng 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) đến khoảng 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Thường thì, sữa công thức chứa 22-24 kcal/fl oz thường được sử dụng hơn ở nhũ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh thiếu cân, và sữa công thức chứa 20-21 kcal/fl oz (675-680 đến 700 kcal/l) thường được sử dụng hơn ở nhũ nhi sinh đủ tháng. Theo một số phương án, bột được hoàn nguyên có thể có tỷ trọng calo bằng từ khoảng 50-100 kcal/l đến khoảng 660 kcal/l, kể cả từ khoảng 150 kcal/l đến khoảng 500 kcal/l. Theo một số phương án cụ thể, nhũ tương có thể có tỷ trọng calo bằng 25, hoặc 50, hoặc 75, hoặc 100 kcal/l.

Oligosacarit trong sữa mẹ (HMO)

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế chứa ít nhất một HMO, và theo nhiều phương án, tổ hợp của hai hoặc nhiều HMO. Oligosacarit là một trong các thành phần chính của sữa mẹ, mà chứa trung bình 10 gam trên lít oligosacarit trung hòa và 1 gam trên lít oligosacarit axit. Chế phẩm oligosacarit trong sữa mẹ rất phức tạp và nhiều hơn 200 cấu trúc giống oligosacarit khác nhau đã được biết.

HMO có thể có trong chế phẩm dinh dưỡng riêng rẽ, hoặc theo một số phương án, kết hợp với các nhân tố tăng cường miễn dịch khác (ví dụ, LCPUFA, chất chống oxy hóa, nucleotit, v.v.) như được mô tả trong phần mô tả này. HMO hoặc các HMO có thể được phân lập hoặc được làm giàu từ (các) sữa được tiết ra từ động vật có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: người, bò, cừu, lợn, hoặc dê. HMO cũng có thể được tạo ra nhờ sự lên men vi sinh vật, qui trình enzym, tổng hợp hóa học, hoặc tổ hợp của chúng.

HMO thích hợp để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng có thể bao gồm oligosacarit axit, oligosacarit trung hòa, oligosacarit được n-axetylglucosyl hóa, và các tiền chất HMO. Các ví dụ cụ thể không bị giới hạn về HMO có thể có riêng lẻ hoặc kết hợp trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: axit sialic (nghĩa là, axit sialic tự do, axit sialic liên kết với chất béo, axit sialic liên kết với protein); D-glucosa (Glc); D-galactosa (Gal); N-axetylglucosamin (GlcNAc); L-fucoza (L-Fuc); D-fucoza (D-Fuc); fucosyl oligosacarit (nghĩa là, Lacto-N-fucopentaoza I; Lacto-N-fucopentaoza II; 2'-Fucosyllactosa; 3'-Fucosyllactosa; Lacto-N-fucopentaoza III; Lacto-N-đifucohexaoza I; và Lactodifucotetraoza); oligosacarit chưa được fucosyl hóa, chưa được sialyl hóa (nghĩa là, Lacto-N-tetraoza và Lacto-N-neotetraoza); sialyl oligosacarit (nghĩa là, 3'-Sialyl-3-fucosyllactosa; Disialomonofucosyllacto-N-neohexaoza; Monofucosylmonosialyllacto-N-octaoza (sialyl Lea); Sialyllacto-N-fucohexaoza II; Disialyllacto-N-fucopentaoza II; Monofucosyldisialyllacto-N-tetraoza); và sialyl fucosyl oligosacarit (nghĩa là, 2'-Sialyllactosa; 2-Sialyllactosamin; 3'-Sialyllactosa; 3'-Sialyllactosamin; 6'-Sialyllactosa; 6'-Sialyllactosamin; Sialyllacto-N-neotetraoza c; Monosialyllacto-N-hexaoza; Disialyllacto-N-hexaoza I; Monosialyllacto-N-neohexaoza I; Monosialyllacto-N-neohexaoza II; Disialyllacto-N-neohexaoza; Disialyllacto-N-tetraoza; Disialyllacto-N-hexaoza II; Sialyllacto-N-tetraoza a; Disialyllacto-N-hexaoza I; và Sialyllacto-N-tetraoza b). Các biến thể hữu dụng trong đó glucosa (Glc ở đầu khử được được thay

thể bởi N-axetylglucosamin (ví dụ, 2'-fucosyl-N-axetylglucosamin (2'-FLNAc) là biến thể như vậy đối với 2'-fucosyllactoza). Các HMO này được mô tả đầy đủ hơn trong đơn sáng chế Mỹ số 2009/0098240, được kết hợp trong phần mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Các ví dụ thích hợp khác về HMO có thể có trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm lacto-N-fucopentaoza V, lacto-N-hexaoza, para-lacto-N-hexaoza, lacto-N-neohexaoza, para-lacto-N-neohexaoza, monofucosyllacto-N-hexaoza II, đồng phân lacto-N-hexaoza chưa được fucosyl hóa (1), đồng phân lacto-N-hexaoza chưa được fucosyl hóa (3), đồng phân lacto-N-hexaoza chưa được fucosyl hóa (2), difucosyl-para-lacto-N-neohexaoza, difucosyl-para-lacto-N-hexaoza, difucosyllacto-N-hexaoza, lacto-N-neocataoza, para-lacto-N-octaoza, iso-lacto-N-octaoza, lacto-N-octaoza, monofucosyllacto-neocataoza, monofucosyllacto-N-octaoza, difucosyllacto-N-octaoza I, difucosyllacto-N-octaoza II, difucosyllacto-N-neocataoza II, difucosyllacto-N-neocataoza I, lacto-N-decaoza, trifucosyllacto-N-neooctaoza, trifucosyllacto-N-octaoza, trifucosyl-iso-lacto-N-octaoza, lacto-N-difuco-hexaoza II, sialyl-lacto-N-tetraoza a, sialyl-lacto-N-tetraoza b, sialyl-lacto-N-tetraoza c, sialyl-fucosyl-lacto-N-tetraoza I, sialyl-fucosyl-lacto-N-tetraoza II, và disialyl-lacto-N-tetraoza, và tổ hợp của chúng. Chế phẩm dinh dưỡng thích hợp đặc biệt chứa ít nhất một trong số các HMO hoặc các tiền chất HMO sau: axit sialic (SA); 3'-Sialyllactoza (3'SL); 6'-Sialyllactoza (6'SL); 2'-Fucosyllactoza (2'FL); 3'-Fucosyllactoza (3'FL); Lacto-N-tetraoza và Lacto-N-neotetraoza (LNnT), và cụ thể là, tổ hợp của 6'SL và 3'SL; tổ hợp của 3'FL và SA; tổ hợp của 2'FL và 3'FL; tổ hợp của 2'FL, 3'SL, và 6'SL; tổ hợp của 3'SL, 3'FL, và LNnT; và tổ hợp của 6'SL, 2'FL, và LNnT.

Các tổ hợp được lấy làm ví dụ khác bao gồm: SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, và 2'FL; SA và 3'SL; SA và 6'SL; SA và 2'FL; SA và LNnT; SA, 3'SL, và 6'SL; SA, 3'SL và 3'FL; SA, 3'SL và 2'FL; SA, 3'SL và LNnT; SA, 6'SL và 3'FL; SA, 6'SL, và 2'FL; SA, 6'SL, và LNnT; SA, 3'FL, và 2'FL; SA, 3'FL, và LNnT; SA, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, và 3'FL; SA, 3'SL, 6'SL và 2'FL; SA, 3'SL, 6'SL, và LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, và 2'FL; SA, 3'SL, 3'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 2'FL, và LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, và 2'FL; SA, 6'SL, 2'FL, và LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, và LNnT; SA, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 6'SL, 2'FL, và LNnT; SA,

3'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 6'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 3'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; SA, 3'SL, 6'SL, 2'FL, và LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, và 2'FL; 3'SL, 6'SL, 2'FL, và LNnT; 3'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; 3'SL, 6'SL, 3'FL, và LNnT; 3'SL, 6'SL, và 3'FL; 3'SL, 3'FL, và 2'FL; 3'SL, 2'FL, và LNnT; 3'SL, 6'SL, và 2'FL; 3'SL, 6'SL, và LNnT; 3'SL và 3'FL; 3'SL và 2'FL; 3'SL và LNnT; 6'SL và 3'FL; 6'SL và 2'FL; 6'SL và LNnT; 6'SL, 3'FL, và LNnT; 6'SL, 3'FL, 2'FL, và LNnT; 3'FL, 2'FL, và LNnT; 3'FL và LNnT; và 2'FL và LNnT.

HMO có trong chế phẩm dinh dưỡng với tổng lượng HMO trong chế phẩm (mg HMO trên ml chế phẩm) bằng ít nhất khoảng 0,001 mg/ml, kể cả ít nhất khoảng 0,01 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 10 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 5 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 1 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 1 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 0,23 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 0,23 mg/ml toàn bộ HMO trong chế phẩm dinh dưỡng. Thường thì, lượng HMO trong chế phẩm dinh dưỡng sẽ tùy thuộc vào HMO hoặc các HMO đặc hiệu và các lượng thành phần khác trong chế phẩm dinh dưỡng.

Theo một phương án cụ thể, khi sản phẩm dinh dưỡng là bột dinh dưỡng, tổng nồng độ HMO trong bột dinh dưỡng bằng từ khoảng 0,0005% đến khoảng 5%, kể cả từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% (khối lượng bột dinh dưỡng).

Theo phương án cụ thể khác, khi sản phẩm dinh dưỡng là dung dịch dinh dưỡng uống được ngay, tổng nồng độ HMO trong dung dịch dinh dưỡng uống được ngay bằng từ khoảng 0,0001% đến khoảng 0,50%, kể cả từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,15%, kể cả từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,10%, và còn kể cả từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,03% (khối lượng dung dịch dinh dưỡng uống được ngay).

Theo phương án cụ thể khác, khi sản phẩm dinh dưỡng là dung dịch dinh dưỡng đặc, tổng nồng độ HMO trong dung dịch dinh dưỡng đặc bằng từ khoảng 0,0002% đến khoảng 0,60%, kể cả từ khoảng 0,002% đến khoảng 0,30%, kể cả từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,20%, và còn kể cả từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,06% (khối lượng dung dịch dinh dưỡng đặc).

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng bao gồm oligosacarit trung

hòa của sữa mẹ với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 2 mg/ml, và kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 2 mg/ml.

Theo một số phương án, HMO được sử dụng kết hợp để tạo ra hiệu quả tăng cường miễn dịch mong muốn. Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa 6'SL kết hợp với 3'SL với tổng lượng HMO bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 0,23 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 0,23 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 0,15 mg/ml, và kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 0,15 mg/ml chế phẩm dinh dưỡng. Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 6'SL kết hợp với 3'SL với tổng lượng HMO bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml và kể cả lớn hơn 0,65 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'SL và 6'SL với tỷ lệ khối lượng bằng từ khoảng 1:20 đến khoảng 20:1, kể cả từ khoảng 1:10 đến khoảng 10:1, và kể cả từ khoảng 1:2 đến khoảng 2:1.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa 6'SL, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 0,25 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 0,25 mg/ml, kể cả từ lớn hơn 0,4 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, và kể cả từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 0,5 mg/ml.

Theo một phương án, khi chế phẩm dinh dưỡng chứa 6'SL, tổng lượng HMO trong chế phẩm dinh dưỡng chứa ít nhất khoảng 88% (tổng khối lượng HMO) 6'SL, kể cả từ khoảng 88% (tổng khối lượng HMO) đến khoảng 96% (tổng khối lượng HMO), kể cả từ khoảng 88% (tổng khối lượng HMO) đến khoảng 100% (tổng khối lượng HMO), và kể cả khoảng 100% (tổng khối lượng HMO) 6'SL.

Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'SL, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 0,15 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 0,15 mg/ml, và kể cả từ lớn hơn 0,25 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Theo một phương án, khi chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'SL, tổng lượng HMO trong chế phẩm dinh dưỡng chứa ít nhất khoảng 85% (tổng khối lượng HMO) 3'SL, kể cả từ khoảng 85% (tổng khối lượng HMO) đến khoảng 88% (tổng khối lượng HMO), kể cả từ khoảng 85% (tổng khối lượng HMO) đến khoảng 100% (tổng khối lượng HMO), và kể cả khoảng 100% (tổng khối lượng HMO) 3'SL.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa LNNt, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 0,2 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 0,2 mg/ml, và kể cả từ lớn hơn 0,32 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'FL, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 1 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 1 mg/ml, và kể cả từ lớn hơn 1,7 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'FL kết hợp với SA với tổng lượng HMO bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Theo một phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa 3'FL với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 1 mg/ml, kể cả từ 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 1 mg/ml và SA với lượng bằng khoảng 1 mg/ml.

Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 2'FL, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến nhỏ hơn 2 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến nhỏ hơn 2 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 1 mg/ml, và kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 1 mg/ml. Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa 2'FL, riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO khác, với lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml và kể cả lớn hơn 2,5 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa 2'FL kết hợp với 3'FL với tổng lượng HMO bằng từ 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng

0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Theo phương án khác nữa, chế phẩm dinh dưỡng chứa hỗn hợp của 6'SL, 2'FL, và LNNt với tổng lượng HMO bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, kể cả từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml.

Axit béo đa chưa no mạch dài (LCPUFA)

Ngoài HMO được mô tả ở trên, sản phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể chứa LCPUFA. LCPUFA có trong chế phẩm dinh dưỡng để tạo ra sự hỗ trợ dinh dưỡng, cũng như để giảm áp lực oxy hóa và tăng cường sự sinh trưởng và sự phát triển chức năng của nhóm tế bào miễn dịch biểu mô ruột và có liên quan. Theo một số phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa tổ hợp của một hoặc nhiều HMO và một hoặc nhiều LCPUFA sao cho chế phẩm tạo ra lợi ích đồng vận cho người sử dụng cuối cùng, như lợi ích đồng vận trong việc điều biến phản ứng miễn dịch kháng virus và việc giảm chứng viêm. Theo một số phương án, HMO hoặc các HMO được sử dụng kết hợp với LCPUFA để tạo ra tác dụng hiệp đồng là HMO axit.

LCPUFA được lấy làm ví dụ để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng chứa, ví dụ, ω -3 LCPUFA và ω -6 LCPUFA. LCPUFA đặc hiệu bao gồm axit docosahexaenoic (DHA), axit eicosapentaenoic (EPA), axit docosapentaenoic (DPA), axit arachidonic (ARA), axit linoleic, axit linolenic (axit alpha linolenic) và axit gamma-linolenic có nguồn gốc từ nguồn dầu như dầu thực vật, sinh vật phù du ở biển, dầu nấm, và dầu cá. Theo một phương án cụ thể, LCPUFA có nguồn gốc từ dầu cá như dầu cá mỡ, cá hồi, cá trống, cá tuyết, cá bơn, cá ngừ, hoặc cá trích. LCPUFA được ưu tiên đặc biệt để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng có HMO bao gồm DHA, ARA, EPA, DPA, và tổ hợp của chúng.

Để giảm tác dụng phụ tiềm tàng của liều lượng cao của LCPUFA trong chế phẩm dinh dưỡng, tốt hơn là hàm lượng LCPUFA không vượt quá 3% khối lượng tổng hàm lượng chất béo, kể cả thấp hơn 2% khối lượng tổng hàm lượng chất béo, và kể cả thấp hơn 1% khối lượng tổng hàm lượng chất béo trong chế phẩm dinh dưỡng.

LCPUFA có thể được tạo ra như axit béo tự do, ở dạng triglycerit, ở dạng diglycerit, ở dạng monoglycerit, ở dạng phospholipit, ở dạng được este hóa hoặc như hỗn hợp của một hoặc nhiều dạng ở trên, tốt hơn là ở dạng triglycerit.

Điển hình là, chế phẩm dinh dưỡng như được mô tả trong phần mô tả này sẽ chứa tổng nồng độ LCPUFA bằng từ khoảng 0,01 mM đến khoảng 10 mM và kể cả từ khoảng 0,01 mM đến khoảng 1 mM. Theo cách khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa tổng nồng độ LCPUFA bằng từ khoảng 0,001 g/l đến khoảng 1 g/l.

Theo một phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa tổng axit béo ω -6 mạch dài với nồng độ bằng từ khoảng 100 đến khoảng 425 mg/l hoặc từ khoảng 12 đến khoảng 53 mg trên 100 kcal và/hoặc còn chứa tổng axit béo ω -3 mạch dài với nồng độ bằng từ khoảng 40 đến khoảng 185 mg/l hoặc từ khoảng 5 đến khoảng 23 mg trên 100 kcal. Theo một phương án cụ thể, tỷ lệ của axit béo ω -6 mạch dài so với axit béo ω -3 mạch dài trong chế phẩm dinh dưỡng nằm trong khoảng từ khoảng 2:1 đến khoảng 3:1, tốt hơn là khoảng 2,5:1.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa DHA với nồng độ bằng từ khoảng 0,025 mg/ml đến khoảng 0,130 mg/ml hoặc từ khoảng 3 đến khoảng 16 mg trên 100 kcal. Theo phương án khác, chế phẩm dinh dưỡng chứa ARA với nồng độ bằng từ khoảng 0,080 mg/ml đến khoảng 0,250 mg/ml hoặc từ khoảng 10 đến khoảng 31 mg trên 100 kcal. Theo phương án khác nữa, chế phẩm dinh dưỡng chứa hỗn hợp của DHA và ARA sao cho tỷ lệ của DHA so với ARA nằm trong khoảng từ khoảng 1:4 đến khoảng 1:2.

Chất chống oxy hóa

Ngoài ra, chế phẩm dinh dưỡng có thể chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa kết hợp với các HMO (và tùy ý, cũng với LCPUFA và/hoặc nucleotit) để tạo ra sự hỗ trợ dinh dưỡng, cũng như để giảm áp lực oxy hóa. Theo một số phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa hỗn hợp của HMO và chất chống oxy hóa sao cho chế phẩm này tạo ra lợi ích đồng vận cho người sử dụng cuối cùng, như lợi ích đồng vận trong việc điều biến phản ứng miễn dịch kháng virus và việc giảm chứng viêm. Theo một số phương án, HMO hoặc các HMO được sử dụng kết hợp với carotenoit (và cụ thể là lutein, beta-caroten, zeaxanthin và/hoặc lycopene) để tạo ra tác dụng hiệp đồng.

Chất chống oxy hóa bất kỳ thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được đưa vào để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, vitamin A, vitamin E, vitamin C, retinol, tocopherol, và carotenoit, bao gồm lutein, beta-caroten, zeaxanthin, và lycopene, và tổ hợp của chúng, chẳng hạn.

Như đã được lưu ý, chất chống oxy hóa để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng có thể được sử dụng với các HMO riêng rẽ hoặc kết hợp với các HMO và LCPUFA và/hoặc nucleotit. Theo một phương án cụ thể, chất chống oxy hóa để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng bao gồm carotenoit, và cụ thể là, các hỗn hợp của carotenoit như lutein, lycopene, zeaxanthin và/hoặc beta-caroten. Chế phẩm dinh dưỡng chứa các tổ hợp này, như được lựa chọn và được xác định trong phần mô tả này, có thể được sử dụng để điều biến chứng viêm và/hoặc mức protein phản ứng C ở nhũ nhi sinh thiếu tháng và sinh đủ tháng.

Thường thì, tốt hơn là chế phẩm dinh dưỡng chứa ít nhất một chất trong số lutein, lycopene, zeaxanthin, và beta-caroten để tạo ra tổng lượng carotenoit bằng từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml. Cụ thể hơn, chế phẩm dinh dưỡng chứa lutein với lượng bằng từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,0190 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,0140 µg/ml, và cũng kể cả từ khoảng 0,044 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml lutein. Cũng thường thì, tốt hơn là chế phẩm dinh dưỡng chứa từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml, từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,0130 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,0075 µg/ml, và cũng kể cả từ khoảng 0,0185 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml lycopene. Cũng thường thì, tốt hơn là chế phẩm dinh dưỡng chứa từ khoảng 1 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml, kể cả từ khoảng 1 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,025 µg/ml, kể cả từ khoảng 0,001 µg/ml đến khoảng 0,011 µg/ml, và cũng kể cả từ khoảng 0,034 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml beta-caroten. Cần được hiểu rằng tổ hợp bất kỳ của các lượng beta-caroten, lutein, zeaxanthin, và lycopene này có thể có trong chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế. Các carotenoit khác có thể tùy ý có trong chế phẩm dinh dưỡng như được mô tả trong phần mô tả này. Một hoặc tất cả các carotenoit bất kỳ có trong chế phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này có thể có nguồn gốc tự nhiên, hoặc được tổng hợp nhân tạo. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa tổ hợp của 2'FL và lycopene.

Mỗi carotenoit trong hỗn hợp được lựa chọn có thể thu được từ nguồn nguyên liệu thích hợp đã biết hoặc chưa biết bất kỳ để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng, và mỗi carotenoit có thể được cung cấp riêng rẽ, hoặc cùng nhau, hoặc trong tổ hợp bất

kỳ và từ nhiều nguồn bất kỳ, bao gồm các nguồn như hỗn hợp trộn sẵn của nhiều vitamin chứa vitamin hoặc khoáng chất khác kết hợp với một hoặc nhiều carotenoit như được mô tả trong phần mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về một số nguồn lutein, lycopene, beta-caroten thích hợp, hoặc các tổ hợp của chúng bao gồm lycopene LycoVit® (có thể mua được từ BASF, Mount Olive, NJ), chiết xuất cà chua ở dạng dầu, dạng bột, hoặc dạng hạt Lyc-O-Mato® (có thể mua được từ LycoRed Corp., Orange, NJ), beta-caroten, lutein, hoặc lycopene (có thể mua được từ DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ), lutein FloraGLO® (có thể mua được từ Kemin Health, Des Moines, IA), este của lutein tự nhiên Xangold® (có thể mua được từ Cognis, Cincinnati, OH), và beta-caroten Lucarotin® (có thể mua được từ BASF, Mount Olive, N.J.).

Nucleotit

Ngoài HMO, chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể chứa thêm nucleotit và/hoặc tiền chất nucleotit được lựa chọn từ nhóm gồm nucleosit, bazơ purin, bazơ pyrimidin, ribosa và deoxyriboza. Nucleotit có thể ở dạng monophosphat, diphosphat, hoặc triphosphat. Nucleotit có thể là ribonucleotit hoặc deoxyribonucleotit. Nucleotit có thể là kiểu monome, kiểu đime, hoặc kiểu polyme (kể cả ARN và ADN). Nucleotit có thể có trong chế phẩm dinh dưỡng như axit tự do hoặc ở dạng muối, tốt hơn là muối mononatri. Theo một số phương án, chế phẩm dinh dưỡng chứa tổ hợp của HMO và nucleotit sao cho chế phẩm này tạo ra lợi ích đồng vận cho người sử dụng cuối cùng, như lợi ích đồng vận trong việc điều biến phản ứng miễn dịch kháng virus và việc giảm chứng viêm và/hoặc việc cải thiện tính toàn vẹn màng ngăn của ruột.

Sự đưa nucleotit vào trong chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế cải thiện tính toàn vẹn và/hoặc hoàn thiện màng ngăn của ruột, điều này là có lợi cho nữ nhi sinh thiếu tháng và sinh đủ tháng có hệ vi sinh vật đường ruột chưa phát triển và vì vậy, có sự hoàn thiện chậm hơn màng ngăn của ruột.

Nucleotit và/hoặc nucleosit thích hợp để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng bao gồm một hoặc nhiều chất trong số xytidin 5'-monophosphat, uridin 5'-monophosphat, adenosin 5'-monophosphat, guanosin 5'-1-monophosphat, và/hoặc inosin 5'-monophosphat, tốt hơn nữa là xytidin 5'-monophosphat, uridin 5'-monophosphat, adenosin 5'-monophosphat, guanosin 5'-monophosphat, và inosin 5'-monophosphat.

Nucleotit có trong sản phẩm dinh dưỡng với tổng lượng nucleotit bằng ít nhất khoảng 5 mg/l, kể cả ít nhất khoảng 10 mg/l, kể cả từ khoảng 10 mg/l đến khoảng 200 mg/l, kể cả từ khoảng 42 mg/l đến khoảng 102 mg/l, và kể cả ít nhất khoảng 72 mg/l sản phẩm dinh dưỡng.

Theo một phương án cụ thể, khi chế phẩm dinh dưỡng là bột dinh dưỡng, nucleotit có thể có ở mức bằng ít nhất khoảng 0,007%, kể cả từ khoảng 0,0078% đến khoảng 0,1556%, và kể cả khoảng 0,056% (khối lượng bột dinh dưỡng), hoặc ít nhất khoảng 0,007 gam, kể cả từ khoảng 0,0078 gam đến khoảng 0,1556 gam, và kể cả khoảng 0,056 gam nucleotit trên 100 gam bột dinh dưỡng.

Theo phương án cụ thể khác, khi chế phẩm dinh dưỡng là dung dịch dinh dưỡng uống được ngay, nucleotit có ở mức bằng ít nhất khoảng 0,001%, kể cả từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,0197%, và kể cả khoảng 0,0071% (khối lượng dung dịch dinh dưỡng), hoặc ít nhất khoảng 0,001 gam, kể cả từ khoảng 0,001 gam đến khoảng 0,0197 gam, và kể cả khoảng 0,0071 gam nucleotit trên 100 gam dung dịch dinh dưỡng uống được ngay.

Theo phương án cụ thể khác, khi chế phẩm dinh dưỡng là dung dịch dinh dưỡng đặc, nucleotit có ở mức bằng ít nhất khoảng 0,0019%, kể cả từ khoảng 0,0019% đến khoảng 0,0382%, và kể cả khoảng 0,0138% (khối lượng dung dịch dinh dưỡng), hoặc ít nhất khoảng 0,0019 gam, kể cả từ khoảng 0,0019 gam đến khoảng 0,0382 gam, và kể cả khoảng 0,0138 gam nucleotit trên 100 gam dung dịch dinh dưỡng đặc.

Chất dinh dưỡng đa lượng

Chế phẩm dinh dưỡng chứa HMO hoặc các HMO có thể được phối chế để chứa ít nhất một chất trong số protein, chất béo, và hydrat cacbon. Theo nhiều phương án, chế phẩm dinh dưỡng sẽ chứa HMO hoặc các HMO cùng với protein, hydrat cacbon và chất béo.

Mặc dù tổng nồng độ hoặc lượng chất béo, protein, và hydrat cacbon có thể khác nhau tùy thuộc vào loại sản phẩm (nghĩa là, thuốc bổ trong sữa mẹ, sữa công thức dùng cho nhũ nhi sinh thiếu tháng, sữa công thức dùng cho nhũ nhi, v.v.), dạng sản phẩm (nghĩa là, chất dinh dưỡng dạng rắn, bột, dung dịch uống được ngay, hoặc dung dịch đặc) và nhu cầu thực chế đích của người sử dụng được nhắm đến, thường nhất là các nồng độ hoặc lượng như vậy nằm trong một khoảng trong số các khoảng phương

án dưới đây, kể cả thành phần chất béo, protein, và/hoặc hydrat cacbon thiết yếu khác bất kỳ như được mô tả trong phần mô tả này.

Đối với sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng và sinh đủ tháng dạng lỏng, điển hình nhất là nồng độ hydrat cacbon nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 40%, kể cả từ khoảng 7% đến khoảng 30%, kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 25%, khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng; điển hình nhất là nồng độ chất béo nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 30%, kể cả từ khoảng 2% đến khoảng 15%, và cũng kể cả từ khoảng 3% đến khoảng 10%, khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng; và điển hình nhất là nồng độ protein nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 30%, kể cả từ khoảng 1% đến khoảng 15%, và cũng kể cả từ khoảng 2% đến khoảng 10%, khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng.

Đối với thuốc bổ trong sữa mẹ dạng lỏng, điển hình nhất là nồng độ hydrat cacbon nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 75%, kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 50%, kể cả từ khoảng 20% đến khoảng 40%, khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ; thường nhất là nồng độ chất béo nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 40%, kể cả từ khoảng 15% đến khoảng 37%, và cũng kể cả từ khoảng 18% đến khoảng 30%, khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ; và thường nhất là nồng độ protein nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 40%, kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 30%, và cũng kể cả từ khoảng 15% đến khoảng 25%, khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ.

Lượng hydrat cacbon, chất béo, và/hoặc protein trong chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm dinh dưỡng dạng lỏng được mô tả trong phần mô tả này cũng có thể được đặc trưng ở sự bổ sung, hoặc theo cách khác, như tỷ lệ phần trăm của tổng calo trong chế phẩm dinh dưỡng dạng lỏng như được thiết đặt trong bảng dưới đây. Điển hình nhất là các chất dinh dưỡng đa lượng này dùng cho chế phẩm dinh dưỡng dạng lỏng theo sáng chế được phối chế trong phạm vi bất kỳ trong số các phạm vi calo (phương án A-F) được mô tả trong bảng dưới đây (mỗi giá trị bằng số đi trước bởi thuật ngữ “khoảng”).

% Tổng calo trong chất dinh dưỡng	Phương án A	Phương án B	Phương án C
Hydrat cacbon	0-98	2-96	10-75
Protein	0-98	2-96	5-70
Chất béo	0-98	2-96	20-85
	Phương án D	Phương án E	Phương án F
Hydrat cacbon	30-50	25-50	25-50
Protein	15-35	10-30	5-30
Chất béo	35-55	1-20	2-20

Trong một ví dụ cụ thể, sữa công thức dùng cho nữ nhi dạng lỏng (cả dung dịch uống được ngay lẫn dung dịch đặc) bao gồm các phương án của nó trong đó thành phần protein có thể chiếm từ khoảng 7,5% đến khoảng 25% hàm lượng calo của sữa công thức; thành phần hydrat cacbon có thể chiếm từ khoảng 35% đến khoảng 50% tổng hàm lượng calo của sữa công thức dùng cho nữ nhi; và thành phần chất béo có thể chiếm từ khoảng 30% đến khoảng 60% tổng hàm lượng calo của sữa công thức dùng cho nữ nhi. Các khoảng này được cung cấp chỉ để làm ví dụ, và không có ý định giới hạn. Các khoảng thích hợp khác được lưu ý trong bảng dưới đây (mỗi giá trị bằng số đi trước bởi thuật ngữ “khoảng”).

% Tổng calo trong chất dinh dưỡng	Phương án G	Phương án H	Phương án I
Hydrat cacbon:	20-85	30-60	35-55
Chất béo:	5-70	20-60	25-50
Protein:	2-75	5-50	7-40

Khi sản phẩm dinh dưỡng là sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng dạng bột, thành phần protein có với lượng bằng từ khoảng 5% đến khoảng 35%, kể cả từ khoảng 8% đến khoảng 12%, và kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 12% khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng; thành phần chất béo có với lượng bằng từ khoảng 10% đến khoảng 35%, kể cả từ khoảng 25% đến khoảng 30%, và kể cả từ khoảng 26% đến khoảng 28% khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng; và thành phần hydrat cacbon có với lượng bằng từ khoảng 30% đến khoảng 85%, kể cả từ khoảng 45% đến khoảng 60%, kể cả từ khoảng 50% đến khoảng 55% khối lượng sữa công thức dùng cho nữ nhi sinh thiếu tháng hoặc sinh đủ tháng.

Đối với thuốc bổ trong sữa mẹ dạng bột, thành phần protein có với lượng bằng từ khoảng 1% đến khoảng 55%, kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 50%, và kể cả từ khoảng 10% đến khoảng 30% khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ; thành phần chất béo

có với lượng bằng từ khoảng 1% đến khoảng 30%, kể cả từ khoảng 1% đến khoảng 25%, và kể cả từ khoảng 1% đến khoảng 20% khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ; và thành phần hydrat cacbon có với lượng bằng từ khoảng 15% đến khoảng 75%, kể cả từ khoảng 15% đến khoảng 60%, kể cả từ khoảng 20% đến khoảng 50% khối lượng thuốc bổ trong sữa mẹ.

Tổng lượng hoặc nồng độ chất béo, hydrat cacbon, và protein, trong chế phẩm dinh dưỡng dạng bột theo sáng chế có thể khác nhau đáng kể tùy thuộc vào chế phẩm được lựa chọn và nhu cầu thực chế hoặc y tế của người sử dụng được nhắm đến. Ví dụ thích hợp khác về nồng độ chất dinh dưỡng đa lượng được thiết đặt dưới đây. Trong văn cảnh này, tổng lượng hoặc nồng độ để chỉ tất cả các nguồn chất béo, hydrat cacbon, và protein trong sản phẩm dạng bột. Đối với chế phẩm dinh dưỡng dạng bột, thường nhất là tổng lượng hoặc nồng độ như vậy và tốt hơn là được phối chế trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng phương án được mô tả trong bảng dưới đây (mỗi giá trị bằng số đi trước bởi thuật ngữ “khoảng”).

% Tổng calo trong chất dinh dưỡng	Phương án J	Phương án K	Phương án L
Hydrat cacbon	1-85	30-60	35-55
Chất béo	5-70	20-60	25-50
Protein	2-75	5-50	7-40

Chất béo

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể, ngoài LCPUFA được mô tả ở trên, chứa nguồn hoặc các nguồn chất béo bổ sung. Nguồn chất béo bổ sung thích hợp để sử dụng trong phần mô tả này bao gồm chất béo hoặc nguồn chất béo bất kỳ thích hợp để sử dụng làm sản phẩm dinh dưỡng sử dụng qua đường miệng và tương thích với các thành phần và đặc điểm thiết yếu của sản phẩm như vậy. Ví dụ, theo một phương án cụ thể, chất béo bổ sung có nguồn gốc từ axit béo mạch ngắn.

Ví dụ không giới hạn khác về chất béo thích hợp hoặc các nguồn của nó để sử dụng làm sản phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này bao gồm dầu dừa, dầu dừa cắt phân đoạn, dầu đậu tương, dầu ngô, dầu ôliu, dầu cây rum, dầu cây rum giàu oleic, axit oleic (axit oleic EMERSOL 6313, Cognis Oleochemicals, Malaysia), dầu MCT (medium chain triglyceride: triglycerit mạch trung bình), dầu hướng dương, dầu hướng dương giàu oleic, dầu cọ và dầu hạt cọ, olein cọ, dầu cải dầu, dầu hàng hải, dầu cá, dầu nấm, dầu tảo, dầu hạt bông, và các tổ hợp của chúng.

Protein

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế tùy ý có thể còn chứa protein. Nguồn protein bất kỳ thích hợp để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng sử dụng qua đường miệng và tương thích với các thành phần và đặc điểm thiết yếu của sản phẩm như vậy thích hợp để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng.

Ví dụ không giới hạn về protein thích hợp hoặc các nguồn của nó để sử dụng làm sản phẩm dinh dưỡng bao gồm protein hoặc nguồn protein được thủy phân, được thủy phân một phần hoặc chưa được thủy phân, chúng có thể có nguồn gốc từ nguồn thích hợp đã biết hoặc chưa biết bất kỳ như sữa (ví dụ, casein, nước sữa), động vật (ví dụ, thịt, cá), ngũ cốc (ví dụ, lúa, ngô), thực vật (ví dụ, đậu nành) hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ không giới hạn về protein này bao gồm thể phân lập của protein sữa, thể cô đặc của protein sữa như được mô tả trong phần mô tả này, thể phân lập của protein casein, casein được thủy phân hoàn toàn, protein nước sữa, natri hoặc canxi caseinat, sữa bò toàn phần, sữa tách béo một phần hoặc hoàn toàn, thể phân lập của protein đậu nành, thể cô đặc của protein đậu nành, và tương tự. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng chứa nguồn protein có nguồn gốc từ protein sữa có nguồn gốc của người và/hoặc bò.

Hydrat cacbon

Sản phẩm dinh dưỡng theo sáng chế tùy ý có thể còn chứa hydrat cacbon bất kỳ thích hợp để sử dụng làm sản phẩm dinh dưỡng sử dụng qua đường miệng và tương thích với các thành phần và đặc điểm thiết yếu của sản phẩm như vậy.

Ví dụ không giới hạn về hydrat cacbon thích hợp hoặc các nguồn của nó để sử dụng làm sản phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này có thể bao gồm maltodextrin, tinh bột hoặc tinh bột ngô được thủy phân hoặc được cải biến, polyme glucoza, xi rô ngô, thể rắn của xi rô ngô, hydrat cacbon có nguồn gốc từ gạo, hydrat cacbon có nguồn gốc từ đậu Hà Lan, hydrat cacbon có nguồn gốc từ khoai tây, bột sắn bột, sucroza, glucoza, fructoza, lactoza, xi rô ngô giàu fructoza, mật ong, rượu đường (ví dụ, maltitol, erythritol, sorbitol), chất làm ngọt nhân tạo (ví dụ, sucraloza, axesulfam kali, stevia) và các tổ hợp của chúng. Hydrat cacbon đặc biệt cần thiết là maltodextrin có đương lượng dextroza (dextrose equivalent: DE) thấp.

Các thành phần tùy ý khác

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể còn chứa các thành phần tùy ý khác để có thể cải biến các đặc điểm vật lý, hóa học, thẩm mỹ hoặc xử lý của sản phẩm hoặc có chức năng làm thành phần dinh dưỡng chữa bệnh hoặc bổ sung khi được sử dụng trong nhóm đích. Nhiều thành phần tùy ý như vậy đã được biết hoặc chưa được biết thích hợp để sử dụng làm thực phẩm y tế hoặc sản phẩm dinh dưỡng khác hoặc dạng liều lượng thuốc và cũng có thể được sử dụng trong các chế phẩm trong phần mô tả này, miễn là các thành phần tùy ý như vậy an toàn cho sử dụng qua đường miệng và tương thích với các thành phần thiết yếu và các thành phần khác trong dạng sản phẩm được lựa chọn.

Ví dụ không giới hạn về các thành phần tùy ý như vậy bao gồm chất bảo quản, chất nhũ hóa, chất đệm, fructooligosacarit, galactooligosacarit, polydextroza, và prebiotic, probiotic, dược chất, chất kháng viêm, chất dinh dưỡng bổ sung khác như được mô tả trong phần mô tả này, chất màu, hương liệu, chất làm đặc và chất ổn định, chất nhũ hóa, chất làm trơn, và tương tự.

Chế phẩm dinh dưỡng có thể còn chứa chất tạo ngọt, tốt hơn là chứa ít nhất một rượu đường như maltitol, erythritol, sorbitol, xylitol, manitol, isolmalt, và lactitol, và cũng tốt hơn là chứa ít nhất một chất tạo ngọt nhân tạo hoặc tính năng cao như axesulfam K, aspartam, sucraloza, sacarin, stevia, và tagatoza. Các chất tạo ngọt này, đặc biệt là tổ hợp của rượu đường và chất làm ngọt nhân tạo, đặc biệt hữu dụng trong việc phối chế đồ uống dạng lỏng theo phương án của sáng chế có dạng thuận tiện cần thiết. Tổ hợp chất làm ngọt này đặc biệt có hiệu quả trong việc làm át đi mùi không mong muốn đôi khi liên quan đến việc bổ sung protein thực vật vào đồ uống lỏng. Nồng độ rượu đường tùy ý trong sản phẩm dinh dưỡng có thể nằm trong khoảng từ ít nhất 0,01%, kể cả từ khoảng 0,1% đến khoảng 10%, và cũng kể cả từ khoảng 1% đến khoảng 6%, khối lượng sản phẩm dinh dưỡng. Nồng độ chất làm ngọt nhân tạo tùy ý có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01%, kể cả từ khoảng 0,05% đến khoảng 5%, cũng kể cả từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,0%, khối lượng sản phẩm dinh dưỡng.

Chất làm chảy hoặc chất chống vón cục có thể có trong chế phẩm dinh dưỡng như được mô tả trong phần mô tả này để làm chậm sự kết tụ hoặc sự vón cục của bột theo thời gian và làm cho bột dễ chảy ra từ bình chứa nó. Chất làm chảy hoặc chống vón cục đã biết hoặc chưa biết bất kỳ thích hợp để sử dụng làm bột dinh dưỡng hoặc dạng sản phẩm thích hợp để sử dụng trong phần mô tả này, ví dụ không giới hạn về

chúng bao gồm tricanxi phosphat, silicat, và các tổ hợp của chúng. Nồng độ chất làm chảy hoặc chất chống vón cục trong chế phẩm dinh dưỡng khác nhau tùy thuộc vào dạng sản phẩm, các thành phần được lựa chọn khác, tính chất chảy mong muốn, và tương tự, nhưng thường nhất là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 4%, kể cả từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%, khối lượng chế phẩm dinh dưỡng.

Chất ổn định cũng có thể có trong chế phẩm dinh dưỡng. Chất ổn định bất kỳ đã biết hoặc chưa biết thích hợp để sử dụng làm chế phẩm dinh dưỡng cũng thích hợp để sử dụng trong phần mô tả này, một số ví dụ không giới hạn về nó bao gồm các gồm như gồm xanthan. Chất ổn định có thể có trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5,0%, kể cả từ khoảng 0,5% đến khoảng 3%, kể cả từ khoảng 0,7% đến khoảng 1,5%, khối lượng chế phẩm dinh dưỡng.

Chế phẩm dinh dưỡng có thể còn chứa loại bất kỳ trong số vitamin hoặc chất dinh dưỡng liên quan khác, ví dụ không giới hạn về chúng bao gồm vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, thiamin, riboflavin, pyridoxin, vitamin B₁₂, carotenoit (ví dụ, beta-caroten, zeaxanthin, lutein, lycopene), niacin, axit folic, axit pantothenic, biotin, vitamin C, cholin, inositol, muối và các dẫn xuất của chúng, và các tổ hợp của chúng.

Chế phẩm dinh dưỡng có thể còn chứa loại bất kỳ trong số các khoáng chất bổ sung khác, ví dụ không giới hạn về nó bao gồm canxi, phospho, magie, sắt, kẽm, mangan, đồng, natri, kali, molypden, crom, clorua, và các tổ hợp của chúng.

Phương pháp sản xuất

Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể được chuẩn bị bằng kỹ thuật sản xuất có hiệu quả đã biết hoặc chưa biết bất kỳ để chuẩn bị dạng sản phẩm rắn hoặc lỏng đã được lựa chọn. Nhiều kỹ thuật đã được biết cho dạng sản phẩm định trước bất kỳ như dung dịch hoặc bột dinh dưỡng và có thể được áp dụng dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đối với chế phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này.

Vì vậy, chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế có thể được chuẩn bị bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp phối chế hoặc sản xuất có hiệu quả đã biết hoặc chưa biết. Theo một quy trình sản xuất thích hợp, ví dụ, ít nhất ba huyền phù đặc riêng rẽ được chuẩn bị, bao gồm huyền phù đặc của protein trong chất béo (protein-in-fat:

PIF), huyền phù đặc của hydrat cacbon-khoáng chất (carbonhydrate-mineral: CHO-MIN), và huyền phù đặc của protein trong nước (protein-in-water: PIW). Huyền phù đặc của PIF được tạo bằng cách gia nhiệt và trộn với dầu (ví dụ, dầu cải dầu, dầu ngô, v.v.) và sau đó bổ sung chất nhũ tương (ví dụ, lexitin), vitamin tan trong chất béo, và một phần của tổng protein (ví dụ, thể cô đặc của protein sữa, v.v.) trong khi vẫn gia nhiệt và khuấy liên tục. Huyền phù đặc của CHO-MIN được tạo ra bằng cách bổ sung trong khi khuấy có gia nhiệt vào nước: khoáng chất (ví dụ, kali xitrat, đikali phosphat, natri xitrat, v.v.), chất khoáng với lượng rất nhỏ và siêu nhỏ (hỗn hợp trộn sẵn TM/UTM: trace and ultra trace mineral), chất làm đặc hoặc tạo huyền phù (ví dụ, avixel, gelan, caragenan). Huyền phù đặc của CHO-MIN thu được được giữ trong 10 phút trong khi vẫn gia nhiệt và khuấy liên tục trước khi thêm vào khoáng chất bổ sung (ví dụ, kali clorua, magie cacbonat, kali iôđua, v.v.), và/hoặc hydrat cacbon (ví dụ, HMO, fructooligosacarit, sucroza, xi rô ngô, v.v.). Sau đó, huyền phù đặc của PIW được tạo bằng cách trộn trong khi gia nhiệt và khuấy protein còn lại, nếu cần.

Sau đó, các huyền phù đặc thu được được phối trộn với nhau trong khi khuấy có gia nhiệt và độ pH được điều chỉnh đến 6,6-7,0, sau đó chế phẩm được đưa vào xử lý ở nhiệt độ cao trong thời gian ngắn (HTST: high-temperature short-time) trong đó chế phẩm được xử lý nhiệt, được nhũ hóa và được đồng nhất hóa, và sau đó được làm mát. Vitamin tan trong nước và axit ascorbic được bổ sung, độ pH được điều chỉnh đến phạm vi mong muốn nếu cần, hương liệu được bổ sung, và nước được bổ sung để đạt được tổng mức chất rắn mong muốn. Sau đó, chế phẩm được đóng gói vô trùng để tạo ra nhũ tương dinh dưỡng được đóng gói vô trùng. Sau đó, nhũ tương này có thể được pha loãng tiếp, được xử lý nhiệt, và được đóng gói để tạo ra dung dịch uống được ngay hoặc dung dịch đặc, hoặc nó có thể được xử lý nhiệt và tiếp theo được xử lý và được đóng gói thành bột dễ hoàn nguyên, ví dụ, bột được sấy phun, được trộn khô, được kết tụ.

Chất dinh dưỡng dạng rắn, như bột dinh dưỡng được sấy phun hoặc bột dinh dưỡng được trộn khô, có thể được điều chế bằng cách tập hợp bất kỳ các kỹ thuật có hiệu quả đã biết hoặc chưa biết, thích hợp để chế tạo và phối chế bột dinh dưỡng.

Ví dụ, khi bột dinh dưỡng là bột dinh dưỡng được sấy phun, bước sấy phun có thể cũng bao gồm kỹ thuật sấy phun bất kỳ đã biết hoặc chưa biết thích hợp để tạo ra bột dinh dưỡng. Nhiều phương pháp và kỹ thuật sấy phun khác nhau đã được biết để

sử dụng trong lĩnh vực dinh dưỡng, tất cả chúng thích hợp để sản xuất bột dinh dưỡng được sấy phun trong phần mô tả này.

Một phương pháp điều chế bột dinh dưỡng được sấy phun bao gồm bước tạo ra và đồng nhất huyền phù đặc hoặc dung dịch nước chứa chất béo để tiêu hóa, và tùy ý là protein, hydrat cacbon, và các nguồn chất béo khác, và sau đó bước sấy phun huyền phù đặc hoặc dung dịch để tạo ra bột dinh dưỡng được sấy phun. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước sấy phun, bước trộn khô, hoặc theo cách khác là bước bổ sung các thành phần dinh dưỡng bổ sung, bao gồm một hoặc nhiều thành phần bất kỳ được mô tả trong phần mô tả này, vào bột dinh dưỡng được sấy phun.

Các phương pháp thích hợp khác để chế tạo sản phẩm dinh dưỡng được mô tả, ví dụ, trong sáng chế Mỹ số 6.365.218 (Borschel, và cộng sự), sáng chế Mỹ số 6.589.576 (Borschel, và cộng sự), sáng chế Mỹ số 6.306.908 (Carlson, và cộng sự), đơn sáng chế Mỹ số 20030118703 A1 (Nguyen, và cộng sự), mà các phần mô tả của chúng được kết hợp trong phần mô tả này nhờ viện dẫn để bảo đảm tính chặt chẽ kèm theo đây.

Phương pháp sử dụng

Chế phẩm dinh dưỡng như được mô tả trong phần mô tả này có thể được sử dụng cho một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này, hoặc có thể được sử dụng để tạo ra một hoặc nhiều lợi ích được mô tả trong phần mô tả này, cho nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em. Nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em sử dụng chế phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này thực tế có thể có hoặc bị đau bởi bệnh hoặc tình trạng đã được mô tả, hoặc có thể dễ bị mắc, hoặc có nguy cơ, mắc bệnh hoặc tình trạng (nghĩa là, thực tế có thể không có bệnh hoặc tình trạng, nhưng có nguy cơ cao so với nhóm thông thường bị mắc bệnh hoặc tình trạng do điều kiện nhất định, lịch sử gia đình, v.v.). Dù nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em thực tế có bệnh hoặc tình trạng, hoặc có nguy cơ hoặc dễ bị mắc bệnh hoặc tình trạng, nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em được phân loại trong phần mô tả này là “có nhu cầu” về tiếp xúc và chống lại bệnh hoặc tình trạng. Ví dụ, nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em thực tế có thể có chứng viêm hô hấp hoặc có thể có nguy cơ mắc chứng viêm hô hấp (dễ bị mắc chứng viêm hô hấp) do lịch sử gia đình

hoặc các điều kiện y tế khác, chẳng hạn. Dù nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em thực tế có bệnh hoặc tình trạng, hoặc chỉ có nguy cơ hoặc dễ bị mắc bệnh hoặc tình trạng, điều này nằm trong phạm vi của sáng chế để hỗ trợ nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, hoặc trẻ em bằng chế phẩm dinh dưỡng được mô tả trong phần mô tả này.

Dựa vào phần mô tả trên đây, do một số phương án về phương pháp của sáng chế được hướng đến tập con hoặc lớp con cụ thể của các cá thể xác định (nghĩa là, tập con hoặc lớp con của các cá thể “có nhu cầu” hỗ trợ để giải quyết một hoặc nhiều bệnh cụ thể hoặc điều kiện cụ thể được lưu ý trong phần mô tả này), không phải tất cả nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em sẽ nằm trong tập con hoặc lớp con của nữ nhi sinh thiếu tháng, nữ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em như được mô tả trong phần mô tả này đối với bệnh hoặc tình trạng nhất định.

Chế phẩm dinh dưỡng như được mô tả trong phần mô tả này chứa HMO, riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần bổ sung, để tạo ra nguồn dinh dưỡng để giảm chứng viêm, như chứng viêm hô hấp (ví dụ, chứng viêm do virus hợp bào hô hấp), chứng viêm ruột, và chứng viêm mũi-họng. Chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế chứa HMO cũng có thể tạo ra sự phát triển tối ưu và sự sinh trưởng cân bằng và sự hoàn thiện hệ dạ dày-ruột và hệ miễn dịch của nữ nhi, do đó tăng cường khả năng của nữ nhi chống lại sự lây nhiễm vi sinh vật và điều biến phản ứng viêm đối với sự lây nhiễm (ví dụ, thực bào tăng và sự tạo ra tăng của loại chất oxy hóa phản ứng).

Chế phẩm dinh dưỡng cũng tạo ra sự sinh trưởng và sự hoàn thiện của tế bào biểu mô ruột ở nữ nhi. Theo một phương án cụ thể, việc sử dụng chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế chứa HMO và nucleotit còn có thể kích hoạt hoạt tính miễn dịch trong hoặc gần tế bào biểu mô ruột ở trẻ sơ sinh.

Hơn nữa, việc sử dụng HMO trong chế phẩm dinh dưỡng có thể giảm sự sinh trưởng của virus hô hấp (ví dụ, RSV, virus cúm ở người typ 2, và virus cúm A), và vì vậy, giảm sự lây nhiễm hô hấp bậc cao do virus. Hơn nữa, việc sử dụng HMO, riêng rẽ hoặc kết hợp với các nhân tố tăng cường miễn dịch khác, trong sản phẩm dinh dưỡng, như sữa công thức dùng cho nữ nhi, nay đã có thể cung cấp cho nữ nhi phương án thay thế, hoặc chất bổ sung, cho sữa mẹ gần các lợi ích của nó hơn.

Cùng với sự sinh trưởng và sự hoàn thiện được cải thiện của hệ miễn dịch của

nhũ nhi như được mô tả ở trên, việc sử dụng chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế cũng có chức năng như chất điều biến miễn dịch, do đó làm giảm chứng viêm do lây nhiễm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi, và trẻ em như sự lây nhiễm do virus hô hấp, và cụ thể là, chứng viêm do RSV, và các bệnh viêm do lây nhiễm khác.

Việc bổ sung HMO có thể còn làm tăng mức glutathion trong cơ thể và máu của nhũ nhi, và theo các phương án cụ thể, của nhũ nhi sinh thiếu tháng.

Khi được sử dụng kết hợp với LCPUFA và/hoặc chất chống oxy hóa, và cụ thể là, với carotenoid, HMO có thể làm giảm áp lực oxy hóa, mà nó là điều kiện chuyển hóa trong đó có sự tạo ra và tích tụ tăng của phân tử sinh học bị oxy hóa như lipid peroxid và các chất dị hóa, protein cacbonyl, và ADN bị hủy hoại do oxy hóa của chúng. Hậu quả của áp lực oxy hóa nằm trong phạm vi của các thay đổi không mong muốn trong chuyển hóa đối với chứng viêm và sự chết của tế bào và mô. Vì vậy, bằng cách giảm sự mắc chứng viêm và sự oxy hóa không được điều chỉnh ở nhũ nhi, sự tổn thương đối với lớp lót mô và sự chết của tế bào giảm, hơn nữa giảm sự mắc bệnh viêm, như viêm ruột hoại tử (NEC).

Ngoài lợi ích được nêu trên, đã phát hiện là sản phẩm dinh dưỡng chứa HMO có thể điều biến sự tạo ra xytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân ở nhũ nhi, ngay cả khi không có virus. Sự tạo ra này dẫn đến tính miễn dịch được cải thiện để còn ngăn ngừa sự lây nhiễm vi sinh vật và giảm sự sinh trưởng của virus. Theo một phương án cụ thể, xytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân được tạo ra bằng cách sử dụng chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế chứa, ví dụ, interleukin-10, interleukin-8, interleukin-1 α , interleukin-1 β , interleukin-1ra, và các tổ hợp của chúng.

Lợi ích khác của việc sử dụng HMO trong chế phẩm dinh dưỡng là đã phát hiện ra rằng HMO điều biến sự tạo ra IP-10, mà nó là chemokin đóng vai trò quan trọng trong phản ứng viêm đối với sự lây nhiễm virus. Cụ thể là, mối tương quan có lợi tồn tại giữa độ khắc nghiệt của sự lây nhiễm lâm sàng do RSV ở trẻ em và mức huyết thanh IP-10. Vì vậy, sự giảm IP-10 là tín hiệu giảm độ khắc nghiệt của sự lây nhiễm do RSV. Theo một phương án cụ thể, sự tạo ra IP-10 bị giảm đến mức được tìm thấy trong các mẫu đối chứng không bị lây nhiễm.

Cùng với việc làm giảm IP-10, HMO được phát hiện là làm giảm sự tạo thành phức tiểu cầu-bạch cầu trung tính (platelet-neutrophil complex: PNC), mà nó có trong

máu người và cấu tạo từ đến 25% bạch cầu trung tính không được kích thích. Khi PNC có trong các hạt kết tụ, nó có khả năng khởi phát quá trình viêm lớn hơn và có thể tăng sự tạo ra loại chất oxy hóa phản ứng. Vì vậy, việc làm giảm sự tạo thành PNC có thể dẫn đến áp lực oxy hóa và chứng viêm giảm ở nhũ nhi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa các phương án và/hoặc các đặc tính cụ thể của các chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế. Các ví dụ được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là sự giới hạn của sáng chế, vì nhiều biến thể của nó có thể được thực hiện mà không ra khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Tất cả các lượng được lấy làm ví dụ là tỷ lệ phần trăm khối lượng trên tổng khối lượng của chế phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Chế phẩm được lấy làm ví dụ là chế phẩm dinh dưỡng ổn định trong bảo quản được điều chế theo phương pháp sản xuất được mô tả trong phần mô tả này, sao cho mỗi chế phẩm được lấy làm ví dụ, trừ khi được chỉ định khác, bao gồm phương án được xử lý vô trùng và phương án được đóng gói trong nôi hấp.

Ví dụ từ 1 đến 5

Ví dụ từ 1 đến 5 minh họa nhũ tương dinh dưỡng uống được ngay theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogam trên 1000 kilogam mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không béo đặc	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactoza	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Dầu cây rum giàu oleic	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Dầu đậu tương	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Dầu dừa	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
3'sialyl lactoza (3'SL)	0,0948	0,090	0,085	9,479	9,005
Galactooligosacarit (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Thế cô đặc của protein nước sữa	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Kali xitrat	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Canxi cacbonat	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lexitin đậu nành	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Chất ổn định	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g

Dầu ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Kali clorua	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Axit ascorbic	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Dầu DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Caragenan	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Magie clorua	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sắt sulfat	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cholin clorua	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D ₃ , E, K ₁	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g	47,4 g
Axit xitric	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Natri clorua	AN	AN	AN	AN	AN
L-carnitin	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Tricanxi phosphat	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g
Kali phosphat monobazơ	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavin	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nếu cần

Ví dụ từ 6 đến 10

Ví dụ từ 6 đến 10 minh họa nhũ tương dinh dưỡng uống được ngay theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogram trên 1000 kilogram mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không béo đặc	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactoza	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Dầu cây rum giàu oleic	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Dầu đậu tương	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Dầu dừa	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
6'sialylallactosa (6'SL)	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
Galactooligosacarit (GOS)	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63
Thể cô đặc của protein nước sữa	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Kali xitrat	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Canxi cacbonat	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g

Lexitin đậu nành	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Chất ổn định	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Dầu ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Kali clorua	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Axit ascorbic	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Dầu DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Caragenan	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Magie clorua	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sắt sulfat	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cholin clorua	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Axit xitric	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Natri clorua	AN	AN	AN	AN	AN
L-carnitin	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Tricanxi phosphat	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g
Kali phosphat monobazơ	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavin	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nêu cần

Ví dụ từ 11 đến 15

Ví dụ từ 11 đến 15 minh họa nhu tương của dung dịch đặc theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogam trên 1000 kilogam mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không béo đặc	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactoza	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Dầu cây rum giàu oleic	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Dầu đậu tương	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Dầu dừa	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
3'sialylallactosa (3'SL)	0,1896	0,1802	0,1706	18,958	18,009
Galactooligosacarit (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Thể cô đặc của protein nước sữa	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Kali xitrat	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Canxi cacbonat	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g

Lexitin đậu nành	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoglyxerit	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Dầu ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Kali clorua	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Axit ascorbic	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Dầu DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Caragenan	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Magie clorua	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sắt sulfat	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cholin clorua	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D3, E, K1	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Axit xitric	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Natri clorua	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitin	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Tricanxi phosphat	AN	AN	AN	AN	AN
Kali phosphat monobazơ	AN	AN	AN	AN	AN
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nếu cần

Ví dụ từ 16 đến 20

Ví dụ từ 16 đến 20 minh họa nhũ tương dinh dưỡng uống được ngay theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogam trên 1000 kilogam mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không béo đặc	86,64	86,64	86,64	86,64	86,64
Lactosa	54,80	54,80	54,80	54,80	54,80
Dầu cây rum giàu oleic	14,10	14,10	14,10	14,10	14,10
Dầu đậu tương	10,6	10,6	10,6	10,6	10,6
Dầu dừa	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
Hỗn hợp HMO	0,0948	0,0901	0,0853	9,479	9,0047
6'SL	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
2'FL	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
LNnT	0,0316	0,0300	0,0284	3,159	3,002
Galactooligosacarit	8,63	8,63	8,63	8,63	8,63

(GOS)					
Thể cô đặc của protein nước sữa	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Kali xitrat	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g	478,9 g
Canxi cacbonat	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g	448,28 g
Lexitin đậu nành	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Chất ổn định	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g	355,74 g
Dầu ARA	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g	368,01 g
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g	293,26 g
Kali clorua	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g	226,45 g
Axit ascorbic	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g	445,94 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g	142,88 g
Dầu DHA	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g	137,8 g
Caragenan	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g	180,0 g
Magie clorua	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g	55,0 g
Sắt sulfat	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g	58,0 g
Cholin clorua	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g	53,9 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D ₃ , E, K ₁	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g	47,40 g
Axit xitric	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g	29,77 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g	26,40 g
Natri clorua	AN	AN	AN	AN	AN
L-carnitin	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g	3,31 g
Tricanxi phosphat	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g	15,65 g
Kali phosphat monobazơ	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g	13,67 g
Riboflavin	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g	2,42 g
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nếu cần

Ví dụ từ 21 đến 25

Ví dụ từ 21 đến 25 minh họa nhũ tương của dung dịch đặc theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogram trên 1000 kilogram mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ 24	Ví dụ 25
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không béo đặc	157,67	157,67	157,67	157,67	157,67
Lactoza	108,66	108,66	108,66	108,66	108,66
Dầu cây rum giàu oleic	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Dầu đậu tương	20,16	20,16	20,16	20,16	20,16
Dầu dừa	19,24	19,24	19,24	19,24	19,24
Hỗn hợp HMO	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853

6'SL	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'FL	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
LNnT	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Galactooligosacarit (GOS)	17,67	17,67	17,67	17,67	17,67
Thể cô đặc của protein nước sữa	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
Kali xitrat	1,277	1,277	1,277	1,277	1,277
Canxi cacbonat	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g	996,1 g
Lexitin đậu nành	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Monoglyxerit	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g	685,0 g
Dầu ARA	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g	684,2 g
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g	568,9 g
Kali clorua	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g	429,7 g
Axit ascorbic	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g	293,8 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g	276,9 g
Dầu DHA	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g	256,1 g
Caragenan	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g	200,0 g
Magie clorua	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g	173,3 g
Sắt sulfat	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Cholin clorua	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g	104,8 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D ₃ , E, K ₁	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g	86,90 g
Axit xitric	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g	57,50 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g	41,90 g
Natri clorua	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g	23,50 g
L-carnitin	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g	6,40 g
Tricanxi phosphat	AN	AN	AN	AN	AN
Kali phosphat monobazơ	AN	AN	AN	AN	AN
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nếu cần

Ví dụ từ 26 đến 30

Ví dụ từ 26 đến 30 minh họa dung dịch thuốc bổ trong sữa mẹ theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogram trên 1000 kilogram mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 26	Ví dụ 27	Ví dụ 28	Ví dụ 29	Ví dụ 30
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Sữa không chất béo	353	353	353	353	353
Thể rắn của xiro ngô	85,3	85,3	85,3	85,3	85,3
Triglyxerit mạch trung bình	53,2	53,2	53,2	53,2	53,2
Thể cô đặc của protein	47,2	47,2	47,2	47,2	47,2

nước sữa					
Hỗn hợp HMO	18,957	18,009	17,061	19,905	20,853
6'SL	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
2'FL	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
LNnT	6,319	6,003	5,687	6,635	6,951
Canxi phosphat	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5
Axit ascorbic	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Kali xitrat	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Magie clorua	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Natri xitrat	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Natri clorua	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Lexitin đậu nành	609 g	609 g	609 g	609 g	609 g
M-inositol	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g
Niaxinamit	400 g	400 g	400 g	400 g	400 g
Dầu ARA	313 g	313 g	313 g	313 g	313 g
Tocopherol axetat	310 g	310 g	310 g	310 g	310 g
Kẽm sulfat	300 g	300 g	300 g	300 g	300 g
Canxi pantothenat	182 g	182 g	182 g	182 g	182 g
Sắt sulfat	133 g	133 g	133 g	133 g	133 g
Dầu DHA	116 g	116 g	116 g	116 g	116 g
Vitamin A palmitat	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
Đồng sulfat	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g	51,0 g
Thiamin hydroclorua	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g
Riboflavin	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g	47,0 g
Pyridoxin hydroclorua	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g	27,0 g
Vitamin D ₃	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g	20,0 g
Axit folic	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g	3,5 g
Biotin	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g	3,4 g
Mangan sulfat	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Phyloquinon	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g
Xyanocobalamin	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Natri selenat	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg	43,0 mg

Ví dụ từ 31 đến 35

Ví dụ từ 31 đến 35 minh họa bột dinh dưỡng được sấy phun theo sáng chế, các thành phần của nó được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các lượng thành phần được liệt kê là kilogram trên 1000 kilogram mẻ sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác.

Thành phần	Ví dụ 31	Ví dụ 32	Ví dụ 33	Ví dụ 34	Ví dụ 35
Sữa không béo đặc	698,5	698,5	698,5	698,5	698,5
Lactoza	386,0	386,0	386,0	386,0	386,0
Dầu cây rum giàu oleic	114,4	114,4	114,4	114,4	114,4
Dầu đậu tương	85,51	85,51	85,51	85,51	85,51
Dầu dừa	78,76	78,76	78,76	78,76	78,76
3'sialylallactoza (3'SL)	0,3792	0,3604	0,3412	37,916	36,0188
Galactooligosacarit (GOS)	69,50	69,50	69,50	69,50	69,50

Thẻ cô đặc của protein nước sữa	51,08	51,08	51,08	51,08	51,08
Kali xitrat	9,168	9,168	9,168	9,168	9,168
Canxi cacbonat	4,054	4,054	4,054	4,054	4,054
Lexitin đậu nành	1,120	1,120	1,120	1,120	1,120
Dầu ARA	2,949	2,949	2,949	2,949	2,949
Hỗn hợp trộn sẵn của nucleotit/clorua	2,347	2,347	2,347	2,347	2,347
Kali clorua	1,295	1,295	1,295	1,295	1,295
Axit ascorbic	1,275	1,275	1,275	1,275	1,275
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin-khoáng chất	1,116	1,116	1,116	1,116	1,116
Dầu DHA	1,113	1,113	1,113	1,113	1,113
Magie clorua	1,038	1,038	1,038	1,038	1,038
Natri clorua	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g	579,4 g
Sắt sulfat	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g	453,6 g
Cholin clorua	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g	432,1 g
Hỗn hợp trộn sẵn của vitamin A, D ₃ , E, K ₁	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g	377,2 g
Ascorbyl palmitat	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g	361,3 g
Hỗn hợp trộn sẵn của carotenoit	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g	350,1 g
Hỗn hợp tocopherol	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g	159,2 g
L-carnitin	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g	26,30 g
Riboflavin	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g	3,181 g
Tricanxi phosphat	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Kali phosphat monobazơ	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23	0-5,23
Kali hydroxit	AN	AN	AN	AN	AN

AN = nếu cần

Ví dụ 36

Trong ví dụ này, tác dụng của oligosacarit trong sữa mẹ (HMO) đã được tính chế lên sự ức chế khả năng lây nhiễm virus *in vitro* được phân tích.

Các mẫu được chuẩn bị bằng cách ủ đồng thời liều virus bằng nhau từ khoảng 500 đơn vị/ml đến khoảng 1.000 đơn vị/ml của một trong ba virus hô hấp: (1) virus hợp bào hô hấp (RSV); (2) virus cúm ở người (HPIV3); hoặc (3) virus cúm H1N1 với một HMO trong số các HMO sau: (1) 3'-sialyllactoza (3'SL); (2) 6'-sialyllactoza (6'SL); (3) 3'-fucosyllactoza (3'FL); (4) 2'-fucosyllactoza (2'FL); (5) lacto-N-neotetraza (LNnT); hoặc (6) axit sialic (SA). HMO được bổ sung với nồng độ bằng 1 mg/ml hoặc 10 mg/ml. Hoạt tính kháng virus của các HMO khác nhau đối với virus hô hấp được đánh giá, và kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây:

HMO	IC50 (mg HMO/ml)		
	RSV	HPIV3	Cúm H1N1
3'SL	>10	>10	~5
6'SL	>10	>10	~10
3'FL	~5	~2	~5
2'FL	>10	>10	~10
LNnT	>10	NT	>10
SA	NT	~2	~5

NT = Không được thử nghiệm

Các kết quả cho thấy 3'FL, với nồng độ bằng 1 mg/ml (IC50 ~2-5 mg/ml), có hoạt tính kháng virus đối với tất cả ba virus hô hấp. Kết quả này là ngoài dự kiến vì các báo cáo đã được công bố trước đây chỉ cho thấy dạng oligo được sialyl hóa tạo ra hoạt tính kháng virus. SA ức chế đáng kể HPIV3 và virus H1N1 với nồng độ bằng 1 mg/ml. Virus cúm H1N1 cũng bị ức chế bởi 3'SL với nồng độ bằng 1 mg/ml.

Ví dụ 37

Trong ví dụ này, khả năng của các HMO khác nhau để phòng bế khả năng lây nhiễm virus cúm H1N1 *in vitro* được phân tích.

Khả năng lây nhiễm virus được đánh giá bằng cách quan sát tác dụng gây bệnh tế bào (cytopathic effect: CPE) và định lượng đơn vị tạo thành ổ bệnh do virus. Để tạo ra gốc virus, virus cúm H1N1 được mua từ ATCC (VR 1469) và được nhân lên trong tế bào biểu mô (ATCC CCL-34) của thận chó Madin-Darby (Madin-Darby Canine Kidney: MDCK). Dịch nuôi cấy không bào được làm đông lạnh thành các phần bằng nhau để duy trì virus gốc. Trong khi nuôi virus ban đầu và biểu hiện để tạo ra gốc virus, tế bào CPE được quan sát.

Để định lượng khả năng lây nhiễm virus, sự phân tích đơn vị tạo ổ bệnh (focus forming unit: FFU) miễn dịch mô hóa được thực hiện bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng của chuột được bán trên thị trường kháng lại nucleoprotein của virus được kết hợp với kháng thể thứ cấp kháng chuột IgG được biotinyl hóa. Để hiển thị ổ bệnh của tế bào bị lây nhiễm virus, sự hiện màu được thực hiện bằng cách sử dụng streptavidin HRP (ABC của Vector Laboratories, Inc.). Mặc dù tổng số ổ bệnh do virus xuất hiện tỷ lệ với nồng độ virus gây lây nhiễm, các ổ bệnh là khá lớn, phân tán, và có rất nhiều tế bào bị lây nhiễm riêng rẽ không tạo ra ổ bệnh, đặc biệt là với nồng độ virus cao hơn. Do điều này làm cho việc định lượng khả năng lây nhiễm virus khó khăn và

tồn thời gian, phân tích FFU còn được thực hiện kỹ bằng nồng độ virus thay đổi và bằng cách sử dụng môi trường phủ từ gôm tragacan để giúp làm giảm sự lan truyền của virus do chuyển động Brown qua lớp tế bào.

Việc sử dụng gôm tragacan cải thiện sự phân tích bằng cách giảm số tế bào bị lây nhiễm riêng rẽ trong khi vẫn cho phép sự tạo thành ổ bệnh để quan sát. Trong khi các ổ bệnh khác nhau về kích thước, đối với một số khá lớn, chúng vẫn dễ được định lượng và tỷ lệ thuận với nồng độ virus hoặc chuẩn độ bằng cách sử dụng kỹ thuật lưới toạ độ trong quá trình đếm.

Một khi đã được xác nhận, phân tích được sử dụng với các HMO khác nhau về khả năng phong bế khả năng lây nhiễm virus H1N1. Cụ thể là, HMO được bổ sung, với nồng độ bằng 0,01 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml, và 10 mg/ml, vào huyền phù của virus lây nhiễm, được ủ ở nhiệt độ 37°C trong một giờ, và sau đó được bổ sung vào tế bào đơn lớp MDCK. Hỗn hợp này được phép tiếp xúc với lớp tế bào trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, lớp tế bào được rửa sạch, và tế bào còn được ủ trong khoảng từ 18 đến 24 giờ trước khi cố định và xử lý về nhuộm hóa mô miễn dịch. Kết quả được thể hiện trên FIG.1.

Như được thể hiện trên Fig.1, mỗi 3'FL, 3'SL, và SA làm giảm khả năng lây nhiễm virus đi hơn 90% như được sử dụng với nồng độ bằng 10 mg/ml. 2'FL và 6'SL làm giảm khả năng lây nhiễm đi khoảng 60% với nồng độ 10 mg/ml.

Ví dụ 38

Trong ví dụ này, chế phẩm dinh dưỡng chứa các HMO khác nhau được đánh giá về tác dụng của chúng lên việc giảm áp lực oxy hóa ở lợn đẻ non.

Lợn đẻ non thu được bằng cách mổ đẻ (caesarian section: CS) ở thời điểm 92% thai kỳ. Lợn con nhận được tổng dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa (total parenteral nutrition: TPN) trong 48 giờ. Sau 48 giờ, TPN bị cắt đi và lợn con được chia ngẫu nhiên vào ba nhóm: nhóm ăn sữa công thức (n=7) được ăn Enfamil® Lacto-Free, có thể mua được trên thị trường từ Mead Johnson, Evansville, IN; nhóm điều trị (n=9) được ăn Enfamil® Lacto-Free cùng với việc bổ sung tổ hợp của 400 mg/l 6'SL, 1500 mg/l 2'FL, và 200 mg/l LNT; và nhóm ăn sữa non (n=5) được ăn sữa non của bò. Lợn con được ăn khẩu phần tương ứng của nó qua đường ruột với tỷ lệ 120 ml sữa công thức trên một kg khối lượng cơ thể trong 48 giờ tiếp theo. Sau đó, lợn con bị giết

sau 48 giờ nuôi dưỡng qua đường ruột (enteral nutrition: EN), hoặc sớm hơn nếu lợn con xuất hiện dấu hiệu viêm ruột hoại tử. Máu được thu gom qua ống thông động mạch rốn, và huyết tương được tách khỏi máu và được bảo quản ở -70°C cho đến khi được phân tích.

Nồng độ glutathion (GSH) được đo trong huyết tương được lấy từ lợn con ngay trước thời điểm cho ăn (thời điểm 0), và ở 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, và 48 giờ sau khi cho ăn bằng cách sử dụng phân tích có thể mua được trên thị trường (NWLSS Glutathion Assay #NWK-GSH01, Northwest Life Science Specialties, Vancouver, WA). Kết quả được thể hiện trên Fig.2.

Như được thể hiện trên Fig.2, nồng độ GSH trong huyết tương của nhóm đối chứng sụt giảm từ thời điểm 0 đến 6 giờ sau khi cho ăn. GSH còn lại thấp hơn ở nhóm đối chứng 24 giờ sau khi EN. Ngược lại, lợn con được ăn chế phẩm với tổ hợp các HMO có mẫu mức huyết tương GSH so sánh được với lợn con ăn sữa non.

Ví dụ 39

Trong ví dụ này, khả năng của 3'SL, 6'SL, và LNnT làm giảm chứng viêm do virus *in vitro* được chứng minh.

Cụ thể là, 3'SL hoặc 6'SL được bổ sung, với nồng độ bằng 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, hoặc 0,5 mg/ml vào tế bào đơn nhân của máu ngoại vi tươi và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 để xử lý sơ bộ tế bào trong khoảng 24 giờ. LNnT được bổ sung, với nồng độ bằng 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, hoặc 1 mg/ml tế bào đơn nhân của máu ngoại vi tươi và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 để xử lý sơ bộ tế bào trong khoảng 24 giờ. Lactoza được đưa vào làm mẫu đối chứng hydrat cacbon. Mẫu đối chứng nồng độ đơn vị endotoxin phù hợp được đưa vào để giúp phân biệt tác dụng của thành phần so với mức thấp vốn có của endotoxin. Sau đó, một số biến thể được ủ với RSV với bội số lây nhiễm (multiplicity of infection: MOI) bằng 0,1 trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 . Các biến thể đối chứng không bị lây nhiễm được ủ với môi trường trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 . Sau khoảng một giờ, môi trường mới riêng rẽ, hoặc môi trường mới chứa nồng độ thích hợp của 3'SL, 6'SL, LNnT, lactoza, hoặc endotoxin được bổ sung vào ống thích hợp và tế bào được ủ trong 48 giờ nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 . Dịch nổi được thu gom ở thời điểm 24 và 48 giờ sau khi nhiễm.

Xytokin được đo trong dịch nổi cho mỗi biến thể ở thời điểm 24 và 48 giờ để đánh giá tác dụng của HMO lên phản ứng miễn dịch sớm đối với RSV. Xytokin được đo bằng cách sử dụng bộ dụng cụ đo xytokin trên người Bio-Plex theo khách hàng của Bio-Rad. Kết quả của protein cảm ứng interferon 10 (IP-10, cũng được biết là CXCL 10) được thể hiện trên Fig.3 và Fig.4 cho 3'SL và 6'SL, và trên Fig.5 và Fig.6 cho LNnT. IP-10 là chemokin CXC để thu hút, tiếp xúc và hoạt hóa thụ thể CXCR3 trên tế bào tự vệ tự nhiên và tế bào nhớ T. IP-10 được biểu hiện bởi bạch cầu đơn nhân và nhiều tế bào khác, và được gây ra bởi interferon. Mỗi tương quan có lợi tồn tại giữa độ khắc nghiệt của bệnh lâm sàng do RSV ở trẻ em (như được đo bởi: thời gian nằm viện, sốt, và số ngày O₂ bổ sung được yêu cầu) và huyết thanh IP-10. Vì vậy, sự giảm IP-10 là tín hiệu về sự giảm độ khắc nghiệt của bệnh do RSV gây ra.

Kết quả IP-10 của 3'SL và 6'SL được chi tiết hóa trên Fig.3 và Fig.4 và cho thấy một số biến đổi về phản ứng của thể cho, nhưng bất ngờ là, 6'SL chắc chắn điều chỉnh giảm IP-10 ở các biến thể bị lây nhiễm virus ở cả hai thể cho. Lưu ý là 6'SL có thể giảm IP-10 đến mức được tìm thấy ở các mẫu đối chứng không bị lây nhiễm. 3'SL không có hiệu quả ở thể cho B, nhưng điều chỉnh giảm IP-10 do RSV ở thể cho E. Các số liệu này cho thấy cả 3'SL lẫn 6'SL giảm IP-10 do RSV, nhưng 6'SL có hiệu quả hơn trong việc điều chỉnh giảm IP-10. Các kết quả này cũng gợi ý rằng mức thấp hơn 0,1 mg/ml 6'SL cũng như mức lớn hơn 0,5 mg/ml có thể có hiệu quả trong việc làm giảm IP-10 ở một số cá thể.

Kết quả IP-10 của LNnT được chi tiết hóa trên Fig.5 và Fig.6 và cho thấy một số khả năng thay đổi về phản ứng của thể cho, nhưng bất ngờ là, LNnT chắc chắn điều chỉnh giảm IP-10 ở các biến thể bị lây nhiễm virus ở cả hai thể cho. Lưu ý là, LNnT có khả năng giảm IP-10 đến mức được tìm thấy ở các mẫu đối chứng không bị lây nhiễm. Kết quả này cũng gợi ý rằng mức giữa 0,2 và 1 mg LNnT/ml cũng như lớn hơn 1 mg/ml có thể có hiệu quả giảm IP-10 ở một số cá thể. Sự đưa vào của mẫu đối chứng nồng độ đơn vị endotoxin phù hợp chắc chắn chỉ báo sự giảm IP-10 không phải do sự có mức endotoxin rất thấp trong LNnT.

Trên Fig.7 và Fig.8, kết quả xytokin cũng bất ngờ cho thấy 6'SL tăng nồng độ interleukin 10 (IL-10) theo cách phụ thuộc vào liều lượng với sự có hoặc không có RSV. Kết quả IL-10 của LNnT được thể hiện trên Fig.9 và Fig.10. Bất ngờ là, LNnT tăng nồng độ IL-10 theo cách phụ thuộc vào liều lượng với sự có hoặc không có RSV.

IL-10 được tạo ra bởi tế bào CD8⁺ T được hoạt hóa, bởi tế bào CD4⁺ T sau khi cả sự hoạt hóa kháng nguyên đặc hiệu lẫn đa dòng hoạt hóa, và bởi bạch cầu đơn nhân tiếp sau sự hoạt hóa của tế bào bởi lipopolysaccharit của vi khuẩn. Sự đưa vào của mẫu đối chứng nồng độ đơn vị endotoxin phù hợp chắc chắn phân biệt sự tăng IL-10 không phải là do sự có mức endotoxin rất thấp trong 6'SL hoặc LNNt.

Bất ngờ là, đã phát hiện là việc xử lý sơ bộ trong 24 giờ bằng 6'SL, 3'SL, hoặc LNNt có hiệu quả giảm chứng viêm do RSV. Hơn nữa, 6'SL và LNNt được chỉ ra là có hiệu quả hơn so với 3'SL trong việc giảm chứng viêm do virus như được xác định nhờ sự giảm IP-10. Hơn nữa, đã cho thấy 6'SL dễ điều biến miễn dịch khi không có virus, do sự đưa vào của 6'SL gây ra và/hoặc cải biến sự tạo ra cytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân như IL-10, MIP-1 β , Interferon- γ , IL-8, IL-1 α , IL-1 β , và IL-1ra. Bất ngờ là, 3'SL cũng dễ điều biến miễn dịch với sự có hoặc không có virus, do sự đưa vào của 3'SL gây ra và/hoặc cải biến sự tạo ra cytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân như MIP-1 β , Interferon- γ , IL-8, và IL-1ra. Bất ngờ là, LNNt cũng điều biến miễn dịch với sự có hoặc không có virus, do sự đưa vào của LNNt gây ra và/hoặc cải biến sự tạo ra cytokin có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân như IL-10, MIP-1 β , Interferon- γ , IL-8, IL-1 α , IL-1 β , và IL-1ra.

Ví dụ 40

Trong ví dụ này, khả năng của hỗn hợp của 2'FL và lycopene làm giảm sự sao chép virus *in vitro* được chứng minh.

Cụ thể là, vào ngày thứ nhất, lớp đơn Calu3 được gieo với đủ số lượng để đạt được sự hợp lưu 95-100% trên đĩa 24 lỗ ở ngày thứ 0. Vào ngày thứ 0, 2'FL với nồng độ bằng 0,5 μ g/ml, 1 μ g/ml, hoặc 5 μ g/ml riêng rẽ hoặc kết hợp với lycopene với nồng độ bằng 0,5 μ g/ml, 1 μ g/ml, hoặc 5 μ g/ml hoặc tetrahydrofuran (THF) với nồng độ bằng 0,5 μ g/ml, 1 μ g/ml, hoặc 5 μ g/ml được bổ sung và được ủ trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. THF là dung môi được sử dụng để hòa tan lycopene, và vì vậy, là đối chứng dùng để phân biệt tác dụng của dung môi. Vào ngày thứ nhất, dịch nổi của tế bào được lấy ra và lớp đơn được ủ với môi trường riêng rẽ hoặc môi trường cộng với virus hợp bào hô hấp (RSV) trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂ với bội số lây nhiễm (MOI) bằng 1. Sau khoảng 1 giờ, môi trường mới riêng rẽ hoặc chứa nồng độ thích hợp của 2'FL và lycopene hoặc 2'FL và THF được bổ sung

vào các lỗ thích hợp, và tế bào được ủ trong 48 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Vào ngày thứ 3, dịch nổi và dịch thủy phân của tế bào được thu gom riêng rẽ, được chia thành các phần bằng nhau và được bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ -70°C để dùng cho phân tích sau này. Dịch thủy phân của tế bào được phân tích bằng TaqMan qRT-PCR để đánh giá sự sao chép virus qua việc xác định số bản sao của RSV NS1.

Như được thể hiện trên Fig.11, hỗn hợp của 2'FL và lycopene với sự kết hợp nhất định (1µg và 10µg 2'FL + 0,5µg lycopene; và 0,1µg và 1µg 2'FL + 1µg lycopene) thể hiện hiệu quả đồng vận dẫn đến sự ức chế mạnh tải lượng virus như được xác định bởi các bản sao của RSV NS1, Hơn nữa, như có thể thấy trên Fig.11, 2'FL riêng rẽ đã thể hiện nồng độ vừa phải phụ thuộc vào sự giảm RSV NS1, Bất ngờ là, hỗn hợp của 2'FL và lycopene với nồng độ chọn lọc có thể ức chế đáng kể sự sao chép của RSV in vitro.

Ví dụ 41

Trong ví dụ này, khả năng của của hỗn hợp của 2'FL và lycopene làm giảm IP-10, chất đánh dấu của chứng viêm virus in vitro được chứng minh.

Cụ thể là, 2'FL với nồng độ bằng 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, hoặc 1 mg/ml kết hợp với lycopene với nồng độ bằng 0,5µg/ml, 1,0µg/ml, hoặc 5,0µg/ml hoặc THF với nồng độ bằng 0,5µg/ml, 1,0µg/ml, hoặc 5,0µg/ml được bổ sung vào tế bào đơn nhân của máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) tươi của người và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂ để xử lý sơ bộ tế bào trong khoảng 24 giờ. THF là dung môi được sử dụng để hòa tan lycopene, và vì vậy, là đối chứng dùng để phân biệt tác dụng của dung môi. Sau khoảng 24 giờ, sau đó một số biến thể được ủ với RSV với bội số lây nhiễm (MOI) bằng 1 trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Biến thể đối chứng không bị lây nhiễm được ủ với môi trường trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Sau khoảng 1 giờ, môi trường mới riêng rẽ hoặc chứa nồng độ thích hợp của 2'FL và lycopene hoặc 2'FL và THF được bổ sung vào biến thể thích hợp, và PBMC được ủ trong 48 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Dịch nổi được thu gom ở thời điểm 48 giờ sau lây nhiễm. Xytokin được đo trong dịch nổi đối với mỗi biến thể ở thời điểm 48 giờ bằng cách sử dụng bộ xytokin dùng cho người Luminex để đánh giá tác dụng của HMO lên phản ứng miễn dịch sớm đối với RSV.

Protein cảm ứng interferon 10 (IP-10, cũng được biết là CXCL10) là chemokin CXC để thu hút, tiếp xúc và hoạt hóa thụ thể CXCR3 trên tế bào diệt tự nhiên và tế bào nhớ T. IP-10 được biểu hiện bởi bạch cầu đơn nhân và nhiều tế bào khác, và được gây ra bởi interferon. Mối tương quan có lợi tồn tại giữa độ khắc nghiệt của bệnh lâm sàng do RSV ở trẻ em (như được đo bởi: thời gian nằm viện, sốt, và số ngày O₂ bổ sung được yêu cầu) và huyết thanh IP-10. Vì vậy, sự giảm IP-10 có thể là tín hiệu về sự giảm độ khắc nghiệt của bệnh do RSV gây ra.

Bất ngờ là, như được thể hiện trên Fig.12, hỗn hợp của 2'FL và lycopene dẫn đến nồng độ theo bậc phụ thuộc vào sự điều chỉnh giảm của IP-10. Mặc dù hiệu quả là rõ ràng với 2'FL với nồng độ lycopene thấp hơn, sự giảm mạnh nhất của IP-10 được thấy đối với 2'FL với nồng độ bằng 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, hoặc 1 mg/ml kết hợp với nồng độ lycopene cao nhất được thử nghiệm bằng 5,0µg/ml. Vì vậy, có thể kết luận là hỗn hợp của 2'FL và lycopene có thể giảm độ khắc nghiệt của bệnh do RSV gây ra, đặc biệt là với nồng độ lycopene bằng 5,0µg/ml.

Ví dụ 42

Trong ví dụ này, khả năng của hỗn hợp của 2'FL, 3'SL, và lycopene làm giảm IP-10, chất đánh dấu của chứng viêm virus, *in vitro* được chứng minh.

Cụ thể là, 2'FL (với nồng độ bằng 0,1 mg/ml), 3'SL (với nồng độ bằng 0,1 mg/ml), và lycopene (với nồng độ bằng 0,5µg/ml, 1,0µg/ml, hoặc 5µg/ml) hoặc tetrahydrofuran (THF) (với nồng độ bằng 0,5µg/ml, 1,0µg/ml, hoặc 5µg/ml) riêng rẽ hoặc kết hợp (như được thể hiện trên FIG. 13) được bổ sung vào tế bào đơn nhân của máu ngoại vi (PBMC) tươi của người và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂ để xử lý sơ bộ tế bào trong khoảng 24 giờ. THF là dung môi được sử dụng để hòa tan lycopene, và vì vậy, đối chứng nồng độ THF dùng để phân biệt tác dụng của dung môi. Sau khoảng 24 giờ, sau đó một số biến thể được ủ với RSV với bội số lây nhiễm (MOI) bằng 1 trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Biến thể đối chứng không bị lây nhiễm được ủ với môi trường trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Sau khoảng 1 giờ, môi trường mới riêng rẽ hoặc chứa nồng độ thích hợp của 2'FL, 3'SL, và lycopene; 2'FL; 3'SL; 2'FL và 3'SL; lycopene; hoặc THF được bổ sung vào biến thể thích hợp, và PBMC được ủ trong 48 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO₂. Dịch nổi được thu gom ở thời điểm 48 giờ sau lây nhiễm. Xytokin khi được đo trong

dịch nổi đối với mỗi biến thể ở thời điểm 48 giờ bằng cách sử dụng bộ xytokin dùng cho người Luminex để đánh giá tác dụng của HMO lên phản ứng miễn dịch sớm đối với RSV.

Protein cảm ứng interferon 10 (IP-10, cũng được biết là CXCL10) là chemokin CXC để thu hút, tiếp xúc và hoạt hóa thụ thể CXCR3 trên tế bào bảo vệ tự nhiên và tế bào nhớ T. IP-10 được biểu hiện bởi bạch cầu đơn nhân và nhiều tế bào khác, và được gây ra bởi interferon. Mối tương quan có lợi tồn tại giữa độ khắc nghiệt của bệnh lâm sàng do RSV ở trẻ em (như được đo bởi: thời gian nằm viện, sốt, và số ngày O₂ bổ sung được yêu cầu) và huyết thanh IP-10. Vì vậy, sự giảm IP-10 có thể là tín hiệu về sự giảm độ khắc nghiệt của bệnh do RSV gây ra.

Bất ngờ là, hỗn hợp của 2'FL, 3'SL, và lycopene dẫn đến sự điều chỉnh giảm của IP-10 mà nó tăng với liều lượng lycopene tăng (xem Fig.13). Sự giảm đồng vận (giảm 86%) của IP-10 đối với 2'FL, 3'SL, và lycopene được thấy với nồng độ lycopene cao nhất (5,0µg/ml) được thử nghiệm. Vì vậy, có thể kết luận là hỗn hợp của 2'FL, 3'SL, và lycopene có thể có hiệu quả đồng vận trong việc giảm độ khắc nghiệt của do RSV gây ra.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em chứa oligosacarit trong sữa mẹ và axit béo đa chưa no mạch dài nằm trong khoảng từ 0,025 mg/ml đến 0,130 mg/ml.
2. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 1, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ được chọn từ nhóm gồm 6'-sialyllactoza, 2'-fucosyllactoza, và tổ hợp của chúng và axit béo đa chưa no mạch dài được chọn từ nhóm gồm axit linoleic, axit linolenic, axit arachidonic, axit docosahexaenoic, axit eicosapentaenoic, axit docosapentaenoic, và tổ hợp của chúng.
3. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 2, trong đó axit béo đa chưa no mạch dài là axit docosahexaenoic.
4. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 2, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ là 6'-sialyllactoza.
5. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 4, trong đó 6'-sialyllactoza có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 20 mg/mL.
6. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 5, trong đó 6'-sialyllactoza có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến nhỏ hơn 0,25 mg/mL.
7. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 5, trong đó 6'-sialyllactoza có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ lớn hơn 0,4 mg/mL đến 20 mg/mL.
8. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 2, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ là 2'-fucosyllactoza.
9. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 8, trong đó 2'-fucosyllactoza có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 1 mg/mL.
10. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em chứa oligosacarit trong sữa mẹ và carotenoit nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 µg/mL đến khoảng 10 µg/mL.
11. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 10, trong đó carotenoit có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 µg/mL đến khoảng 5 µg/mL.
12. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 10, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ được chọn từ nhóm gồm 6'-sialyllactoza, 2'-fucosyllactoza, và tổ hợp của

chúng và carotenoit được chọn từ nhóm gồm lutein, lycopene, beta-caroten, và tổ hợp của chúng

13. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 12, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ là 2'-fucosyllactose và carotenoit là lycopene.

14. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 13, trong đó 2'-fucosyllactose có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 1 mg/mL.

15. Chế phẩm chứa oligosacarit trong sữa mẹ, axit béo đa chưa no mạch dài nằm trong khoảng từ khoảng 0,025 mg/mL đến khoảng 0,130 mg/mL và carotenoit nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 µg/mL đến khoảng 10 µg/mL để sử dụng trong việc làm giảm viêm ở nhũ nhi, trẻ mới biết đi hoặc trẻ em cần để sử dụng.

16. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ được chọn từ nhóm gồm 6'-sialyllactose, 2'-fucosyllactose, và tổ hợp của chúng và axit béo đa chưa no mạch dài được chọn từ nhóm gồm axit linoleic, axit linolenic, axit arachidonic, axit docosahexaenoic, axit eicosapentaenoic, axit docosapentaenoic, và tổ hợp của chúng.

17. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó axit béo đa chưa no mạch dài là axit docosahexaenoic.

18. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ là 6'-sialyllactose.

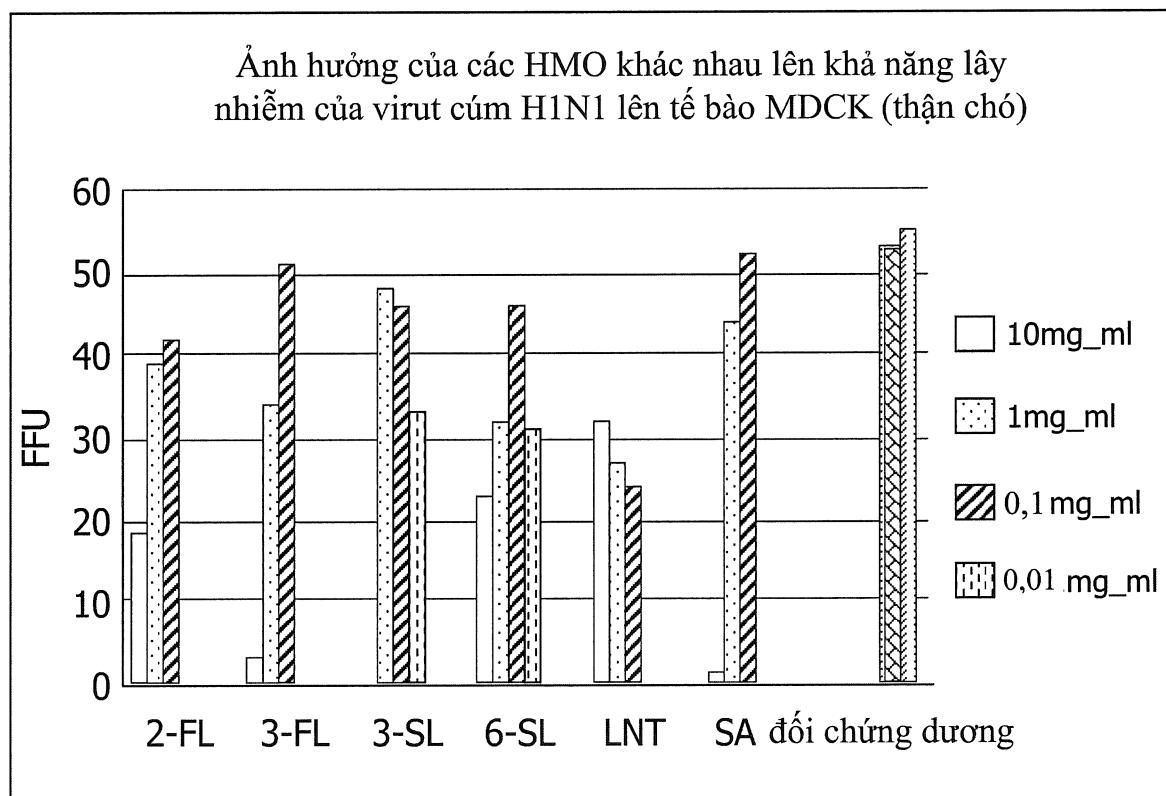
19. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó 6'-sialyllactose có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 20 mg/mL.

20. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó 6'-sialyllactose có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến nhỏ hơn 0,25 mg/mL.

21. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ được chọn từ nhóm gồm 6'-sialyllactose, 2'-fucosyllactose, và tổ hợp của chúng, và oligosacarit trong sữa mẹ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 20 mg/mL.

22. Sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em theo điểm 1, trong đó oligosacarit trong sữa mẹ được chọn từ nhóm gồm 6'-sialyllactose, 2'-fucosyllactose, và tổ hợp của chúng, oligosacarit trong sữa mẹ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/mL đến khoảng 20 mg/mL, và sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em cũng chứa carotenoit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 µg/mL đến khoảng 10 µg/mL.

FIG. 1



Đối chứng virus lây nhiễm = ~52-55 FFU

FIG. 2

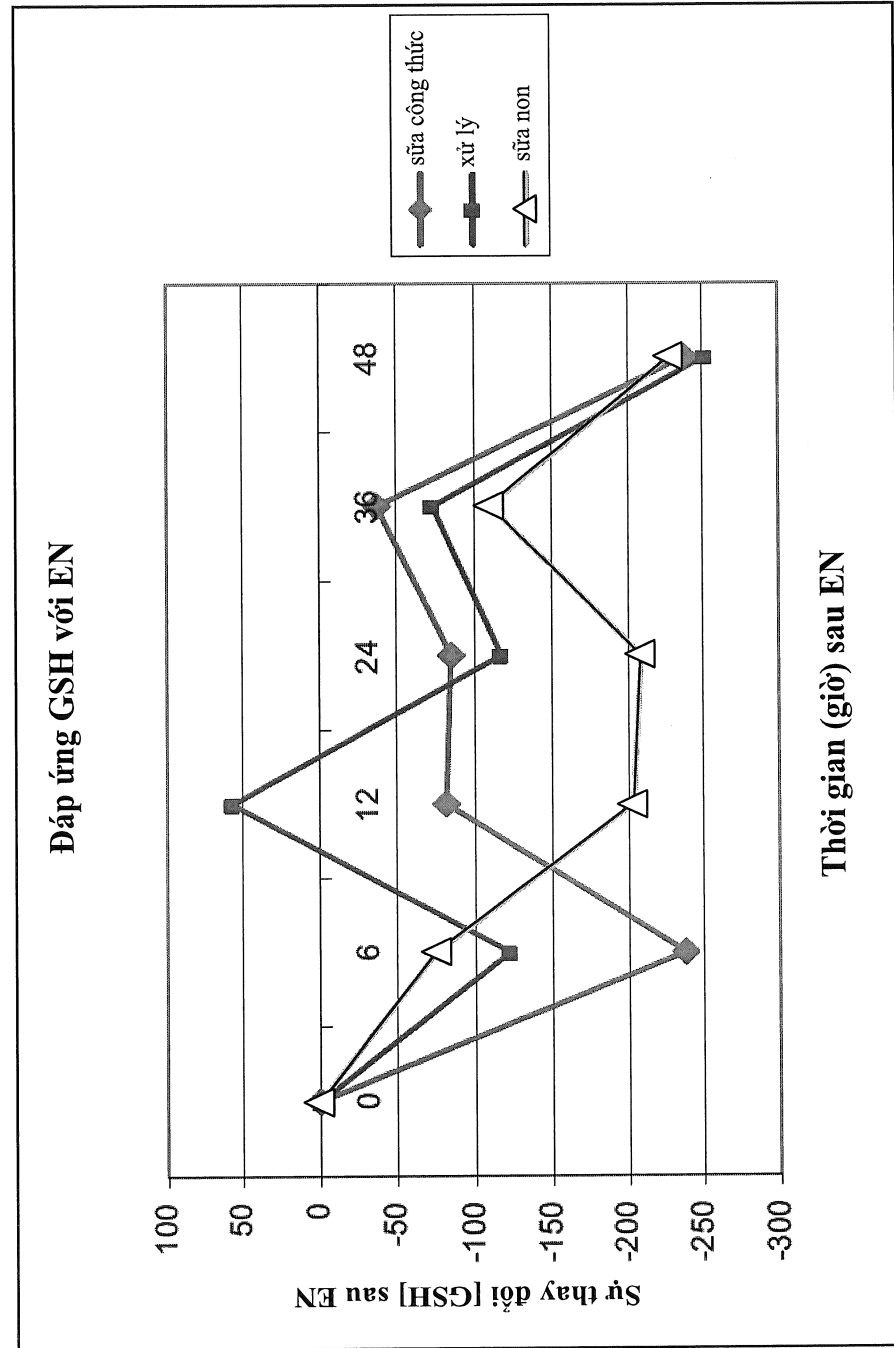


FIG. 3

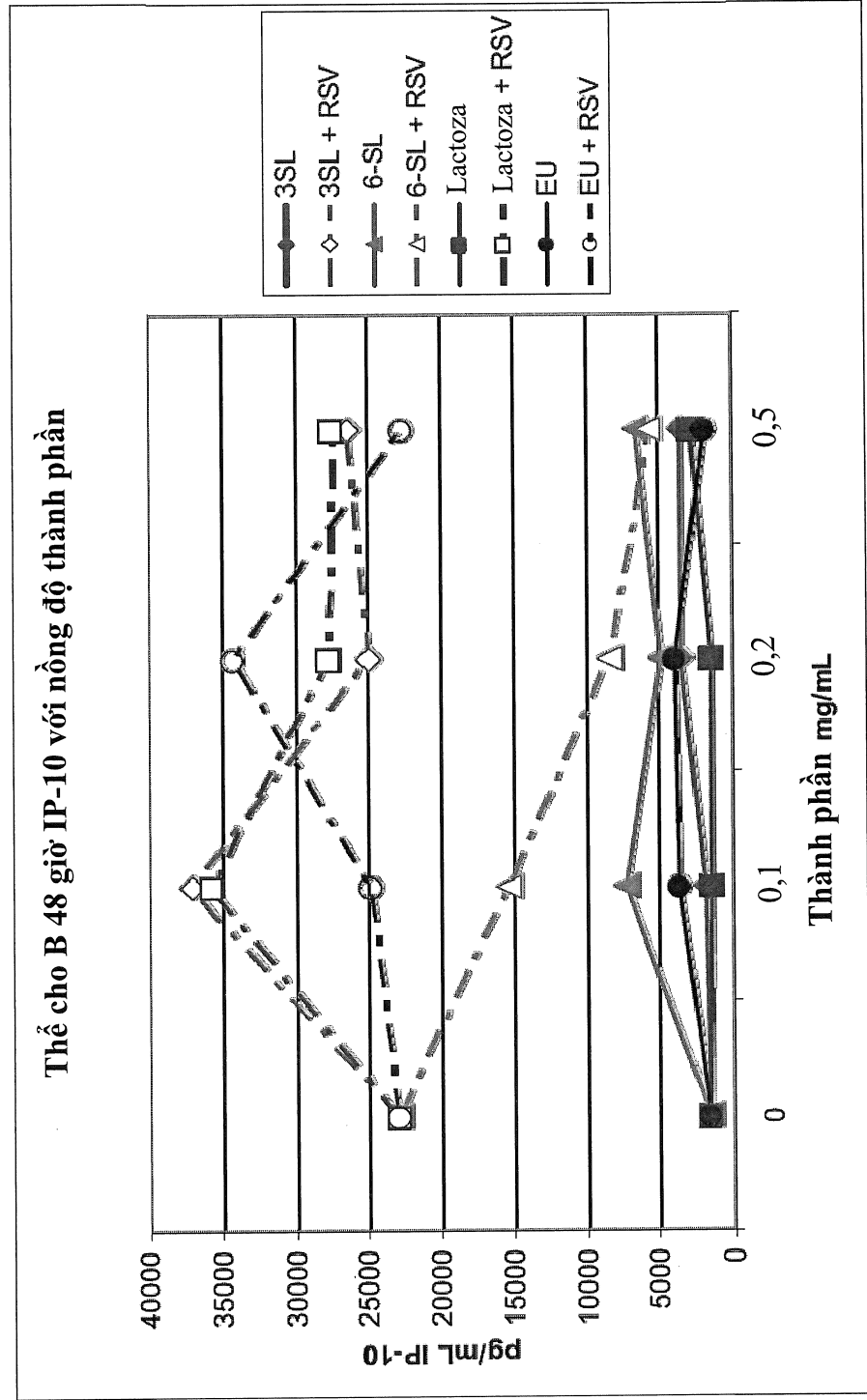


FIG. 4

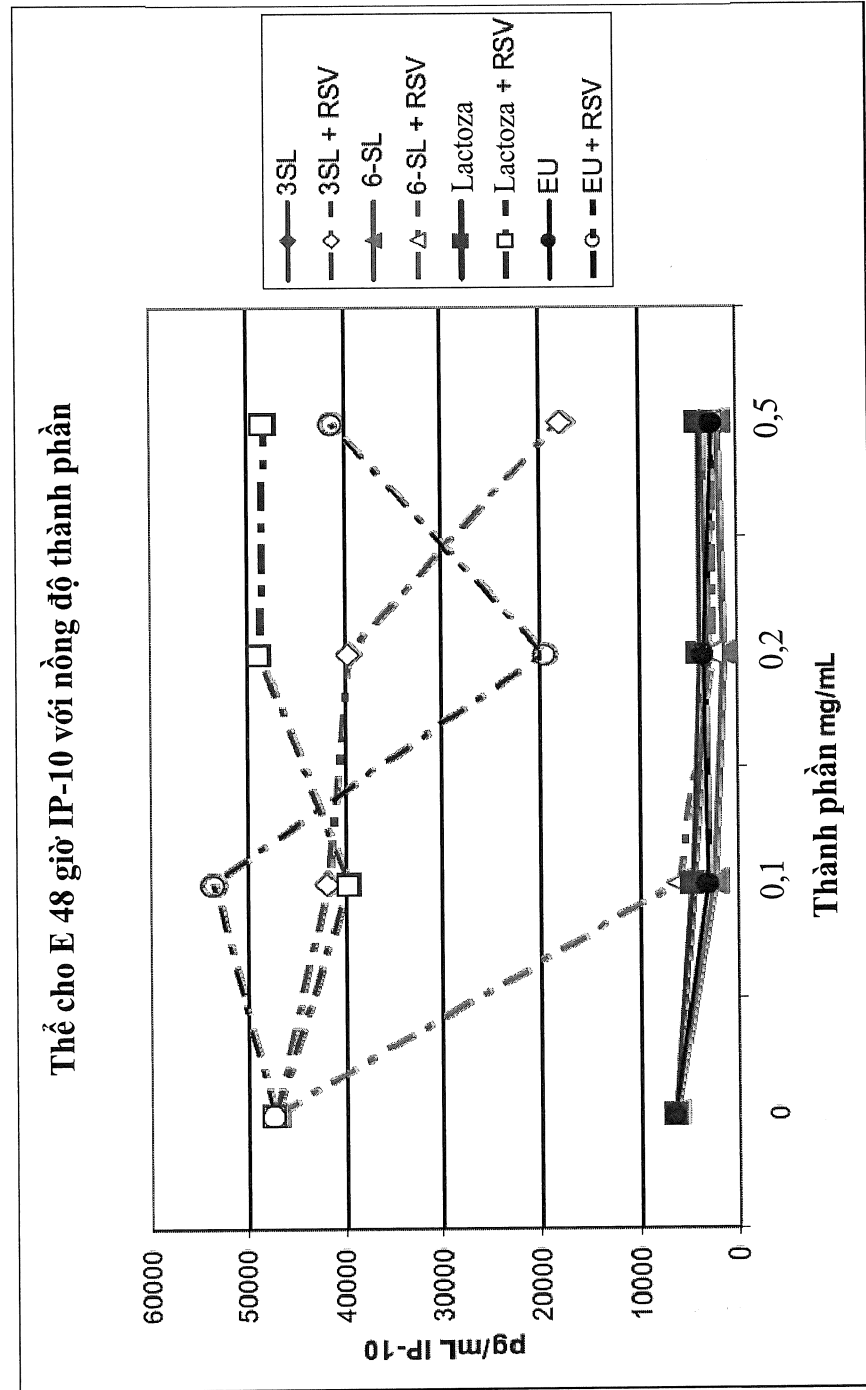


FIG. 5

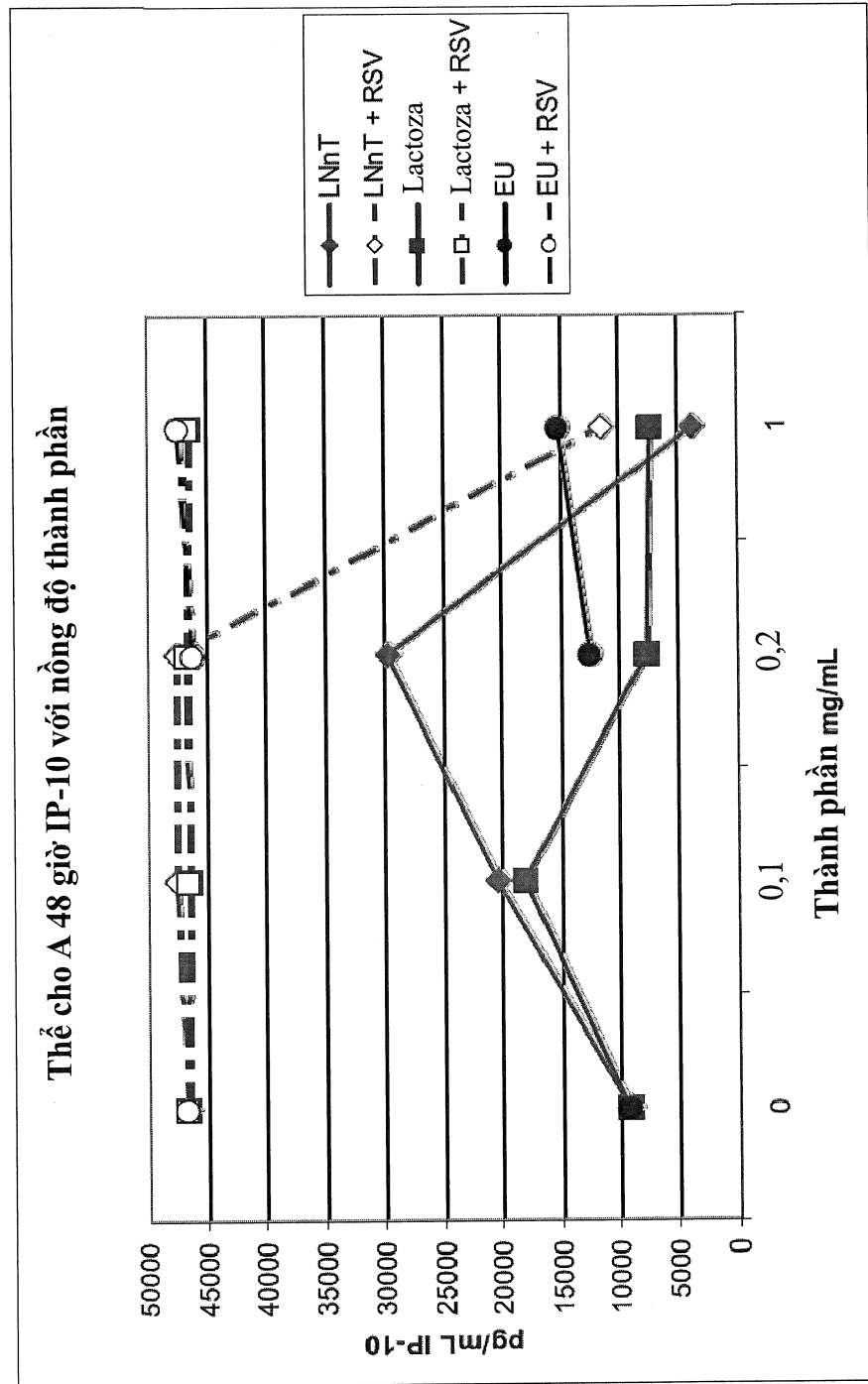


FIG. 6

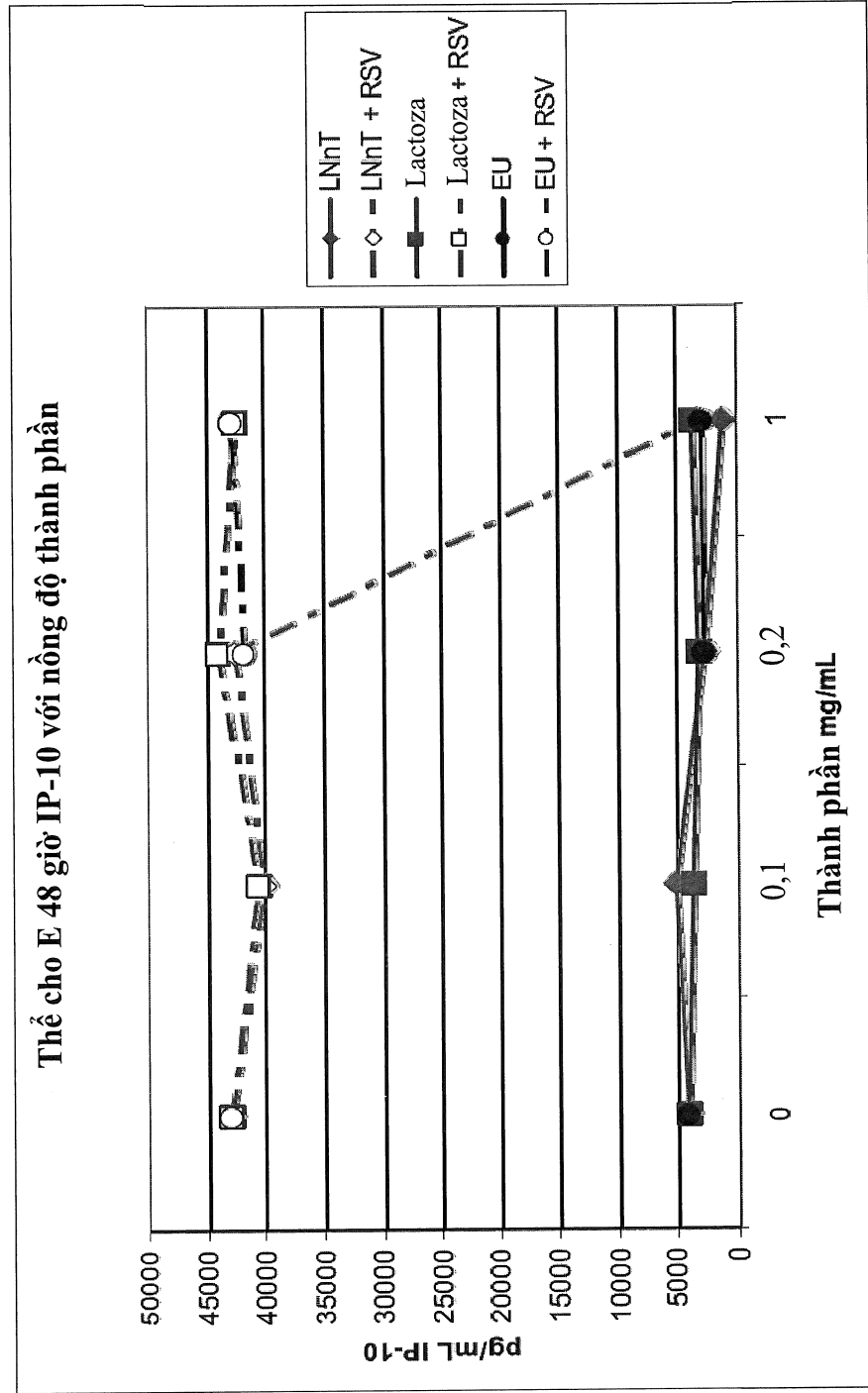


FIG. 7

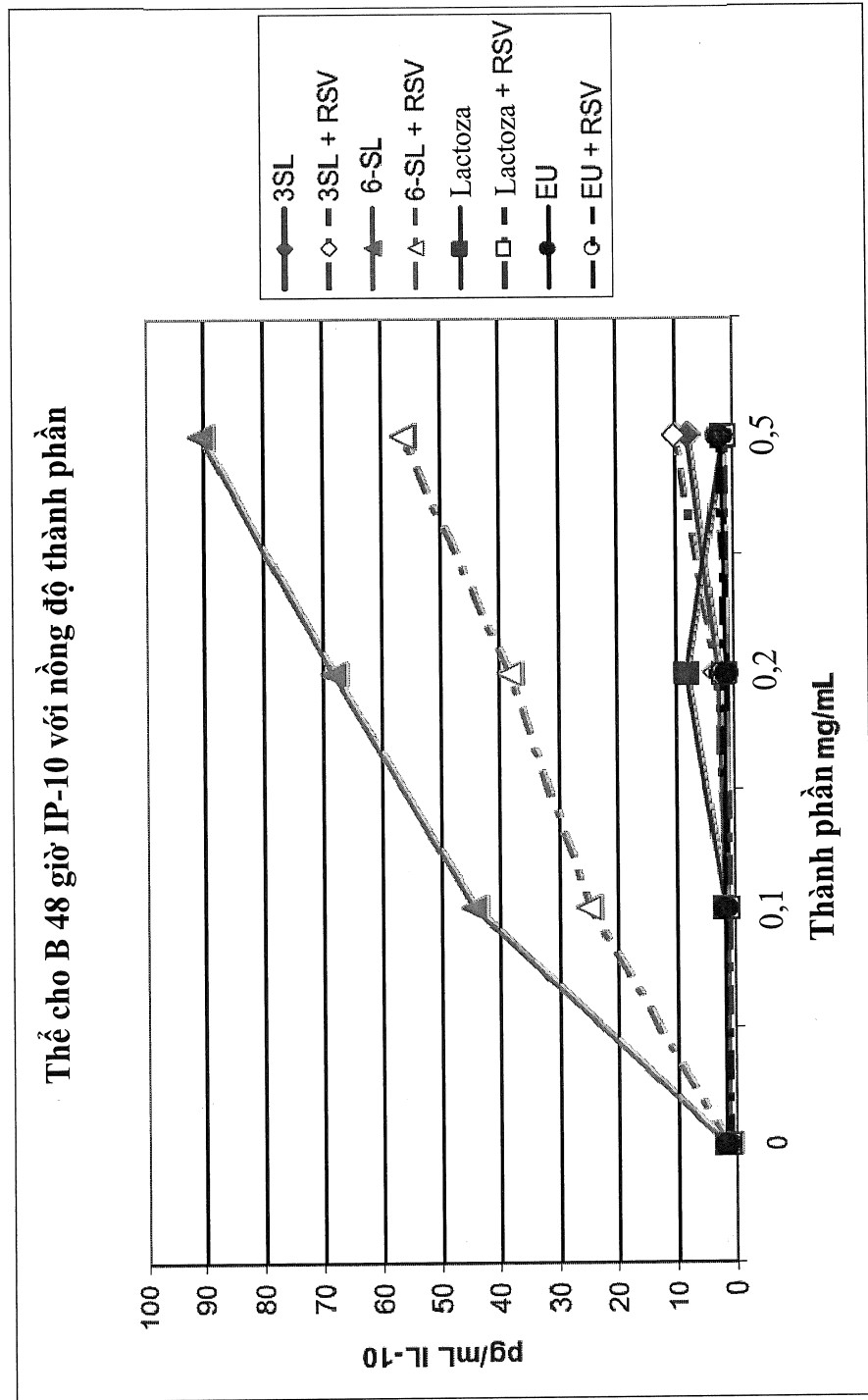


FIG. 8

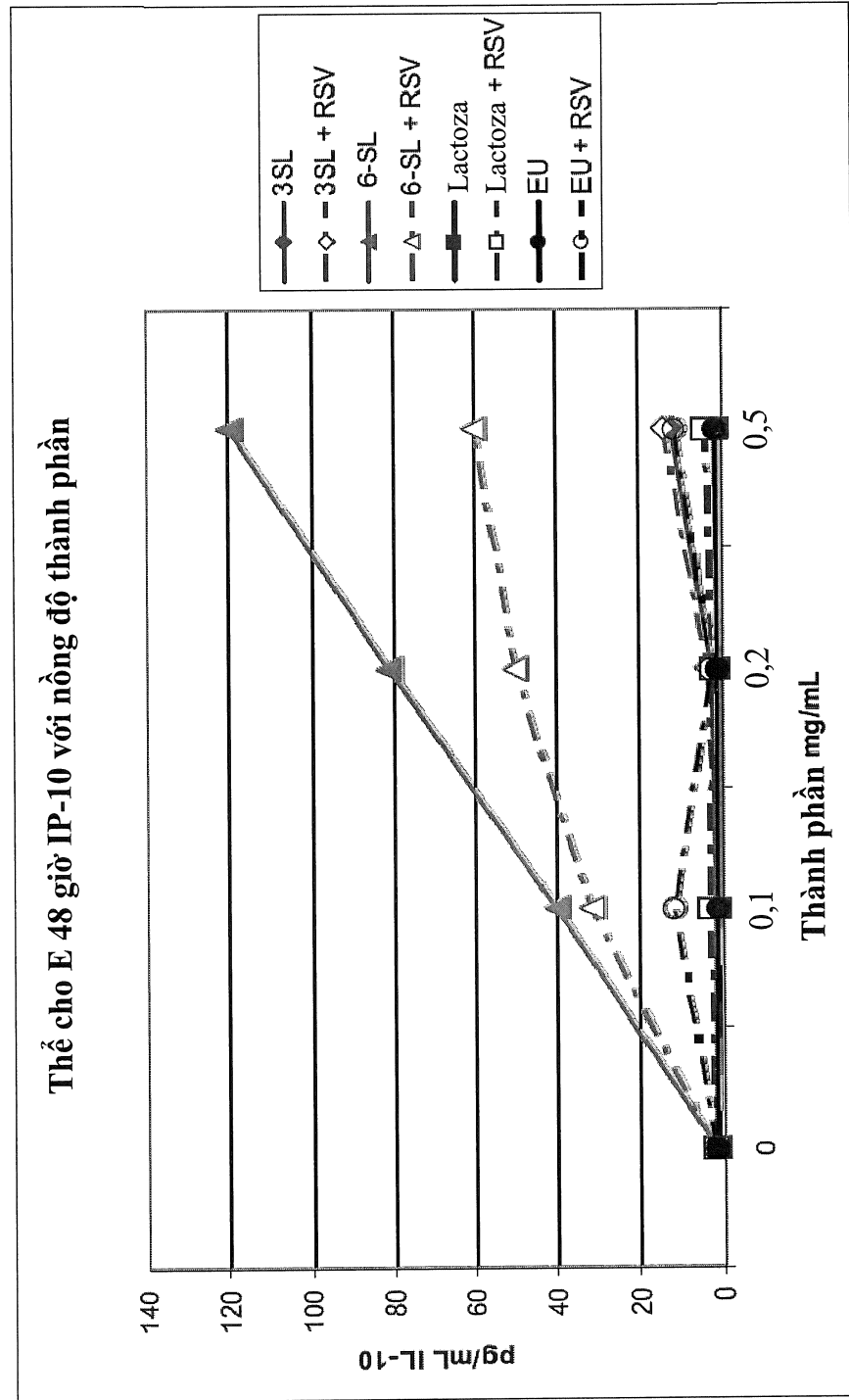


FIG. 9

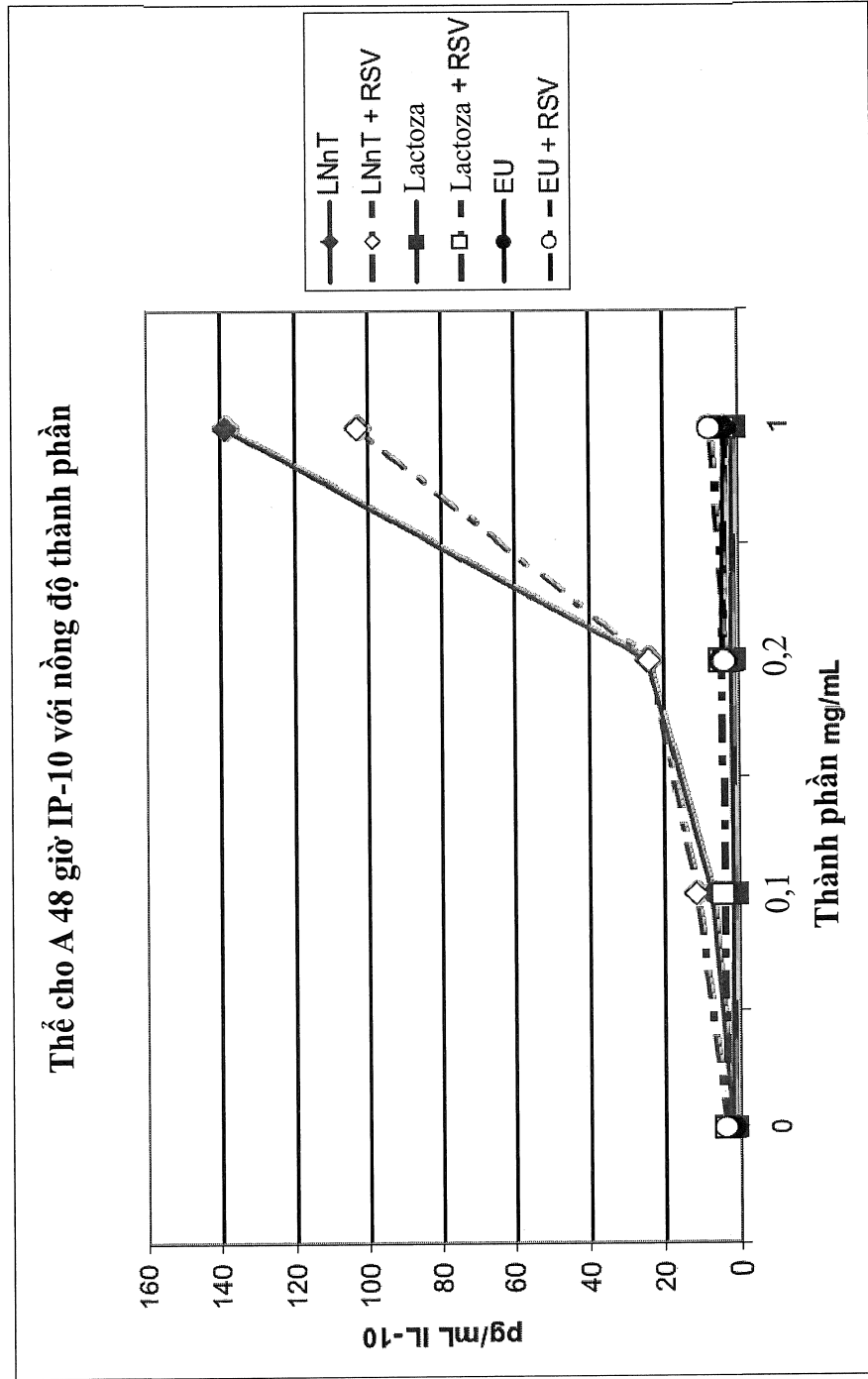


FIG. 10

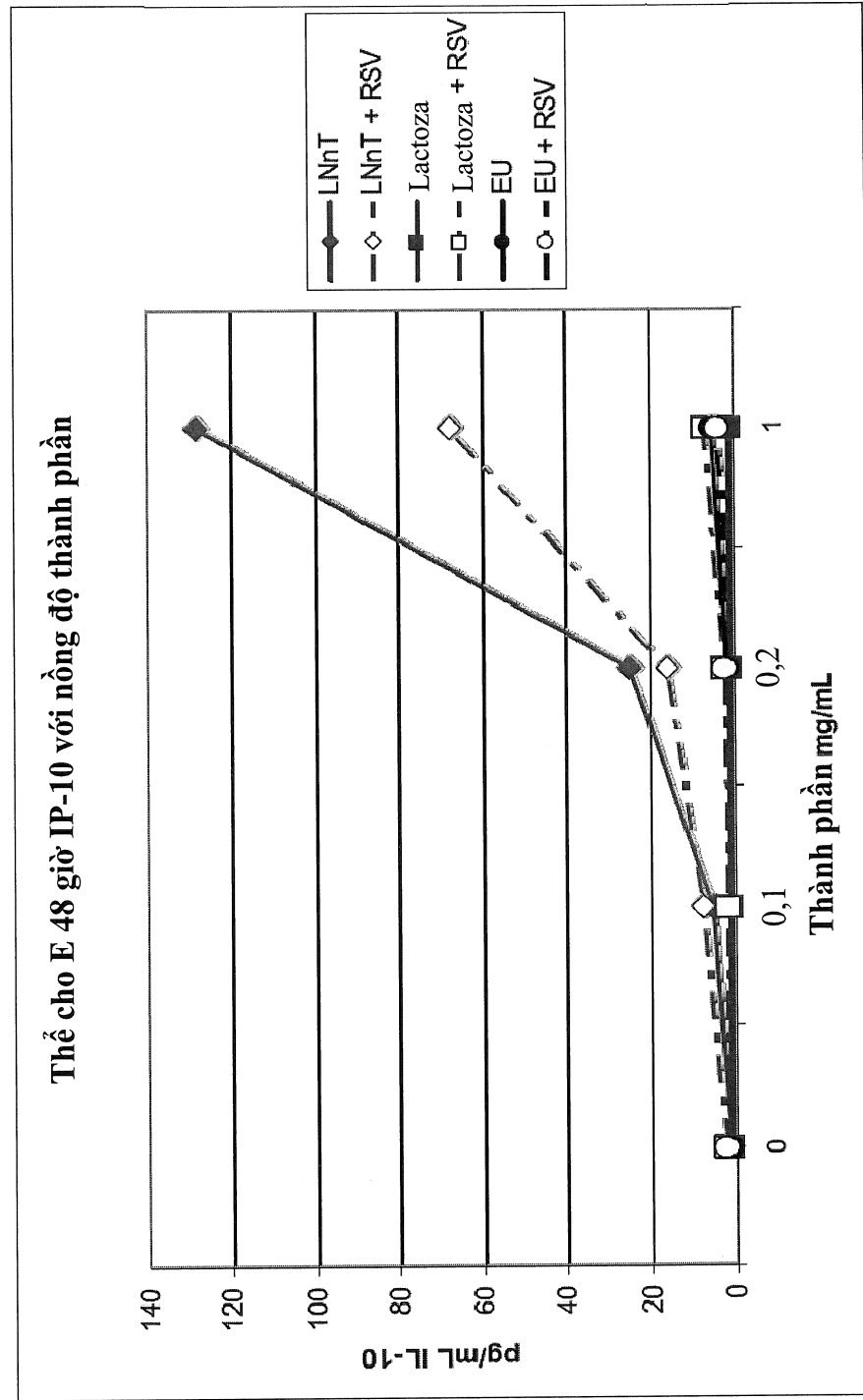


FIG. 11

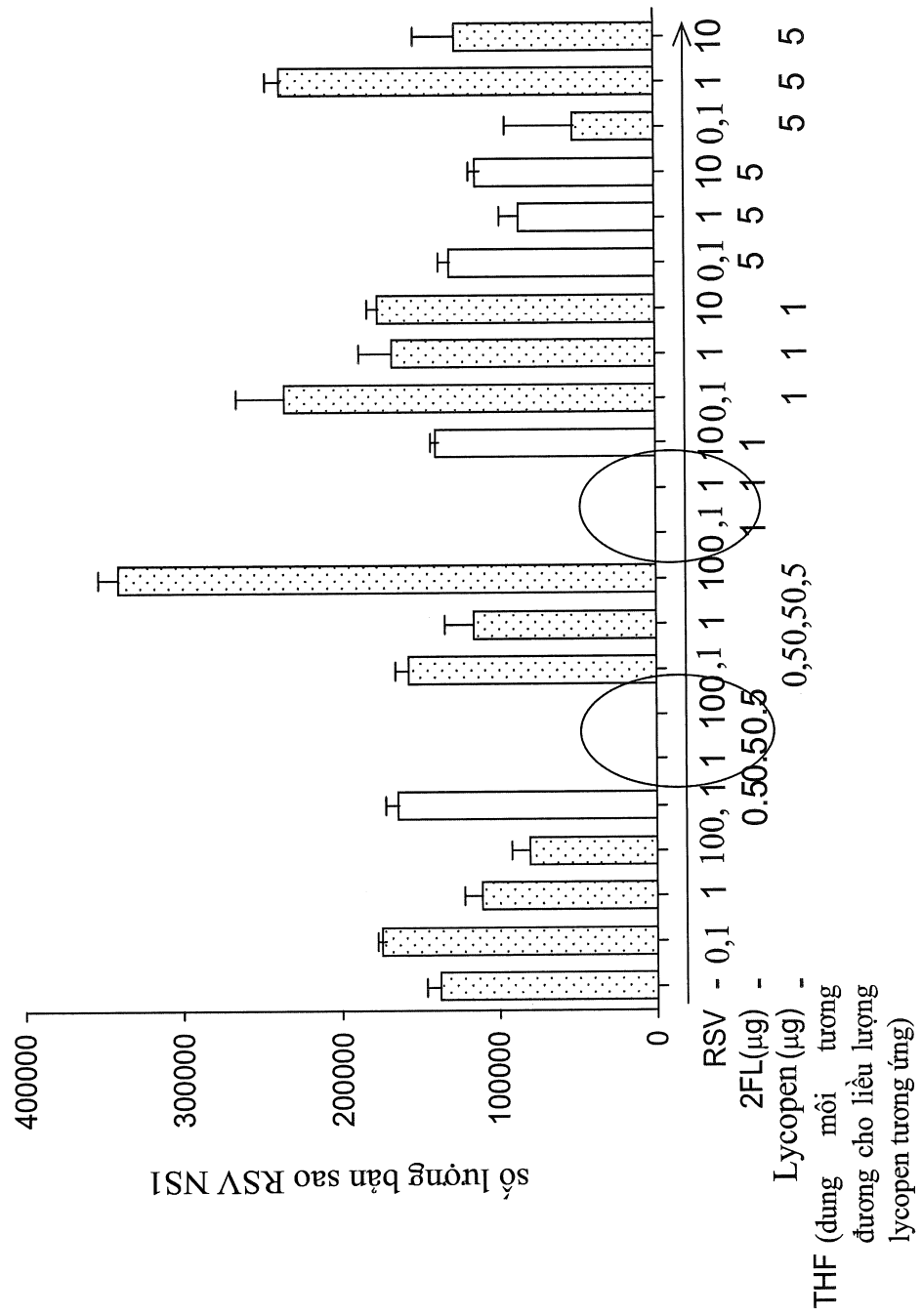


FIG. 12

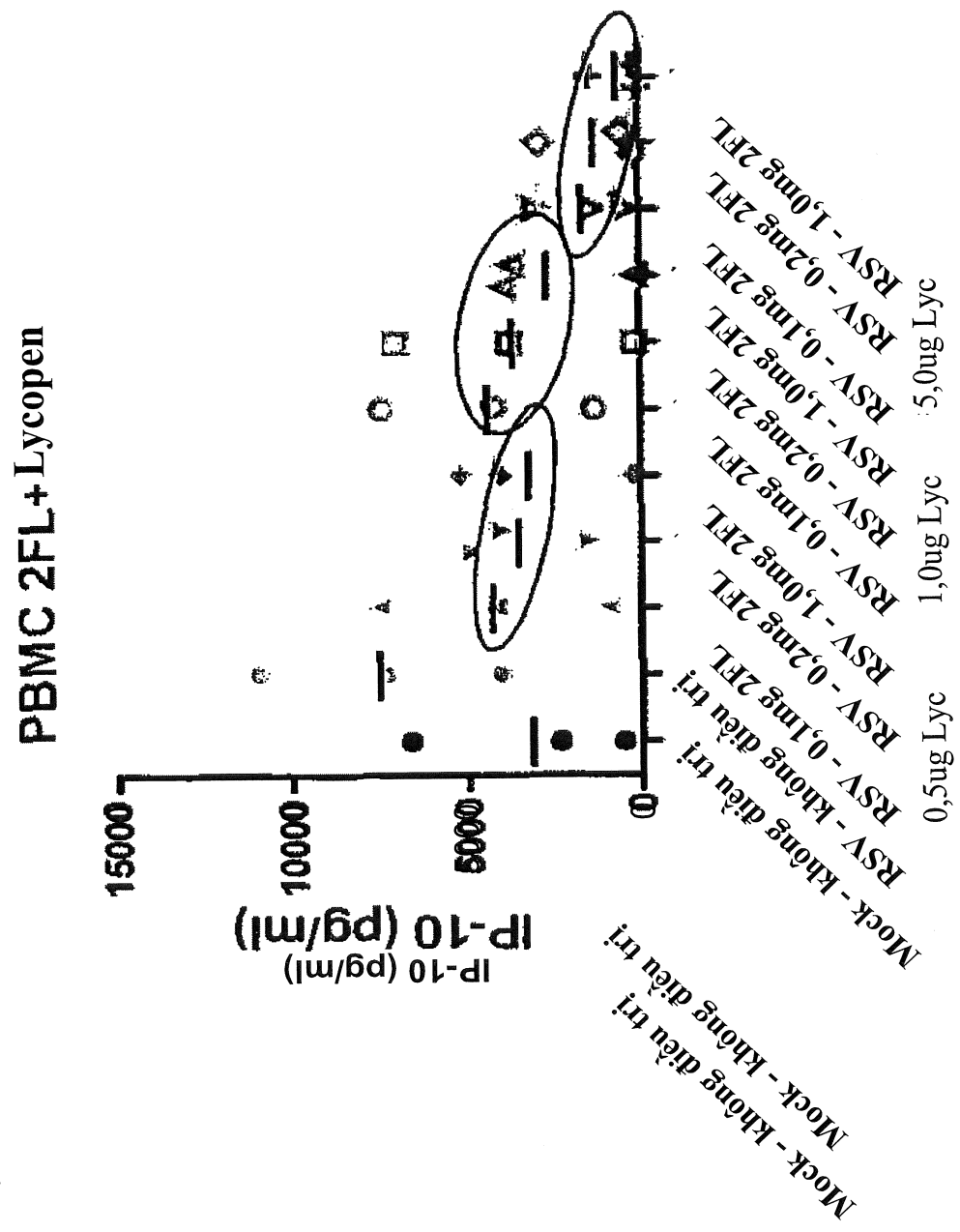
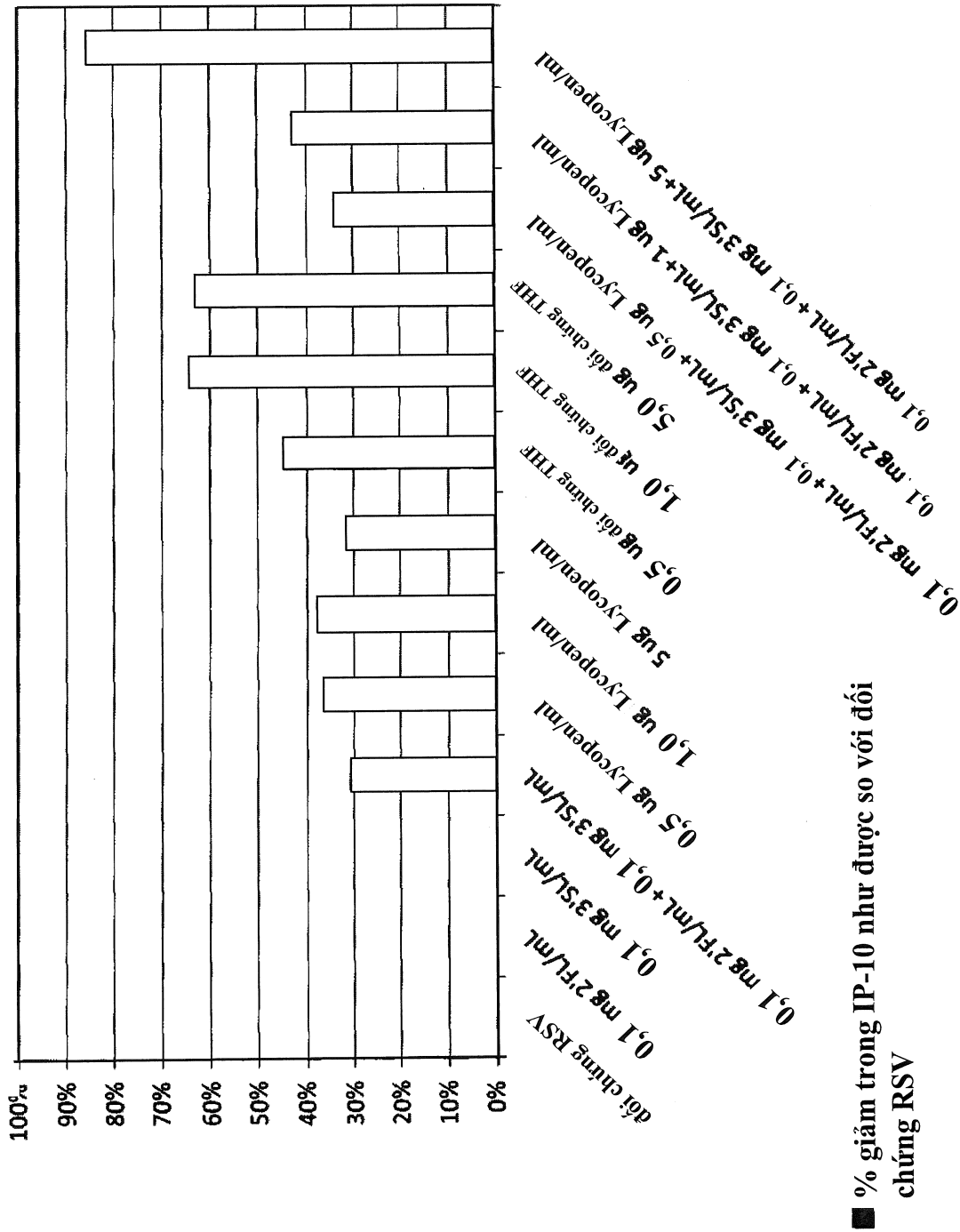


FIG. 13
2FL + 3SL + Lycoplen làm giảm theo cách hiệp đồng IP-10 trong
PBMC bị nhiễm RSV



■ % giảm trong IP-10 như được so với đối
chứng RSV