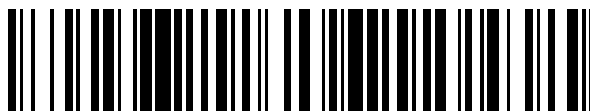


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 566**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/30** (2006.01)

**A23L 1/29** (2006.01)

**A23C 9/152** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 11808102 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2498628**

54 Título: **Productos para disminuir la incidencia de la enterocolitis necrotizante, el cólico y el síndrome del intestino corto en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor**

30 Prioridad:

**29.12.2010 US 201061428168 P**

**29.12.2010 US 201061428173 P**

**29.12.2010 US 201061428176 P**

**29.12.2010 US 201061428177 P**

**29.12.2010 US 201061428185 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.06.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)**  
**Dept. 377, Bldg AP6P-1, 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**LAI, CHORN-SI;**  
**GARLEB, KEITH A.;**  
**LASEKAN, JOHN B. y**  
**DAVIS, STEVEN R.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 464 566 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Productos para disminuir la incidencia de la enterocolitis necrotizante, el cólico y el síndrome del intestino corto en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor

**Campo de la divulgación**

La presente divulgación se relaciona con productos nutricionales que contienen grasa predigerida y con métodos para la utilización de los productos nutricionales. Más concretamente, la presente divulgación se relaciona con productos para lactantes, niños de 1 a 3 años y pediátricos que incluyen monoglicéridos que contienen ácidos grasos y/o un componente de ácido graso y que proporcionan beneficios nutricionales, incluyendo una mejor digestión, tolerancia y absorción de nutrientes, así como la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante, cólico y síndrome del intestino corto.

**Antecedentes de la divulgación**

Los líquidos y polvos nutricionales, incluyendo fórmulas para lactantes y pediátricas, que comprenden una selección de nutrientes de interés son bien conocidos y de amplia disponibilidad; algunos de ellos pueden proporcionar una única fuente de nutrición, mientras que otros pueden proporcionar una fuente suplementaria. Estos productos nutricionales incluyen polvos que pueden ser reconstituídos con agua u otros líquidos acuosos, así como líquidos nutricionales concentrados y listos para beber, tales como leche o emulsiones basadas en proteínas. Estos líquidos nutricionales son especialmente útiles cuando se formulan con ingredientes nutricionales seleccionados.

Aunque la leche materna es generalmente reconocida como la mejor nutrición para niños recién nacidos, no todas las madres pueden amamantar satisfactoriamente. Los substitutos de la leche materna (fórmulas para lactantes) pueden aportar una nutrición completa y se ha demostrado que satisfacen las necesidades nutricionales del normal crecimiento y desarrollo de los lactantes. Desafortunadamente, un pequeño porcentaje de recién nacidos alimentados con fórmulas para lactantes pueden experimentar problemas de intolerancia gastrointestinal (GI), incluyendo heces blandas, gas, enterocolitis necrotizante, cólico y similares.

El problema de intolerancia GI puede deberse al menos en parte a una digestión y una absorción incompletas de nutrientes en el lactante. Para abordar este problema de tolerancia, algunas fórmulas para lactantes excluyen la lactosa como ingrediente, mientras que otras reemplazan la proteína láctea intacta con proteína hidrolizada para disminuir la carga sobre el sistema digestivo de un lactante.

Adicionalmente, algunos lactantes recién nacidos alimentados con fórmulas tienen una velocidad mucho menor de absorción de grasa que los lactantes amamantados. Esta discrepancia en la velocidad de absorción de grasa disminuye a medida que los lactantes se hacen más maduros. Presumiblemente, los lactantes recién nacidos son deficientes en lipasa y, por lo tanto, no digieren ni absorben la grasa tan bien como los lactantes amamantados, que reciben lipasa en la leche de la madre.

El sistema digestivo de un bebé prematuro está menos desarrollado que el de un bebé a término, y sin embargo necesitan más nutrientes (calorías) que los bebés a término para fomentar el crecimiento y el desarrollo. Los triglicéridos de cadena media (aceite TCM) son fáciles de digerir y absorber y se han incluido en fórmulas para prematuros para mejorar la absorción de grasa, proteína y calcio de las fórmulas. Los ácidos grasos de cadena media incluidos en los triglicéridos de cadena media, sin embargo, no son utilizados para resintetizar triglicéridos y formar quilomicrones después de digerirse y absorberse el aceite TCM. Como se cree que muchos nutrientes solubles en lípidos, tales como los carotenoides y las vitaminas A, D, E y K, están empaquetados en quilomicrones antes de entrar en la circulación sistémica, el beneficio proporcionado por el aceite TCM sobre la absorción de nutrientes liposolubles, que también es importante para el crecimiento y el desarrollo, puede ser más limitado.

Aunque se han hecho intentos en el pasado de abordar los problemas GI y otros antes descritos, sería deseable disponer de fórmulas para lactantes y pediátricas que puedan aportar beneficios nutricionales similares a los de la leche materna, y también aportar una buena tolerancia, digestión y absorción de nutrientes hidrofóbicos insolubles en agua, así como una reducción en la incidencia de afecciones tales como la enterocolitis necrotizante, el cólico y el síndrome del intestino corto. Adicionalmente, sería beneficioso si estas fórmulas pudiesen estar libres de estabilizadores, y específicamente libres de carragenina.

US 2010/0298433 desvela un método de prevención o tratamiento de una afección gastrointestinal en un sujeto, que incluye la administración de uno o más ácidos grasos de cadena ramificada.

US 6.306.908 desvela fórmulas que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante.

## Resumen de la divulgación

La presente divulgación se dirige a productos nutricionales, y concretamente a fórmulas para lactantes, que incluyen grasa predigerida que incluye monoglicéridos que contienen ácidos grasos y/o un componente de ácido graso. Estas composiciones nutricionales pueden ser ventajosamente utilizadas para proporcionar una mejor tolerancia, digestión y absorción de nutrientes, incluyendo nutrientes insolubles en agua/solubles en lípidos, y para reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante, cólico y síndrome del intestino corto. En algunas realizaciones, el componente de ácido graso puede estar en forma de ácido graso o aparecer como sales de calcio o magnesio del ácido graso, aportando así el beneficio adicional de nutrientes adicionales.

Una realización es un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor. El producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de la enterocolitis necrotizante en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor es un producto nutricional que incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están en la posición Sn-1.

Otra realización es un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del cólico en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor. El producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del cólico en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor es un producto nutricional que incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están en la posición Sn-1.

Otra realización es un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del síndrome del intestino corto en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor. El producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del síndrome del intestino corto en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor es un producto nutricional que incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están en la posición Sn-1.

Se ha descubierto que productos nutricionales tales como fórmulas para lactantes, para niños de 1 a 3 años y pediátricas que incluyen grasa predigerida, tal como monoglicéridos y ácidos grasos, como se describe en el presente documento, pueden reducir la carga global sobre el sistema de digestión de grasas de un lactante, para mejorar la digestión y la absorción de grasas del lactante, incluyendo la absorción de nutrientes insolubles en agua/solubles en lípidos. Concretamente, la absorción de grasa predigerida en la parte proximal del intestino delgado estimula la secreción de CCK, que promueve la maduración de las células alfa pancreáticas y la secreción de enzimas digestivas. Además, se estimula la secreción de GLP-1 y GLP-2, lo que promueve aún más la maduración del intestino.

Sorprendentemente, el uso de grasa predigerida y la posterior secreción de CCK y GLP-1 retardan el tránsito GI y estimulan la secreción de enzimas pancreáticas, para permitir una digestión y una absorción de nutrientes más completa. La reducción en la cantidad de nutrientes que entran en el colon del lactante da como resultado una reducida fermentación colónica, que es parte de la causa de los problemas de gases y de heces blandas. Además, se ha descubierto que el uso de grasa predigerida puede reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante, cólico y/o síndrome del intestino corto.

Además, se ha descubierto que el componente de ácido graso insaturado de la grasa predigerida puede reaccionar con fuentes de calcio o de magnesio, y las sales formadas resultantes son sorprendentemente biodisponibles. Además de proporcionar una buena fuente de calcio o magnesio, estas sales de calcio o magnesio son también sorprendentemente insípidas, contrariamente a los ácidos grasos, que son generalmente más amargos e imparten una fuerte sensación de ardor de garganta. Adicionalmente, se ha descubierto que las sales de calcio o de magnesio de ácidos grasos sorprendentemente actúan estabilizando las emulsiones nutricionales, ya que no forman un sedimento difícil de dispersar en la emulsión, como muchas sales de calcio insolubles tienden a hacer. Como tales, en muchas realizaciones, la inclusión de sales de calcio o de magnesio de ácidos grasos como parte de la grasa predigerida puede eliminar la necesidad de estabilizadores, tales como la carragenina.

## Breve descripción de los dibujos

Las FIG. 1A y 1B muestran un dibujo de una emulsión control y una emulsión experimental preparadas en el Ejemplo 19.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra el efecto de la dieta sobre la consistencia de las heces.

## Descripción detallada de la divulgación

- Los productos nutricionales descritos en el presente documento incluyen grasa predigerida. En muchas realizaciones, los productos incluyen monoglicéridos que contienen ácidos grasos y un componente de ácido graso, de tal forma que el sistema de grasa predigerida incluye dos componentes. Reduciendo la carga sobre el sistema digestivo de un lactante, un niño de 1 a 3 o un niño más mayor, se obtienen una serie de beneficios al mismo tiempo que se proporciona un producto estable biodisponible. Estas y otras características de los productos nutricionales, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones eventuales, son descritas a continuación con detalle.
- Los términos "envasado de retorta" y "esterilización de retorta" son usados indistintamente en el presente documento y, a menos que se especifique algo diferente, se refieren a la práctica común de llenar un envase, más típicamente una lata metálica u otro envase similar, con un líquido nutricional y someter luego el envase lleno de líquido a la etapa necesaria de esterilización por calor, para formar un producto líquido nutricional esterilizado y envasado en retorta.
- El término "envasado aséptico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin dependencia de la etapa de envasado de retorta antes descrita, donde el líquido nutricional y el envase son esterilizados por separado antes del llenado y se combinan luego bajo condiciones de procesamiento estériles o asepticas para formar un producto líquido nutricional esterilizado y envasado asepticamente.
- Los términos "grasa" y "aceite", tal como se usan en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, son usados indistintamente para referirse a materiales lipídicos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos en la medida en que dichos materiales sintéticos sean adecuados para administración oral a humanos.
- El término "estable en almacén", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a un producto nutricional que permanece comercialmente estable después de ser envasado y luego almacenado a 18-24°C durante al menos 3 meses, incluyendo de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, e incluyendo también de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.
- Los términos "formulación nutricional" o "producto nutricional" o "composición nutricional", tal como se usan en el presente documento, son usados indistintamente y, a menos que se especifique algo diferente, se refieren a fortificantes de la leche humana líquidos y sólidos (incluyendo semilíquidos y semisólidos), fórmulas para lactantes prematuros líquidas y sólidas, fórmulas para lactantes líquidas y sólidas, fórmulas de continuación líquidas y sólidas, fórmulas pediátricas líquidas y sólidas y fórmulas para niños de 1 a 3 años líquidas y sólidas. Los sólidos pueden ser polvos que pueden ser reconstituidos para formar un líquido nutricional, todos los cuales contienen uno o más de grasa, proteína y carbohidrato y son adecuados para consumo oral por un humano.
- El término "líquido nutricional", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a productos nutricionales en forma líquida lista para beber, en forma concentrada y líquidos nutricionales preparados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en el presente documento antes de su uso.
- El término "polvo nutricional", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a productos nutricionales en forma fluida o que pueden ser tomados con cuchara y que pueden ser reconstituidos con agua u otro líquido acuoso antes de su consumo, e incluye polvos tanto deshidratados por aspersión como mezclados en seco.
- El término "lactante", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a una persona de 12 meses o más joven. El término "lactante prematuro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un niño nacido antes de las 36 semanas de gestación.
- El término "niño de 1 a 3 años", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a una persona de más de un año a tres años de edad.
- El término "niño", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a una persona de más de tres años a doce años de edad.
- El término "grasa predigerida", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a monoglicéridos que contienen ácidos grasos y/o un componente de ácido graso.
- El término "fórmula para lactantes", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para consumo por un lactante como fuente principal de nutrición.

El término "fórmula para lactantes prematuros", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para consumo por un lactante prematuro como fuente principal de nutrición.

- 5 El término "fortificante de la leche humana", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para su mezcla con leche materna o con una fórmula para lactantes prematuros o con una fórmula para lactantes para consumo por un lactante prematuro o a término.
- 10 El término "monoglicérido que contiene ácido graso", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a un glicérido consistente en una cadena de ácido graso covalentemente unida a una molécula de glicerol a través de una unión éster en una de las posiciones Sn-1 ( $\alpha$ ), Sn-2 ( $\beta$ ) o Sn-3 ( $\alpha'$ ) de la molécula de glicerol.
- 15 El término "componente de ácido graso", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a ácidos grasos libres o sales de ácidos grasos, tales como sales de calcio o magnesio de ácidos grasos, que derivan de una fuente que tiene menos de un 20% (en peso) de ácido mirístico, palmítico y esteárico total.
- 20 El término "nutriente liposoluble", tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique algo diferente, se refiere a nutrientes insolubles en agua, tales como vitaminas solubles en aceites (liposolubles) (v.g., vitaminas A, D, E y K), carotenoides (v.g., luteína, beta-caroteno, licopeno, etc.), glicolípidos (gangliósidos), esteroides y fitoquímicos.
- 25 Los rangos numéricos, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir cada número y subconjunto de números dentro de ese rango, ya se desvele específicamente o no. Además, se ha de considerar que estos rangos numéricos proporcionan soporte a una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números en ese rango. Por ejemplo, se ha de considerar que una divulgación de 1 a 10 soporta un rango de 2 a 8, de 3 a 7, de 5 a 6, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6, de 3,5 a 9,9, etc.
- 30 Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente divulgación deberán incluir el plural correspondiente de la característica o limitación y viceversa, a menos que se especifique algo diferente o que quede claramente implícito en sentido contrario por el contexto en el que se hace la referencia.
- 35 Todas las combinaciones de etapas de método o procedimiento, tal como se usan en el presente documento, pueden ser llevadas a cabo en cualquier orden, a menos que se especifique algo diferente o que quede claramente implícito en sentido contrario por el contexto en el que se hace la combinación a la que se hace referencia.
- 40 Las diversas realizaciones de los productos nutricionales de la presente divulgación pueden estar también substancialmente libres de cualquier ingrediente o característica eventual o seleccionada descrita en el presente documento, siempre que el resto del producto nutricional aún contenga todos los ingredientes o características necesarias como se describe en el presente documento. En este contexto, y a menos que se especifique algo diferente, el término "substancialmente libre" significa que el producto nutricional seleccionado contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente eventual, típicamente menos de un 1%, incluyendo menos de un 0,5%,
- 45 incluyendo menos de un 0,1%, e incluyendo también un cero por ciento, en peso de dicho ingrediente eventual o seleccionado.
- 50 Los productos y métodos nutricionales pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en los elementos de los productos descritos en el presente documento, así como cualquier elemento adicional o eventual descrito en el presente documento o de algún otro modo útil en aplicaciones de productos y métodos nutricionales.

#### Forma de los productos

- 55 Los productos nutricionales que contienen grasa predigerida y los métodos asociados de la presente divulgación pueden ser formulados y administrados en cualquier forma de producto oral conocida o de algún otro modo adecuada. Cualquier forma sólida, semisólida, líquida, semilíquida o en polvo, incluyendo sus combinaciones o variaciones, es adecuada para uso en el presente documento, siempre que dichas formas permitan una administración oral segura y efectiva al individuo de los ingredientes como también se define en el presente documento.
- 60 Los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen grasa predigerida como se describe en el presente documento. Los productos pueden eventualmente incluir monoglicéridos que contienen ácidos grasos o un componente de ácido graso en combinación con otras fuentes de grasa, como se indica más adelante.
- 65 Los productos pueden incluir cualquier forma de producto que comprenda los ingredientes descritos en el presente documento y que sea segura y efectiva para administración oral. Los productos nutricionales pueden ser formulados

de manera que incluyan sólo los ingredientes descritos en el presente documento o pueden ser modificados con ingredientes eventuales para formar una serie de formas de producto diferentes.

Los productos nutricionales de la presente divulgación son preferiblemente formulados como formas de productos dietéticos, que se definen en el presente documento como aquellas realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente divulgación en una forma de producto que contiene entonces al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y preferiblemente también contiene vitaminas, minerales o sus combinaciones. En muchas realizaciones, el producto incluirá grasa predigerida en combinación con proteína, carbohidrato, vitaminas y minerales para producir un producto nutricional.

Los productos nutricionales pueden ser formulados con tipos y cantidades de nutrientes suficientes para obtener una fuente única, primaria o complementaria de nutrición, o para obtener un producto nutricional especializado para uso en individuos que padecen enfermedades o afecciones específicas, o con un beneficio nutricional buscado.

Como ejemplos no limitativos específicos de formas de producto adecuadas para uso con la grasa predigerida como se desvela en el presente documento, se incluyen, por ejemplo, fortificantes de leche humana líquidos y en polvo, fórmulas para lactantes prematuros líquidas y en polvo, fórmulas para lactantes líquidas y en polvo, fórmulas elementales y semielementales líquidas y en polvo, fórmulas pediátricas líquidas y en polvo y fórmulas para niños de 1 a 3 años líquidas y en polvo.

### **Líquidos nutricionales**

Los líquidos nutricionales incluyen líquidos nutricionales tanto concentrados como listos para tomar. Estos líquidos nutricionales son más típicamente formulados como suspensiones o emulsiones.

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

Las emulsiones nutricionales pueden ser, y típicamente son, estables en almacén. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta aproximadamente un 95% en peso de agua, incluyendo de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 95%, incluyendo también de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 90% e incluyendo también de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 88% de agua con respecto al peso de las emulsiones nutricionales. Las emulsiones nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero más típicamente tienen una densidad mayor de aproximadamente 1,03 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,04 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,055 g/ml, incluyendo de aproximadamente 1,06 g/ml a aproximadamente 1,12 g/ml e incluyendo también de aproximadamente 1,085 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml.

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos las emulsiones tienen generalmente al menos 19 kcal/onza fluida (660 kcal/litro), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/onza fluida (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 25 kcal/onza fluida (820 kcal/litro), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/onza fluida (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/onza fluida (800-810 kcal/litro). En general, las fórmulas de 22-24 kcal/onza fluida (740-810 kcal/litro) son más comúnmente utilizadas en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer y las fórmulas de 20-21 kcal/onza fluida (de 675-680 a 700 kcal/litro) son más frecuentemente utilizadas en lactantes a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro.

La emulsión nutricional puede tener un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero está más ventajosamente dentro de un rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluyendo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,3, incluyendo de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2.

Aunque el tamaño de la ración para la emulsión nutricional puede variar dependiendo de una serie de variables, un tamaño típico de ración es generalmente de al menos aproximadamente 2 ml, o incluso de al menos aproximadamente 5 ml, o incluso de al menos aproximadamente 10 ml, o incluso de al menos aproximadamente 25 ml, incluyendo rangos de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 250 ml e incluyendo de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 240 ml.

Como se ha indicado anteriormente, los productos nutricionales pueden también estar en forma de un semilíquido, que incluye las formas que son intermedias en cuanto a propiedades, tales como las propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Como ejemplos de semilíquidos, se incluyen batidos espesos y geles líquidos.

**Sólidos nutricionales**

Los sólidos nutricionales pueden estar en cualquier forma sólida, pero están típicamente en forma de composiciones particuladas fluidas o substancialmente fluidas, o al menos de composiciones particuladas. Como formas de productos sólidos nutricionales particularmente adecuadas, se incluyen composiciones de polvo deshidratado por aspersión, aglomerado o mezclado en seco. Las composiciones pueden ser fácilmente recogidas con una cuchara y medidas con una cuchara u otro dispositivo similar, donde las composiciones pueden ser fácilmente reconstituidas por el usuario al que están destinadas con un líquido acuoso adecuado, típicamente agua, para formar una formulación nutricional para uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" generalmente significa dentro de aproximadamente 48 horas, más típicamente dentro de aproximadamente 24 horas, preferiblemente justo después de su reconstitución.

Los polvos nutricionales pueden ser reconstituidos con agua antes de su uso hasta una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos los polvos son reconstituidos con agua para formar composiciones que tienen al menos 19 kcal/onza fluida (660 kcal/litro), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/onza fluida (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 25 kcal/onza fluida (820 kcal/litro), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/onza fluida (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/onza fluida (800-810 kcal/litro). En general, las fórmulas de 22-24 kcal/onza fluida (740-810 kcal/litro) son más comúnmente utilizadas en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer, y las fórmulas de 20-21 kcal/onza fluida (de 675-680 a 700 kcal/litro) son más frecuentemente utilizadas en lactantes a término. En algunas realizaciones, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo de aproximadamente 100 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro.

Como se ha indicado anteriormente, los productos nutricionales pueden también estar en forma de un semisólido, que incluye aquellas formas que son intermedias en cuanto a propiedades, tales como la rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen pudines, gelatinas y masas.

**Sistema de grasa predigerida****A. Monoglicéridos que contienen ácidos grasos**

En algunas realizaciones, los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen monoglicéridos que contienen ácidos grasos, también conocidos como monoacilgliceroles, solos o en combinación con un componente de ácido graso como se describe a continuación. Los monoglicéridos son metabolitos normales en el organismo que se forman durante el catabolismo de los triglicéridos y diglicéridos. Como se indica, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos pueden ser incluidos en los productos nutricionales en combinación con un componente de ácido graso, tal como ácidos grasos y/o sales de ácidos grasos, como se describe más adelante, o pueden ser incluidos en los productos nutricionales en ausencia del componente de ácido graso.

Los monoglicéridos que contienen ácidos grasos adecuados para uso en los productos nutricionales pueden incluir ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de 4 a 22 átomos de carbono, incluyendo ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de 14 a 20 átomos de carbono, e incluyendo el ácido palmítico (16 átomos de carbono). La invención se dirige a monoglicéridos donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos están en la posición Sn-1, incluyendo el palmitato de monoglicerol, que tiene al menos aproximadamente un 70% de los residuos de ácido palmítico en la posición Sn-1 (a la que también se hace referencia como la posición alfa), incluyendo al menos aproximadamente un 80% en la posición Sn-1 e incluyendo de aproximadamente un 85% a aproximadamente un 100% en la posición Sn-1. Además, en algunas realizaciones, los monoglicéridos incluidos en los productos nutricionales descritos en el presente documento pueden incluir cantidades traza de diglicéridos, glicerol libre y/o ácidos grasos libres. Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidades traza" significa cantidades que no superan el 10% en peso, pero más comúnmente de menos del 7,5% en peso.

En una realización específica, los monoglicéridos (y eventualmente el componente de ácido graso como se discutirá más adelante) en el producto nutricional son parcial o totalmente aportados al producto mediante el uso de manteca hidrolizada o de sebo hidrolizado. Se pueden añadir manteca, sebo y otros productos basados en animales al producto nutricional e hidrolizarlos a monoglicéridos y ácidos grasos mediante lipasa pancreática. Alternativamente, se puede hidrolizar la manteca o el sebo antes de su incorporación al producto nutricional para producir monoglicéridos y ácidos grasos, que pueden ser introducidos en el producto nutricional. La manteca, el sebo o la manteca o el sebo hidrolizado pueden aportar una porción o la totalidad de los monoglicéridos y/o ácidos grasos en el producto nutricional.

En otra realización, los monoglicéridos en el producto nutricional derivan parcial o totalmente de aceites, tales como aceites vegetales, aceites marinos, aceites de pescado, aceite de algas, aceites fúngicos, resina de árboles y sus combinaciones. Como aceites vegetales adecuados, se incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de soja y sus combinaciones.

Los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes en los productos nutricionales en cantidades de al menos aproximadamente un 10% en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15% en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 20% en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional, incluyendo de un 12% a un 45%, incluyendo de un 15% a un 25% e incluyendo aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 15%, incluyendo aproximadamente un 20%, incluyendo aproximadamente un 25%, incluyendo aproximadamente un 30% e incluyendo además aproximadamente un 35%, o incluso aproximadamente un 40%, o incluso aproximadamente un 50%, o incluso aproximadamente un 60%, o incluso aproximadamente un 70%, o incluso aproximadamente un 80%, o incluso aproximadamente un 90%, o incluso aproximadamente un 100%, en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional.

En una realización específica, cuando el producto nutricional es un polvo nutricional que incluye un componente de grasa en aproximadamente un 28% (en peso del polvo nutricional), los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes a un nivel de aproximadamente un 10% (en peso del componente de grasa), o de aproximadamente 2,8 gramos de monoglicéridos que contienen ácidos grasos por 100 gramos de polvo nutricional.

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional listo para tomar que incluye un componente de grasa en aproximadamente un 3,67% (en peso del líquido nutricional listo para tomar), los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes a un nivel de aproximadamente un 10% (en peso del componente de grasa), o de aproximadamente 0,367 gramos de monoglicéridos que contienen ácidos grasos por 100 gramos de líquido nutricional listo para tomar.

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional concentrado que incluye un componente de grasa en aproximadamente un 7,34% (en peso del líquido nutricional concentrado), los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes a un nivel de aproximadamente un 10% (en peso del componente de grasa), o de aproximadamente 0,734 gramos de monoglicéridos que contienen ácidos grasos por 100 gramos de líquido nutricional concentrado.

Además de aportar los numerosos beneficios señalados anteriormente, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos también han resultado tener actividad antivírica y/o antibacteriana en los productos nutricionales. Concretamente, se ha visto que la presencia de monoglicéridos que contienen ácidos grasos en productos nutricionales mata patógenos y/o ralentiza su replicación.

## **B. Componente de ácido graso**

Además de, o en lugar de, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos descritos anteriormente, los productos nutricionales de la presente divulgación pueden incluir un componente de ácido graso que comprende ácidos grasos como parte del sistema de grasa predigerida. Los ácidos grasos son metabolitos normales en el organismo que se forman principalmente durante el catabolismo de la grasa (triglicéridos, diglicéridos, ésteres de colesterol y ciertos fosfolípidos). Este componente de ácido graso es independiente y distinto de los monoglicéridos que contienen ácidos grasos discutidos anteriormente.

Se puede incluir cualquier ácido graso beneficioso en un producto nutricional en los productos nutricionales como parte del sistema de grasa predigerida. En una realización, el ácido graso es un ácido graso libre insaturado. En algunas realizaciones que incluyen ácidos grasos libres insaturados, la cantidad total de ácidos grasos libres saturados con una longitud de cadena de más de 14 átomos de carbono es menor del 15% en peso. Como ejemplos de ácidos grasos adecuados para inclusión en los productos nutricionales descritos en el presente documento, se incluyen, aunque sin limitación, ácido araquidónico, ácido linolénico, ácido docosahexaenoico, ácido estearidónico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúico, ácido nervónico y sus mezclas y combinaciones. Como ácidos grasos particularmente preferidos, se incluyen ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido docosahexaenoico y ácido oleico.

El componente de ácido graso para inclusión en el sistema de grasa predigerida incluye los derivados de aceites, tales como aceites vegetales, aceites marinos, aceites de pescado, aceite de algas, aceites fúngicos, grasas animales, grasas animales fraccionadas y sus combinaciones. Como aceites vegetales adecuados, se incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja y sus combinaciones. En una realización, cuando se usa grasa animal, los ácidos grasos derivan por hidrólisis enzimática de la manteca o del sebo y el nivel de ácido palmítico y esteárico en la mezcla de ácidos grasos resultante se reduce a menos del 20% de los ácidos grasos totales, incluyendo menos del 2% de los ácidos grasos totales. En otra realización, al menos algunos de los ácidos grasos derivan del aceite de soja o de resina de árboles. Una vez derivados de la fuente de aceite, los ácidos grasos están substancialmente libres de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos.

En general, los ácidos grasos derivarán de una fuente de aceite que contiene menos de aproximadamente un 20% (en peso) de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico. En algunas realizaciones, los ácidos grasos derivarán de una fuente de aceite que contiene menos de aproximadamente un 15% (en peso), incluyendo menos de aproximadamente un 10% (en peso), incluyendo menos de aproximadamente un 5% (en peso) e incluyendo



menos de un 2% (en peso) de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico.

En una realización específica, los ácidos grasos derivan de una fuente de aceite que contiene menos de aproximadamente un 20% (en peso), incluyendo de aproximadamente un 10% (en peso) a aproximadamente un 15% (en peso), de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico. En otra realización específica, el producto nutricional incluye ácido palmítico en una cantidad de menos de aproximadamente un 10% (en peso) de los ácidos grasos totales.

En algunas realizaciones, los productos nutricionales pueden incluir los ácidos grasos en forma de sal, es decir, que los ácidos grasos pueden ser añadidos a los productos nutricionales como sales de ácidos grasos. En una realización adecuada, los ácidos grasos son añadidos al producto nutricional en forma de sales de calcio de ácidos grasos, sales de magnesio de ácidos grasos o una combinación de éstas.

Las sales de ácidos grasos pueden ser preparadas por un experto en la técnica en base a la presente divulgación. En un procedimiento adecuado, se pueden preparar emulsiones que incluyen sales de calcio de ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  preparando primeramente las sales de ácidos grasos utilizando varias fuentes de calcio de partida mezcladas con al menos una fuente de ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$ . Más particularmente, en un método, se puede formar una fuente de partida que comprende ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  en una mezcla de triglicéridos o en forma libre por contacto con hidróxido de calcio y/o carbonato de calcio y/o fosfato de calcio. En otro método, se pueden preparar ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  en una mezcla de triglicéridos o en forma libre por contacto con  $CaCl_2$  hidratado o  $Ca(AcO)_2$  a un pH de 6 a aproximadamente 7,5.

Los métodos anteriores pueden ser llevados a cabo bajo una atmósfera inerte, v.g., bajo  $N_2$  o argón. En otros ejemplos, cualquiera de los métodos desvelados puede ser llevado a cabo bajo una atmósfera ambiente (v.g., donde la reacción no es realizada bajo una atmósfera pobre en oxígeno).

La fuente que comprende los ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  y la fuente de calcio pueden ser mezcladas por cualquier método conocido en la técnica. "Mezcla" no pretende implicar un resultado particular de mezcla, tal como la disolución de cualesquiera componentes hasta un determinado nivel o la formación de una composición particular, tal como una mezcla homogénea, aunque se pueden producir dichas mezclas y se pueden disolver algunos componentes mediante mezcla. La mezcla puede ser vigorosa y puede ser realizada manualmente o mediante un dispositivo mecánico, tal como, aunque sin limitación, una mezcladora estática, un agitador magnético, un agitador de sacudidas, un centrifugador o un dispositivo giratorio. La mezcla puede ser realizada forzando el paso de un gas o por burbujeo del mismo a través de la mezcla o por sonicación.

La mezcla de la fuente de ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  con una fuente de calcio puede ser realizada durante al menos 1 minuto. También se puede realizar la mezcla durante al menos 1, 5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100 minutos, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un criterio de valoración superior o inferior según sea apropiado.

Se puede realizar la mezcla a diversas temperaturas, pero típicamente el método tiene lugar a una temperatura elevada. La temperatura elevada precisa puede depender de las fuentes de partida particulares de ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  o calcio y de las cantidades de los mismos que se estén utilizando. Como temperaturas adecuadas a las que se puede realizar la mezcla desvelada, se incluyen, aunque sin limitación, de aproximadamente 4 a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 15 a aproximadamente 100°C o de aproximadamente 20 a aproximadamente 70°C.

Las fuentes que comprenden ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  o calcio pueden ser también calentadas previamente a la mezcla. Dicha etapa de precalentamiento puede ser llevada a cabo a cualquiera de las temperaturas o rangos de temperaturas descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, se puede realizar la mezcla de los ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  y el calcio bajo presión reducida. Una presión adecuada es inferior o igual a aproximadamente 1 Torr o inferior o igual a aproximadamente 0,1 Torr.

En una realización deseable, las sales de calcio de ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{24}$  son preparadas añadiendo ácidos grasos insaturados  $C_{10}$ - $C_{24}$  libres y una fuente de calcio, tal como  $Ca(OH)_2$ ,  $CaCl_2$ ,  $CaCO_3$ , Ca-citrato o una mezcla de estas sales, para formar una mezcla oleosa. Más particularmente, se disuelven los ácidos grasos en una solución acuosa caliente (v.g., con una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C). Se puede ajustar el pH de la solución, típicamente a un pH de aproximadamente 10-11, usando KOH o NaOH. Se añade entonces calcio a la solución que contiene ácidos grasos disueltos. Típicamente, se deja que los ácidos grasos y el calcio se asienten durante 10 minutos para asegurarse de una completa reacción entre los ácidos grasos y los iones calcio. Se homogeneiza luego la mezcla para formar la mezcla oleosa.

En otra realización deseable, se prepara una mezcla de sales de calcio de ácidos grasos que incluye ácidos grasos procedentes de aceite de pescado, aceite de algas, aceite fúngico y aceite de soja como parte del sistema de grasa predigerida. Se mezclan entre sí el aceite de pescado, el aceite de algas, el aceite fúngico y el aceite de soja y se

hidrolizan con hidróxido de potasio bajo una manta de nitrógeno. Se añade entonces una fuente de calcio, tal como cloruro de calcio, a la mezcla para que reaccione con los ácidos grasos y se produzcan sales de calcio de ácidos grasos insolubles. Las sales insolubles de ácidos grasos pueden ser aisladas por filtración y lavadas con agua antes de secarlas a vacío.

Se ha visto sorprendentemente que, aunque las sales de ácidos grasos, tales como las sales de calcio de ácidos grasos, son generalmente insolubles en productos nutricionales, éstas no se sedimentan en solución para formar una capa de sedimento difícil de redispersar. Así, el uso de sales de calcio y/o magnesio de ácidos grasos permite un mejor suministro de calcio/magnesio y, en muchas realizaciones, éstas pueden eliminar la necesidad de estabilizadores adicionales, tales como la carragenina, de tal forma que el producto puede estar substancial o completamente "libre de carragenina."

En consecuencia, el uso de sales de ácidos grasos permite una mejor biodisponibilidad del calcio y/o del magnesio y de los ácidos grasos en comparación con productos que utilizan fosfato de calcio o carbonato de calcio como fuente de calcio.

Además, se ha visto que el uso de las sales de ácidos grasos en los productos nutricionales de la presente divulgación proporciona ácidos grasos biodisponibles, tales como el ácido araquidónico (ARA) y similares, que se ve potencian el crecimiento de los lactantes. El uso de la grasa predigerida también proporciona un producto nutricional cremoso con mejor estabilidad del producto y mayor vida útil.

Los productos nutricionales generalmente incluyen ácidos grasos o sales de ácidos grasos en una cantidad de al menos aproximadamente un 10% (en peso) del componente de grasa incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15%, incluyendo al menos aproximadamente un 20%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60%, incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 40% e incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 35%, incluyendo aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 15%, incluyendo aproximadamente un 20%, incluyendo aproximadamente un 25%, incluyendo aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 35% e incluyendo además aproximadamente un 40%, o incluso aproximadamente un 50%, o incluso aproximadamente un 60%, o incluso aproximadamente un 70%, o incluso aproximadamente un 80%, o incluso aproximadamente un 90%, o incluso aproximadamente un 100%, en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional.

En algunas realizaciones, los productos nutricionales incluyen una mezcla de un componente de ácido graso y monoglicéridos que contienen ácidos grasos. En estas realizaciones, el producto nutricional contiene la mezcla en una cantidad de al menos un 10% (en peso) del componente de grasa incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15%, incluyendo al menos aproximadamente un 20%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 65%, incluyendo de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50%, incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% e incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, incluyendo aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 15%, incluyendo aproximadamente un 20%, incluyendo aproximadamente un 25%, incluyendo aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 35% e incluyendo además aproximadamente un 40%, o incluso aproximadamente un 50%, o incluso aproximadamente un 60%, o incluso aproximadamente un 70%, o incluso aproximadamente un 80%, o incluso aproximadamente un 90%, o incluso aproximadamente un 100%, en peso del componente de grasa incluido en el producto nutricional.

En otras realizaciones, los productos nutricionales incluyen un componente de ácido graso, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o una combinación de éstos en una cantidad de al menos un 0,2% (en peso), incluyendo al menos un 1% (en peso), incluyendo al menos un 2% (en peso) e incluyendo al menos un 5% (en peso) de la materia seca total en el producto nutricional.

### **Macronutrientes**

Aunque las concentraciones o cantidades totales de la grasa, la proteína y los carbohidratos pueden variar dependiendo del tipo de producto (es decir, fortificante de leche humana, fórmula para lactantes, etc.), de la forma de producto (es decir, sólido, polvo, líquido listo para tomar o líquido concentrado nutricional) y de las necesidades dietéticas que se busca satisfacer del usuario al que se destina, dichas concentraciones o cantidades entran más típicamente dentro de uno de los siguientes rangos encarnados, incluyendo cualesquiera otros ingredientes de grasa, proteína y/o carbohidrato como se describe en el presente documento.

Para los productos de fórmulas líquidas para lactantes prematuros y a término, las concentraciones de carbohidratos varían más típicamente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 30%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 25%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; las concentraciones de grasa (incluyendo tanto la grasa predigerida como cualquier otra fuente de grasa) varían más típicamente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, incluyendo de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15% e incluyendo

también de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; y las concentraciones de proteína varían más típicamente de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 30%, incluyendo de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 15% e incluyendo también de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término.

Para los productos líquidos de fortificantes de leche humana, las concentraciones de carbohidratos varían más típicamente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 75%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50%, incluyendo de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 40%, en peso del fortificante de leche humana; las concentraciones de grasa (incluyendo tanto la grasa predigerida como cualquier otra fuente de grasa) varían más típicamente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 37% e incluyendo también de aproximadamente un 18% a aproximadamente un 30%, en peso del fortificante de leche humana; y las concentraciones de proteína varían más típicamente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% e incluyendo también de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, en peso del fortificante de leche humana.

También se puede caracterizar el nivel o la cantidad de carbohidratos, grasas y/o proteínas en los productos nutricionales líquidos además, o alternativamente, como un porcentaje de las calorías totales en los productos nutricionales, como se expone en la Tabla siguiente. Estos macronutrientes para productos nutricionales líquidos de la presente divulgación son más típicamente formulados dentro de cualquiera de los rangos calóricos (realizaciones A-F) descritos en la Tabla siguiente (cada valor numérico va precedido por el término "aproximadamente").

Nutriente, % Cal. Totales	Realización A	Realización B	Realización C
<b>Carbohidrato</b>	0-98	2-96	10-75
<b>Proteína</b>	0-98	2-96	5-70
<b>Grasa</b>	0-98	2-96	20-85
	Realización D	Realización E	Realización F
<b>Carbohidrato</b>	30-50	25-50	25-50
<b>Proteína</b>	15-35	10-30	5-30
<b>Grasa</b>	35-55	1-20	2-20

En un ejemplo específico, las fórmulas líquidas para lactantes (líquidos tanto listos para tomar como concentrados) incluyen aquellas realizaciones en las que el componente proteico puede representar de aproximadamente un 7,5% a aproximadamente un 25% del contenido calórico de la fórmula; el componente de carbohidrato puede representar de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 50% del contenido calórico total de la fórmula para lactantes; y el componente graso puede representar de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 60% del contenido calórico total de la fórmula para lactantes. Se facilitan estos rangos sólo como ejemplos, y no se pretende que sean limitantes. En la siguiente Tabla se indican rangos adecuados adicionales (cada valor numérico va precedido por el término "aproximadamente").

Nutriente, % Cal. Totales	Realización G	Realización H	Realización I
<b>Carbohidratos:</b>	20-85	30-60	35-55
<b>Grasa:</b>	5-70	20-60	25-50
<b>Proteína:</b>	2-75	5-50	7-40

Cuando el producto nutricional es una fórmula en polvo para lactantes prematuros o a término, el componente proteico está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 35%, incluyendo de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 12% e incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 12%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35%, incluyendo de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 30% e incluyendo de aproximadamente un 26% a aproximadamente un 28%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; y el componente de carbohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 85%, incluyendo de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 60% e incluyendo de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 55%, en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término.

Para fortificantes de leche humana en polvo, el componente proteico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 55%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50% e incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, en peso del fortificante de leche humana; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, incluyendo de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 25% e incluyendo de aproximadamente un 1%

a aproximadamente un 20%, en peso del fortificante de leche humana; y el componente de carbohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 75%, incluyendo de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 60% e incluyendo de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50%, en peso del fortificante de leche humana.

La cantidad o concentración total de grasa, carbohidrato y proteína en los productos nutricionales en polvo de la presente divulgación puede variar considerablemente dependiendo del producto seleccionado y de las necesidades dietéticas o médicas del usuario al que se destinan. A continuación, se exponen ejemplos adecuados adicionales de concentraciones de macronutrientes. En este contexto, la cantidad o concentración total se refiere a todas las fuentes de grasa, carbohidrato y proteína en el producto en polvo. Para productos nutricionales en polvo, dichas cantidades o concentraciones totales son más típicamente y preferiblemente formuladas dentro de cualquiera de los rangos encarnados descritos en la siguiente Tabla (todos los números van precedidos por "aproximadamente").

<b>Nutriente, % Cal. Totales</b>	<b>Realización J</b>	<b>Realización K</b>	<b>Realización L</b>
<b>Carbohidrato</b>	1-85	30-60	35-55
<b>Grasa</b>	5-70	20-60	25-50
<b>Proteína</b>	2-75	5-50	7-40

## Grasa

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden incluir, además de grasa predigerida, una fuente o fuentes adicionales de grasa (haciéndose referencia a la cantidad total de grasa en el presente documento como el "componente de grasa" o "sistema de grasa" del producto nutricional). Como fuentes adicionales de grasa adecuadas para uso en el presente documento, se incluye cualquier grasa o fuente de grasa que sea adecuada para uso en un producto nutricional oral y compatible con los elementos y características de dichos productos.

Como ejemplos no limitativos de grasas o fuentes de las mismas adicionales adecuadas para uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento, se incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo de alto contenido oleico, ácidos oleicos (EMERSOL 6313 OLEIC ACID), aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceites de palma y de nuez de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceites marinos, aceites de pescado, aceites fúngicos, aceites de algas, aceites de semillas de algodón y sus combinaciones. En una realización, como grasas o fuentes de las mismas adecuadas, se incluyen aceites y mezclas de aceites, incluyendo ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), preferiblemente LC-PUFA que tienen cuatro o más dobles enlaces. Algunos ácidos poliinsaturados específicos no limitantes para inclusión incluyen, por ejemplo, el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido araquidónico (ARA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y similares.

En general, la grasa predigerida descrita en el presente documento está incluida en el producto nutricional en combinación con una, dos, tres, cuatro o más fuentes de grasa adicionales. En una realización, se combinan entre sí monoglicéridos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), ácidos grasos (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de alto contenido oleico y aceite de coco para aportar el componente de grasa en un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; los ácidos grasos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; el aceite de alto contenido oleico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% y aproximadamente un 30%, en peso del componente de grasa, y el aceite de coco está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa.

En otra realización, se combinan entre sí monoglicéridos que contienen ácidos grasos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), un componente de ácido graso (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de cártamo de alto contenido oleico y aceite de coco para aportar el componente de grasa en un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; los ácidos grasos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente

un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; el aceite de alto contenido oleico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% y aproximadamente un 30%, en peso del componente de grasa, y el aceite de coco está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa.

En otra realización, se combinan entre sí monoglicéridos que contienen ácidos grasos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), un componente de ácido graso (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de coco, aceite que contiene DHA y aceite que contiene ARA para aportar el componente de grasa en un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; los ácidos grasos están presentes en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa; el aceite de alto contenido oleico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% y aproximadamente un 30%, en peso del componente de grasa, y el aceite de coco está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20% y aproximadamente un 25%, en peso del componente de grasa. El aceite que contiene DHA está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 5%, en peso del componente de grasa, y el aceite que contiene ARA está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 5%, en peso del componente de grasa.

En otra realización, el componente de grasa comprende aproximadamente un 38% (en peso) de aceite de cártamo de alto contenido oleico, aproximadamente un 17% (en peso) de aceite de coco, aproximadamente un 23% (en peso) de palmitato de monoglicerol, aproximadamente un 20% (en peso) de sales de calcio de ácidos grasos, aproximadamente un 0,5% (en peso) de aceite que contiene DHA y aproximadamente un 1,0% (en peso) de aceite que contiene ARA.

### **Proteína**

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden eventualmente incluir también proteína además de la grasa predigerida. Cualquier fuente proteica que sea adecuada para uso en productos nutricionales orales y que sea compatible con los elementos y características de dichos productos es adecuada para uso en combinación con la grasa predigerida.

Como ejemplos no limitativos de proteína o fuentes de la misma adecuadas para uso en los productos nutricionales, se incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, que pueden derivar de cualquier fuente conocida o de algún otro modo adecuada, tal como leche (v.g., caseína, suero), animal (v.g., carne, pescado), cereal (v.g., arroz, maíz), vegetal (v.g., soja) o sus combinaciones. Como ejemplos no limitativos de dichas proteínas, se incluyen aislados de proteínas de la leche, concentrados de proteínas de la leche como se describe en el presente documento, aislados proteicos de caseína, caseína ampliamente hidrolizada, proteína del suero, caseinatos de sodio o calcio, leche de vaca entera, leche parcial o completamente desnatada, aislados de proteína de soja, concentrados de proteína de soja, etc.

### **Carbohidrato**

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden además incluir eventualmente cualesquiera carbohidratos que sean adecuados para uso en un producto nutricional oral y que sean compatibles con los elementos y características de dichos productos.

Como ejemplos no limitativos de carbohidratos o fuentes de los mismos adecuados para uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento, se pueden incluir maltodextrina, almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, carbohidratos derivados de guisante, carbohidratos derivados de patata, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, miel, alcoholes de azúcares (v.g., maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (v.g., sucralosa, acesulfame de potasio, Stevia) y sus combinaciones.

**Otros ingredientes eventuales**

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden incluir además otros componentes eventuales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos o que sirven como componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se utilizan en la población a la que van destinados. Muchos de tales ingredientes eventuales son conocidos o de algún otro modo adecuados para uso en alimentos médicos u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéuticas y pueden ser también utilizados en las presentes composiciones, siempre que dichos ingredientes eventuales sean seguros para administración oral y sean compatibles con los ingredientes en la forma de producto seleccionada.

Como ejemplos no limitativos de dichos ingredientes eventuales, se incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, prebióticos, principios activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describe en el presente documento, colorantes, saborizantes, agentes espesantes y estabilizadores, agentes emulsionantes, lubricantes, etc.

Los productos nutricionales pueden además incluir un agente edulcorante, incluyendo preferiblemente al menos un alcohol de azúcar, tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomalt y lactitol, e incluyendo también preferiblemente al menos un edulcorante artificial o de gran potencia, tal como acesulfame K, aspartame, sucralosa, sacarina, Stevia y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como una combinación de un alcohol de azúcar y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de realizaciones de bebidas líquidas de la presente divulgación que tienen un perfil de sabor deseable. Estas combinaciones de edulcorantes son especialmente efectivas para enmascarar sabores no deseables a veces asociados a la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones de alcohol de azúcar eventual en el producto nutricional pueden variar desde al menos un 0,01%, incluyendo de un 0,1% a aproximadamente un 10% e incluyendo también de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 6%, en peso del producto nutricional. Las concentraciones de edulcorante artificial eventual pueden variar desde aproximadamente un 0,01%, incluyendo de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5%, incluyendo también de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, en peso del producto nutricional.

Se puede incluir un agente de flujo o un agente antiapelmazante en los productos nutricionales como se describe en el presente documento para retardar la aglomeración o el apelmazamiento del polvo a lo largo del tiempo y para hacer que una realización de polvo fluya fácilmente desde su envase. Son adecuados para el presente uso cualesquiera agentes de flujo o antiapelmazantes conocidos o de algún otro modo adecuados para uso en un polvo o forma de producto nutricional, y como ejemplos no limitativos de los mismos se incluyen fosfato tricálcico, silicatos y sus combinaciones. La concentración del agente de flujo o agente antiapelmazante en el producto nutricional varía dependiendo de la forma de producto, de los otros ingredientes seleccionados, de las propiedades de flujo deseadas, etc., pero más típicamente varía de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 4%, incluyendo de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2%, en peso del producto nutricional.

También se puede incluir un estabilizador en los productos nutricionales. Cualquier estabilizador conocido o de algún otro modo adecuado para uso en un producto nutricional es también adecuado para el presente uso, y algunos ejemplos no limitativos del mismo incluyen carragenina y gomas, tales como la goma xantana. El estabilizador puede representar de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5,0%, incluyendo de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 3%, incluyendo de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,5%, en peso del producto nutricional.

Las composiciones de productos nutricionales pueden además incluir cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, como ejemplos no limitativos de los cuales se incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B<sub>12</sub>, carotenoides (v.g., beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos y sus combinaciones.

Los productos nutricionales pueden incluir además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, como ejemplos no limitativos de los cuales se incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro y sus combinaciones. Además, en algunas realizaciones, los productos nutricionales pueden estar libres de carragenina.

**Métodos de fabricación**

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden ser preparados por cualquier técnica de fabricación conocida o de algún otro modo efectiva para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Se conocen muchas de tales técnicas para cualquier forma de producto dada, tal como líquidos o polvos nutricionales, y pueden ser fácilmente aplicadas por alguien con conocimientos ordinarios en la materia a los productos nutricionales descritos en el presente documento.

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden, por lo tanto, ser preparados por cualquiera de una variedad de métodos de producto o de fabricación conocidos o de algún otro modo efectivos. En un procedimiento de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones independientes, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PEG), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PEA). Se forma la suspensión PEG calentando y mezclando el aceite (v.g., monoglicérido y/o ácidos grasos, aceite que contiene ácidos grasos, aceite de colza, aceite de maíz, etc.) y añadiendo luego un emulsor (v.g., lecitina), vitaminas solubles en grasas y una porción de la proteína total (v.g., concentrado de proteínas de la leche, etc.) con calor y agitación continuados. Se forma la suspensión CHO-MIN añadiendo con calentamiento y agitación a agua: minerales (v.g., citrato de potasio, fosfato dipotásico, citrato de sodio, etc.), minerales traza y ultratrazas (premezcla de MT/MUT) y/o agentes espesantes o suspensores (v.g., Avicel, gelano, carragenina). Se mantiene la suspensión CHO-MIN resultante durante 10 minutos con calor y agitación continuados antes de añadir minerales adicionales (v.g., cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y/o carbohidratos (v.g., fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). Se forma entonces la suspensión PEA mezclando con calor y agitación el resto de la proteína, de haberla.

En una realización específica de la presente divulgación, se puede añadir toda o una porción de la grasa predigerida incluida en el producto nutricional a la suspensión CHO-MIN, que contiene menos de un 5% (en peso de la suspensión CHO-MIN) de grasa en forma de triglicéridos. En esta realización, al menos un 5% (en peso) de la grasa total presente en el producto nutricional está en forma de grasa predigerida y se añade a la suspensión CHO-MIN. En algunas realizaciones, se añade al menos un 5% (en peso), incluyendo al menos un 10% (en peso), incluyendo al menos un 20% (en peso), incluyendo al menos un 30% (en peso), incluyendo al menos un 40% (en peso), incluyendo al menos un 50% (en peso), incluyendo al menos un 60% (en peso), incluyendo al menos un 70% (en peso), incluyendo al menos un 80% (en peso), incluyendo al menos un 90% (en peso) e incluyendo un 100% (en peso) de la grasa predigerida total incluida en el producto nutricional a la suspensión CHO-MIN. En una realización particular, se disuelven nutrientes liposolubles, tales como carotenoides mixtos o vitaminas A, D, E y K, en la grasa predigerida antes de añadir la grasa predigerida a la suspensión CHO-MIN o durante la fabricación de la suspensión CHO-MIN. Añadiendo la grasa predigerida a la suspensión CHO-MIN en contraposición a la suspensión PEG, se puede mejorar la estabilidad de la composición nutricional acabada.

Se mezclan entonces las suspensiones resultantes entre sí con calentamiento y agitación y se ajusta el pH a 6,6-7,0, después de lo cual se somete la composición a un procesamiento a alta temperatura durante un tiempo corto (ATTC), durante el cual se trata la composición con calor, se emulsiona y se homogeneiza, y se deja enfriar después. Se añaden vitaminas hidrosolubles y ácido ascórbico, se ajusta el pH al rango deseado si es necesario, se añaden saborizantes y se añade agua para conseguir el nivel de sólidos totales deseado. Se envasa luego asépticamente la composición para formar una emulsión nutricional asépticamente envasada. También se puede introducir esta emulsión y esterilizarla después para formar un líquido listo para tomar o concentrado, o se puede deshidratar por aspersión, mezclar en seco y/o aglomerar.

El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional deshidratado por aspersión o un polvo nutricional mezclado en seco, puede ser preparado por cualquier colección de técnicas conocidas o de algún otro modo efectivas adecuadas para hacer y formular un polvo nutricional.

Por ejemplo, cuando el polvo nutricional es un polvo nutricional deshidratado por aspersión, la etapa de deshidratación por aspersión puede igualmente incluir cualquier técnica de deshidratación por aspersión conocida o de algún otro modo adecuada para uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos métodos y técnicas diferentes de deshidratación por aspersión para uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para uso en la fabricación de los presentes polvos nutricionales deshidratados por aspersión.

Un método de preparación del polvo nutricional deshidratado por aspersión consiste en formar y homogeneizar una suspensión o líquido acuoso que comprende grasa predigerida y eventualmente proteína, carbohidrato y otras fuentes de grasa, y en deshidratar luego por aspersión la suspensión o el líquido para producir un polvo nutricional deshidratado por aspersión. El método puede además incluir la etapa de deshidratación por aspersión, mezcla en seco o algún otro modo de adición de ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo cualesquiera uno o más de los ingredientes descritos en el presente documento, al polvo nutricional deshidratado por aspersión.

Se describen otros métodos adecuados para preparar productos nutricionales, por ejemplo, en la Patente EE.UU. 6.365.218 (Borschel *et al.*), la Patente EE.UU. 6.589.576 (Borschel *et al.*), la Patente EE.UU. 6.306.908 (Carlson *et al.*) y la Solicitud de Patente EE.UU. 20030118703 A1 (Nguyen *et al.*).

## **Métodos de uso**

Según la presente divulgación, y como se describe aún más a continuación, los productos nutricionales descritos en el presente documento pueden ser utilizados para una serie de fines, incluyendo, por ejemplo, mejorar la digestión, mejorar la absorción de nutrientes, mejorar la tolerancia, reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante, reducir la incidencia de cólico y reducir la incidencia del síndrome del intestino corto. El individuo (lactante, niño de 1 a 3 años o niño más mayor) que utiliza los productos nutricionales descritos en el presente documento puede realmente tener

o estar afectado por la enfermedad o afección descrita (es decir, puede tener realmente problemas de digestión, absorción de nutrientes y/o tolerancia o puede tener realmente enterocolitis necrotizante, cólico o síndrome del intestino corto), o puede ser susceptible de, o tener riesgo de, contraer la enfermedad o afección (es decir, puede no tener aún realmente la enfermedad o afección, pero tiene un riesgo elevado en comparación con la población general de contraerla debido a ciertas condiciones, a la historia familiar, etc.). Tanto si el individuo tiene realmente la enfermedad o afección como si está en una situación de riesgo o es susceptible a la enfermedad o afección, se clasifica al individuo en el presente documento como "con necesidad de" ayuda para enfrentarse a la enfermedad o afección y combatirla. Por ejemplo, un lactante puede realmente tener enterocolitis necrotizante o puede tener riesgo de contraer enterocolitis necrotizante (ser susceptible de contraer enterocolitis necrotizante) debido a un nacimiento prematuro. De forma similar, en otro ejemplo, un lactante puede tener realmente problemas de tolerancia y/o digestión y/o absorción de nutrientes, o puede tener riesgo de (ser susceptible de) contraer una o más de estas afecciones por tener otras enfermedades o afecciones, o una historia familiar de dichos problemas. Tanto si el individuo tiene realmente la enfermedad o afección como si sólo se halla en situación de riesgo o es susceptible de contraer la enfermedad o afección, está dentro del alcance de la presente divulgación ayudar al individuo con los productos nutricionales descritos en el presente documento.

En base a lo que antecede, como algunas de las realizaciones de método de la presente divulgación se dirigen a subgrupos o subclases específicas de individuos identificados (es decir, el subgrupo o subclase de individuos "con necesidad" de ayuda para abordar una o más enfermedades específicas o afecciones específicas indicadas en el presente documento), no todos los individuos se pueden beneficiar de todas las realizaciones de método descritas en el presente documento, ya que no todos los individuos entrarán dentro del subgrupo o subclase de individuos según se describe en el presente documento para ciertas enfermedades o afecciones.

Los productos nutricionales descritos en el presente documento comprenden grasa predigerida deseablemente en combinación con una o más fuentes de grasa adicionales para proporcionar una fuente nutricional para lactantes, niños de 1 a 3 años y niños más mayores, para mejorar la digestión y la absorción de nutrientes. Concretamente, de forma similar a la digestión de los lactantes amamantados, como la fuente de grasa está al menos parcialmente digerida antes de entrar en el duodeno, se dispone de más tiempo para que los nutrientes sean absorbidos por el lactante, particularmente en los intestinos, y se reduce la cantidad de nutrientes que entran en el colon del lactante, habiendo así menos nutrientes que puedan fermentarse y producir gas, lo que puede dar lugar a una menor tolerancia de un producto. Como tal, utilizando una fuente de grasa predigerida, tal como monoglicéridos y/o ácidos grasos, en un producto nutricional, tal como una fórmula para lactantes, es ahora posible ofrecer a los lactantes una alternativa, o suplemento, a la leche materna que imite más estrechamente sus beneficios.

Junto con una mejor absorción de nutrientes como se ha descrito anteriormente, se ha visto que el uso de grasa predigerida en un producto nutricional también facilita la formación de micelas cuando se administra con uno o más compuestos hidrofóbicos insolubles en agua, tales como vitaminas solubles en aceite (liposolubles) (vitaminas A, D, E y K), carotenoides (v.g., luteína, beta-caroteno, licopeno, etc.), glicolípidos (gangliósidos), esteroides y fitoquímicos. La formación de estas micelas permite que los compuestos hidrofóbicos insolubles se disuelvan en la digesta, que es una etapa para la absorción por las vellosidades intestinales. Además, la grasa predigerida será utilizada para resintetizar triglicéridos y formar quilomicrón. El quilomicrón lleva los compuestos hidrofóbicos insolubles en agua a la linfa, donde la circulación transporta los compuestos hidrofóbicos insolubles a los órganos y/o tejidos diana para producir efectos fisiológicos deseados.

Además de los beneficios discutidos anteriormente, se ha descubierto que los productos nutricionales que incluyen grasa predigerida estimulan la producción de colecistoquinina (CCK) en el duodeno, que estimula la producción de lipasa pancreática. Esta producción da como resultado una mayor digestión de nutrientes y reduce las contracciones gastrointestinales superiores, lo que permite más tiempo para la absorción. Por lo tanto, el uso de grasa predigerida en los productos nutricionales reduce la cantidad total de nutrientes que entran en el colon, que pueden fermentarse y producir gas y una sensación de hinchazón. Como tales, el uso de grasas predigeridas en productos nutricionales puede mejorar la tolerancia mejorando la digestión y absorción de nutrientes con menos gas. Esto puede ser de particular importancia en lactantes, ya que la tolerancia puede ser un problema en algunos lactantes.

Junto con la estimulación de la producción de CCK, se ha descubierto que la grasa predigerida también induce la secreción de la hormona del crecimiento intestinal, el péptido-2 de tipo glucagón (GLP-2). El GLP-2 puede potenciar la maduración del intestino del lactante, lo que da lugar a una mejor digestión y absorción de nutrientes.

Se ha visto también que los productos nutricionales como se describen en el presente documento que contienen grasa predigerida pueden ser utilizados para aportar una fuente nutricional a lactantes, niños de 1 a 3 años o niños de más edad que puede reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN), cólico y/o síndrome del intestino corto.

Además, en realizaciones en las que el producto nutricional es fabricado mediante un procedimiento en el que se añade al menos una porción de la grasa predigerida (o en algunas realizaciones toda la grasa predigerida) a la suspensión de carbohidratos-minerales, contrariamente a la suspensión de proteína en grasa, se puede mejorar la estabilidad resultante del producto nutricional (generalmente en forma de una emulsión nutricional).



## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones y/o características específicas de los productos nutricionales de la presente divulgación. Se dan los ejemplos únicamente con fines ilustrativos y no se han de considerar como limitaciones de la presente divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique algo diferente.

Las composiciones ejemplificadas son productos nutricionales estables en almacén preparados según los métodos de fabricación descritos en el presente documento, de tal forma que cada producto ejemplificado, a menos que se especifique algo diferente, incluye una realización asépticamente procesada y una realización envasada en retorta.

Las realizaciones líquidas nutricionales son emulsiones acuosas de aceite en agua que se envasan en recipientes de plástico de 240 ml y permanecen físicamente estables durante 12-18 meses tras su formulación/envasado a temperaturas de almacenamiento de 1-25°C.

### EJEMPLOS 1-4

Los Ejemplos 1-4 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes libres de lactosa de la presente divulgación, cuyos ingredientes están enumerados en la siguiente Tabla. Todas las cantidades de ingredientes están indicadas como kilogramo por lote de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique algo diferente.

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Maltodextrina	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislado de proteínas de la leche	15,65	15,65	15,65	15,65
Aceite de maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	10	10	10	10
Palmitato de monoglicerol	10	9	8	7
Sal de calcio de ácidos grasos C <sub>10</sub> -C <sub>24</sub>	6,0	7	8	9
Aceite de coco	2	2	2	2
Aceite fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Lecitina	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla MT/MUT	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D y E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217

### EJEMPLOS 5-8

Los Ejemplos 5-8 ilustran emulsiones nutricionales basadas en lactosa de la presente divulgación, cuyos ingredientes están enumerados en la siguiente Tabla. Todas las cantidades de ingredientes están indicadas como kg por lote de 1.000 kg de producto, a menos que se especifique algo diferente.

Ingrediente	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Lactosa	58	66	71	63
Leche deshidratada no grasa	25	10	0	16
Concentrado de proteínas del suero	6,4	13	18	10,5
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	14	14	14	14

Ingrediente	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Aceite de coco	6,2	6,2	6,2	6,2
Palmitato de monoglicerol	10	8	6	4
Ácidos grasos C <sub>10</sub> -C <sub>24</sub>	5,5	7,5	9,5	11,5
Fructooligosacáridos/Galactooligosacáridos	9	9	9	9
Aceite fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Hidróxido de calcio	0,78	1,07	1,36	1,64
Cloruro de potasio	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla MT/MUT	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D y E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217

**EJEMPLOS 9-12**

- 5 Los Ejemplos 9-12 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes basadas en soja de la presente divulgación, cuyos ingredientes están enumerados en la siguiente Tabla. Todas las cantidades de ingredientes están indicadas como kilogramo por lote de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique algo diferente.

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sólidos de jarabe de maíz	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislado de proteínas de soja	19,5	19,5	19,5	19,5
Aceite de maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	10	10	10	10
Palmitato de monoglicerol	10	9	8	7
Ácidos grasos C <sub>10</sub> -C <sub>24</sub>	6,0	7	8,0	9
Aceite fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
L-Cistina	2,3	2,3	2,3	2,3
L-Tirosina	1,1	1,1	1,1	1,1
Hidróxido de calcio	0,09	1,0	1,1	1,2
L-Triptófano	0,66	0,66	0,66	0,66
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,150	0,150	0,0	0,0
Hidróxido de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla MT/MUT	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D y E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

**EJEMPLOS 13-16**

- 10 Los Ejemplos 13-16 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes basadas en proteína hidrolizada de la presente divulgación, cuyos ingredientes están enumerados en la siguiente Tabla. Todas las cantidades de ingredientes están

indicadas como kilogramo por lote de 1.000 kilogramos de producto, a menos que se especifique algo diferente.

Ingrediente	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sacarosa	42	42	42	42
Almidón	21,8	21,8	21,8	21,8
Proteína hidrolizada	22,2	22,2	22,2	22,2
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	13,7	13,7	13,7	13,7
Aceite MCT	6	6	6	6
Palmitato de monoglicerol	10	9	8	7
Ácidos grasos C <sub>10</sub> -C <sub>24</sub>	11	9,5	8	6,5
Coco	5	7,5	9	11,5
Aceite fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido de calcio	1,6	1,29	1,1	0,93
L-Metionina	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,0	0,0	0,150	0,150
Hidróxido de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla MT/MUT	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D y E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

#### **EJEMPLO 17**

5

En este Ejemplo, se evalúan la absorción y la biodisponibilidad relacionada de las sales de calcio de ácidos grasos C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> en ratas.

10

Se asignan aleatoriamente treinta ratas a una de tres dietas (Dieta 1, Dieta 2 y Dieta 3) que contienen proteínas y grasas variables. Las Dietas 1-3 son las mismas que las utilizadas en el método AOAC 906.48, con la excepción de que las Dietas 1-3 tienen un mayor nivel de grasa e incluyen maltodextrina como fuente de carbohidratos. La Dieta 1 contiene un 10% en peso de proteína disponible como caseína ácida y un 23,6% en peso de grasa disponible como una mezcla oleosa que contiene un 30% en peso de aceite de coco, un 30% en peso de aceite de soja y un 40% en peso de aceite de cártamo de alto contenido oleico (ACAO). El perfil nutricional de las Dietas 2 y 3 es idéntico al perfil nutricional de la Dieta 1, excepto por el hecho de que la proteína, la grasa, los carbohidratos y los minerales son mezclados, homogeneizados y deshidratados por aspersión. La Dieta 3 difiere de la Dieta 2 sólo por el hecho de que el aceite ACAO está substituido por sales de calcio de ácidos grasos del aceite de cártamo de alto contenido oleico y de que el fosfato tricálcico está substituido por fosfato de potasio, de tal forma que los perfiles nutricionales y minerales globales de la Dieta 2 y la Dieta 3 son los mismos. Las sales de Ca de ácidos grasos del ACAO proporcionan un 100% del calcio de la dieta.

15

20

25

Se alimenta a las ratas con una de las Dietas 1, 2 ó 3 durante un período de 4 semanas. Se usan la ingestión de alimento/proteína y el aumento de peso al final de la prueba de alimentación para calcular la conversión del alimento (gramos de aumento de peso/gramos de ingestión de alimento) y el índice de eficacia de la proteína (gramos de aumento de peso/gramos de proteína ingerida) (IEP). Si el valor calórico (es decir, calorías/gramo de sustancia) de la sal de calcio de los ácidos grasos del ACAO es significativamente inferior al del ACAO debido a una pobre absorción, entonces se esperaría que las ratas que están con la Dieta 3 ganaran menos peso o que consumieran más alimento para mantener su crecimiento, lo que da como resultado en ambos casos una menor conversión del alimento y un menor IEP.

30

Los resultados mostrados en la siguiente tabla indican que las ratas que están con la Dieta 3 tienen la misma conversión de alimento o el mismo IEP que los controles, lo que indica que el valor calórico de la sal de calcio de ácidos grasos del ACAO no es diferente del aceite ACAO. Como tales, se ve que las sales de calcio de ácidos grasos del ACAO son altamente biodisponibles.

35

	Indice de eficacia de la proteína	Conversión del alimento
Dieta 1 (Control 1)	2,83 +/- 0,28*	0,29 +/- 0,03
Dieta 2 (Control 2)	3,16 +/- 0,17	0,31 +/- 0,02
Dieta 3 (sal de calcio de ácidos grasos)	3,32 +/- 0,27	0,37 +/- 0,03
*Desviación estándar (n = 10)		

**EJEMPLO 18**

5 En este Ejemplo, se analiza la absorción de sales de ácidos grasos de soja en cerdos de 10 días de edad.

Se distribuyen aleatoriamente dieciséis cerdos lactantes en dos grupos y se les alberga individualmente en jaulas metabólicas y se les entrena para tomar emulsiones nutricionales de un bol en 30 minutos. Después de una semana de entrenamiento con una fórmula comercial basada en proteína hidrolizada lista para tomar, se da a los cerdos o bien un polvo de fórmula basada en proteína hidrolizada comercial (Control) que incluye fosfato tricálcico y carbonato de calcio como fuente de calcio, o bien una emulsión (Emulsión Experimental) que incluye sales de calcio de ácidos grasos de soja como fuente de calcio. La fuente y nivel de proteínas, el nivel de grasa y los perfiles minerales son idénticos para el Control y la Emulsión Experimental. La Emulsión Experimental, sin embargo, incluye ácidos grasos de soja en lugar de aceite de soja en el Control e incluye hidróxido de calcio como parte del sistema mineral de calcio para neutralizar los ácidos grasos de soja. Se ajusta el nivel de fosfato de potasio de la Emulsión Experimental para que se corresponda con el contenido en fósforo del Control. Las sales de calcio de ácidos grasos de soja proporcionan el 100% del calcio en la Emulsión Experimental.

Se calcula la digestibilidad aparente de la grasa y del calcio en base a las siguientes fórmulas después de dos semanas de alimentación:

$$\text{Digestibilidad aparente de la grasa} = ((\text{ingestión de grasa} - \text{grasa fecal}) / \text{ingestión de grasa}) * 100$$

$$\text{Digestibilidad aparente del calcio} = ((\text{ingestión de calcio} - \text{calcio fecal}) / \text{ingestión de calcio}) * 100$$

$$\text{Digestibilidad de la materia seca} = ((\text{ingestión de materia seca} - \text{materia seca fecal}) / \text{ingestión de materia seca}) * 100$$

Una menor conversión del alimento (peso/ingestión de alimento) y una menor digestibilidad de la grasa, el calcio y la materia seca de la Emulsión Experimental indicarían que las sales de calcio de ácidos grasos de soja de la Emulsión Experimental tienen una pobre absorción y, por lo tanto, el valor calórico y la biodisponibilidad del calcio son menores para la Emulsión Experimental en comparación con el Control.

Como se muestra en la tabla siguiente, la conversión del alimento, la digestibilidad de la grasa y la digestibilidad de la materia seca de la Emulsión Experimental no diferían significativamente del Control, lo que indica que las sales de calcio de ácidos grasos de soja de la Emulsión Experimental tienen una gran absorción y una gran biodisponibilidad en cerdos neonatos. Además, los datos de digestibilidad aparente del calcio que se muestran a continuación indican que las sales de calcio de ácidos grasos de soja de la Emulsión Experimental son más biodisponibles que el calcio incluido en el Control (es decir, fosfato tricálcico y carbonato de calcio).

	Digestibilidad aparente de la grasa	Conversión del alimento (gramo de aumento de peso/gramo de alimento (materia seca))	Digestibilidad aparente del calcio	Digestibilidad aparente de la materia seca
Control	97,6 +/- 1,0	0,82 +/- 0,14*	81,8 +/- 7,2	97,8 +/- 0,7
Emulsión Experimental	97,6 +/- 1,4	0,80 +/- 0,15	91,3 +/- 3,3	98,0 +/- 1,0
* Desviación estándar (n = 10)				

**EJEMPLO 19**

En este Ejemplo, se analizan las propiedades emulsionantes de las sales de calcio de ácidos grasos.

Se prepara una primera emulsión (Emulsión Control) cizallando 18 g de aceite de soja a 130°F que contiene palmitato de monoglicerol (5% de aceite en peso) y 430 mg de Ca (como fosfato tricálcico) con 500 ml de agua usando una mezcladora de alta cizalladura de mesa. Se prepara una segunda emulsión (Emulsión de Calcio y

Ácidos Grasos) que contiene un nivel idéntico de calcio y grasa (12 g de aceite de soja más 6 g de ácidos grasos de soja) como Emulsión Control: (1) dispersando el ácido graso de soja en aceite en agua a una temperatura de aproximadamente 130°F; (2) añadiendo 430 mg de Ca como cloruro de calcio; (3) ajustando el pH de la solución a aproximadamente 7,0 con KOH; y (4) cizallando la mezcla con una mezcladora de alta cizalladura de mesa.

Se deja que tanto la Emulsión Control como la Emulsión de Calcio y Ácidos Grasos se asienten durante un período de tres semanas para analizar la separación de la emulsión. Después de un único período de una noche, la Emulsión Control exhibe una separación de fases visible, que incluye una capa cremosa en la parte superior de la emulsión. (Véase la Figura 1A). Por el contrario, después de tres semanas de almacenamiento, la Emulsión de Calcio y Ácidos Grasos exhibe sólo una capa de jabón de calcio ligeramente detectable, pero no muy visible, en la parte superior de la emulsión, permaneciendo la emulsión en una fase. No hay sedimento visible de calcio en el fondo de la Emulsión de Calcio y Ácidos Grasos (véase la Figura 1B).

Estos resultados indican que las sales de calcio de ácidos grasos son emulsores efectivos y son capaces de aportar una fuente de calcio a una emulsión nutricional que no sedimentará substancialmente fuera de la solución. Esto permite la obtención de un producto en emulsión con mejor estabilidad y mayor vida útil.

#### **EJEMPLO 20**

En este Ejemplo, se mide la cantidad de absorción de grasa y la cantidad de absorción de calcio a partir de dos formulaciones de ensayo individuales y una formulación control en cerdos de 10 días de edad.

La primera formulación de ensayo (Formulación 1) incluye aceite de oleína de palma en el sistema graso; la segunda formulación de ensayo (Formulación 2) incluye grasa predigerida en el sistema graso, y la formulación control (Formulación 3) incluye aceite de bajo contenido en ácido palmítico en el sistema graso. En la siguiente Tabla se enumeran los componentes de los sistemas grasos de las tres formulaciones.

Nutriente (gramos)	Formulación 1 (Formulación de aceite de oleína de palma)	Formulación 2 (Formulación de grasa predigerida)	Formulación 3 (Formulación control que incluye aceite de bajo contenido en ácido palmítico)
Aceite de coco	37,2	0	84,1
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	62,8	108	111,9
Ácidos grasos de soja	0	56,9	0
Aceite ARA	3,03	3,03	3,03
Aceite DHA	1,52	1,52	1,52
Palmitato de monoglicerol	0	65,4	0
Lecitina	1,12	1,12	1,12
Oleína de palma	122,7	0	0
Aceite de soja	57,1	0	83,8

Se preparan las tres formulaciones con perfiles casi idénticos de nutrientes y minerales. El perfil de ácidos grasos de las Formulaciones 1 y 2 imita el perfil de ácidos grasos de la leche materna. Se incluye hidróxido de calcio en la Formulación 2 (en una cantidad suficiente para quelar todos los ácidos grasos libres) como fuente de calcio, que reacciona con los ácidos grasos de soja para formar sales de calcio de ácidos grasos insolubles. Esta reacción elimina el amargor y la sensación de ardor en la garganta impartidos por los ácidos grasos libres. Además, se eleva el nivel de fosfato de potasio en la Formulación 2 para equiparlo al nivel de fósforo de las Formulaciones 1 y 3. La sal de calcio utilizada en las Formulaciones 1 y 3 es el fosfato de calcio.

Se distribuyen aleatoriamente sesenta cerdos de 10 días de edad (más o menos dos días) para recibir la Formulación 1, la Formulación 2 o la Formulación 3. Los cerdos son individualmente albergados en jaulas metabólicas y se les alimenta cinco veces al día durante tres semanas después de cuatro días de entrenamiento y adaptación. Se recogen las materias fecales del día dos al día dieciocho y se analizan en cuanto a absorción de calcio y absorción de grasa. Se calcula la absorción de calcio como la cantidad de calcio en la materia fecal dividida por la cantidad de calcio en la dieta, multiplicado por 100. Se calcula la absorción de grasa como la cantidad de grasa en la materia fecal dividida por la cantidad de grasa en la dieta, multiplicado por 100. Los resultados son mostrados en la Tabla siguiente.

	Absorción de grasa (%)	Absorción de calcio (%)
Formulación 1 (oleína de palma)	92,3 ± 3,9	88,9 ± 4,7
Formulación 2 (grasa predigerida)	98,2 ± 0,7	93,1 ± 2,4

	Absorción de grasa (%)	Absorción de calcio (%)
Formulación 3 (control: sistema de grasa de bajo contenido en ácido palmítico)	98,0 ± 1,4	90,7 ± 3,5

Como indican los resultados en la Tabla anterior, el uso de un sistema de grasa predigerida permite a una fórmula para lactantes imitar el perfil de ácidos grasos de la leche materna sin los efectos adversos sobre el calcio y la absorción de grasa que se experimentan con un sistema de grasa de aceite de oleína de palma. Los índices de absorción de grasa y calcio de la Fórmula 2 (la formulación de grasa predigerida) son al menos tan buenos como los de la fórmula de bajo contenido en ácido palmítico. Estos hallazgos ilustran que las sales de calcio de ácidos grasos de soja son altamente biodisponibles en cerdos neonatos.

### **EJEMPLO 21**

En este Ejemplo, se evalúan el aumento posprandial en la producción de CCK (AUC) y la producción de motilina (AUC) para los cerdos del Ejemplo 20.

Al concluir el análisis de la absorción de grasa y de calcio descrito en el Ejemplo 20, los cerdos a los que se está administrando la Formulación 2 (formulación de grasa predigerida) o la Formulación 3 (formulación control que incluye poco ácido palmítico) son dejados en ayunas durante 12 horas y se recoge la sangre en ayunas para aislar el plasma. Se deja que los cerdos se recuperen durante dos horas y se les dan luego 250 ml de Formulación 2 o de Formulación 3. Se toman muestras de sangre posprandiales a los 30 y 60 minutos después de comer y se estudian en cuanto a CCK y motilina. Se calcula el aumento posprandial en CCK (área bajo la curva) y motilina (AUC). En la tabla siguiente se muestran los resultados.

	Formulación 2 (formulación de grasa predigerida) (pg/ml*min)	Formulación 3 (Control: formulación de bajo contenido en ácido palmítico) (pg/ml*min)
Aumento posprandial en la secreción de CCK (área bajo la curva)	1935 ± 1464	1046 ± 754
AUC de la motilina (aumento posprandial)	483 ± 253	839 ± 403

Los datos de la tabla anterior muestran que el reemplazo de los triglicéridos con grasa predigerida (palmitato de monoglicerol más ácidos grasos de soja) estimula la secreción posprandial de CCK, que se ha visto que estimula la secreción de enzimas digestivas pancreáticas, aumenta la contracción de la vesícula biliar y retarda el tránsito de la boca al ciego. Como tales, las formulaciones con grasa predigerida pueden estimular la secreción de enzimas más digestibles y ralentizar el tránsito GI, para permitir la digestión y absorción de más nutrientes. Así, las formulaciones que incluyen grasa predigerida pueden mejorar la tolerancia de la fórmula, ya que los nutrientes no digeridos pueden causar una excesiva fermentación en el colon, para provocar gas, diarrea y distensión del estómago.

Además, los datos de la tabla anterior muestran que el reemplazo de los triglicéridos con grasa predigerida (palmitato de monoglicerol más ácidos grasos de soja) reduce la secreción de motilina posprandial. Se ha visto que los lactantes con cólico tienen un menor nivel de CCK posprandial, pero un mayor nivel de motilina posprandial. Este desequilibrio entre las hormonas intestinales posprandiales causa contracciones GI en un lactante, lo que da lugar a dolor abdominal. Los datos de la tabla anterior muestran que la inclusión de grasa predigerida aumenta el nivel de CCK posprandial de un lactante, pero reduce el nivel de motilina, reduciendo así el desequilibrio hormonal para aliviar las contracciones GI, el dolor abdominal y el cólico.

### **EJEMPLO 22**

En este Ejemplo, se usan los cerdos del Ejemplo 20 para estudiar el efecto de diversos sistemas de grasa sobre los niveles de ácido palmítico y ácido palmítico Sn-2 de los triglicéridos de los quilomicrones.

Se toma la muestra de sangre 1 hora posprandial de cada cerdo y se aísla el plasma, se congela con nitrógeno líquido y se almacena en un congelador a -80°C. Se extraen los lípidos plasmáticos totales usando solvente Folch. Se aíslan los triglicéridos por cromatografía en capa fina. La tabla siguiente muestra el ácido palmítico y el ácido palmítico Sn-2 de los triglicéridos del plasma de la Formulación 1 (formulación de oleína de palma) y la Formulación 2 (formulación de grasa predigerida). También se muestran en la tabla el triglicérido y el ácido palmítico Sn-2 de los quilomicrones de los cerdos alimentados con estas dos formulaciones.

	Formulación 1: (Oleína de palma)		Triglicérido plasmático de cerdos alimentados con la Formulación 1		Formulación 2: (Grasa predigerida)		Triglicérido plasmático de cerdos alimentados con la Formulación 2		Triglicérido plasmático de lactante humano alimentado con leche materna	
	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2
Nivel de ácido palmítico (%)	23,3	5,8	18,3	10,6	21,4	5,2	18,5	14,4	25	25,5

Tal como se muestra en la tabla anterior, el triglicérido plasmático de cerdos alimentados con la fórmula de grasa predigerida tiene un contenido significativamente mayor de ácido palmítico Sn-2 de triglicérido plasmático que en los cerdos alimentados con la fórmula de oleína de palma. Las proporciones de ácido palmítico/ácido palmítico Sn-2 en los triglicéridos plasmáticos son de aproximadamente 1,7 y 1,3, respectivamente, para la Formulación 1 y la Formulación 2, y se sabe que esta proporción es de aproximadamente 1,1 para los lactantes alimentados con leche materna. Como tales, estos datos indican que la formulación de grasa predigerida imita mejor la leche materna que la formulación de grasa de oleína de palma.

### **EJEMPLO 23**

En este Ejemplo, se usan los cerdos del Ejemplo 20 para estudiar el efecto de diversos sistemas de grasas sobre los niveles de luteína en sangre.

Se extrae el plasma de la muestra de sangre 1 hora posprandial de cada cerdo usando un solvente de cloroformo y metanol en una proporción 2:1. Se elimina el solvente y se juntan y analizan los lípidos resultantes en cuanto a luteína usando métodos convencionales. La tabla siguiente muestra el nivel de luteína de los cerdos alimentados con la Formulación 1 (formulación de oleína de palma), la Formulación 2 (formulación de grasa predigerida) y la Formulación 3 (formulación de bajo contenido en ácido palmítico) en µg de luteína por mg de lípidos.

	Formulación 1: (Oleína de palma)	Formulación 2: (Grasa predigerida)	Formulación 3: (Bajo contenido en ácido palmítico)
Nivel de luteína	N/A*	0,765 µg	0,539 µg
* El nivel de luteína en la Formulación 1 es demasiado bajo como para medirlo.			

Como se muestra en la tabla anterior, los cerdos alimentados con formulaciones que incluyen grasa predigerida tienen una mayor absorción de luteína en comparación con los cerdos alimentados con formulaciones que incluyen oleína de palma o un bajo contenido en ácido palmítico.

### **EJEMPLO 24**

En este Ejemplo, se usan la Formulación 2 (formulación de grasa predigerida) y la Formulación 3 (formulación de bajo contenido en ácido palmítico) del Ejemplo 20 para estudiar los efectos de diversos sistemas de grasa sobre los niveles de luteína micelar.

Se reconstituyen la Formulación 2 y la Formulación 3 con agua (133 g de formulación en polvo por 1,0 l de agua) y se añade HCl para ajustar el pH de las formulaciones reconstituidas a 4,5. Se digieren las formulaciones reconstituidas durante 1 hora a temperatura ambiente añadiendo 1,00 ml de pepsina USP (56 mg/ml) a 40 ml de la formulación reconstituida. Se ajusta el pH de las formulaciones reconstituidas a 7,0 tras la digestión con pepsina y se añade luego una mezcla de 28 mg de pancreatina amylast/proteasa USP, 28 mg de pancreatina lipasa USP y 108 mg de extracto biliar a las formulaciones digeridas con pepsina. Se siguen digiriendo las formulaciones a temperatura ambiente durante 2 horas y se centrifugan (31.000 g a 20°C durante 3 horas). Las formulaciones digeridas forman un tapón de aceite/crema, una fase acuosa y una capa de sedimento. Se retira la fase acosa para el análisis de luteína de las micelas, que actúan como vehículos durante la absorción de la luteína en el lumen acuoso. La tabla siguiente muestra el nivel de luteína micelar por kg de formulación digerida.

	Formulación digerida 2: (Grasa predigerida)	Formulación digerida 3: (Bajo contenido en ácido palmítico)
Luteína en micelas (µg)	0,598 µg	0,246 µg

Como se muestra en la tabla anterior, la cantidad de luteína micelar que se encuentra en la formulación digerida que incluye grasa predigerida era más del doble de la cantidad de luteína micelar que se encuentra en la formulación digerida que incluye un bajo contenido en ácido palmítico, lo que indica que el uso de grasa predigerida puede aumentar la absorción de luteína.

### **EJEMPLO 25**

En este Ejemplo, se analiza la capacidad de la grasa predigerida para reducir la incidencia de heces blandas.

Se alimenta a treinta ratas destetadas con una fórmula para lactantes en polvo basada en proteína hidrolizada, que contiene aceite MCT como un 30% en peso de la fuente de grasa, durante un período de adaptación de cuatro días. Al finalizar el período de adaptación, se asignan las ratas aleatoriamente a dos grupos y se les alimenta con una Formulación Control (fórmula para lactantes en polvo de bajo contenido en ácido palmítico) o una Formulación de Ensayo (fórmula para lactantes que contiene grasa predigerida). El perfil de nutrientes de la Formulación Control y el de la Formulación de Ensayo son idénticos. Se deja a las ratas libre acceso al alimento y al agua durante un período



de cinco días y se registran diariamente la cantidad de alimento ingerido y el peso corporal.

Aunque no hay diferencias significativas en la ingestión de alimento o el aumento de peso entre los dos grupos, existe una diferencia significativa en la consistencia de las heces. Se puntúa la consistencia de las heces de las ratas usando un sistema de 0-5 puntos durante los dos últimos días de alimentación. La puntuación se basa en la severidad y la consistencia de la adherencia de las heces a una hoja de papel secante en el fondo de la jaula. Una puntuación de 0 indica heces normales y una puntuación de 5 indica diarrea acuosa. Como se muestra en la FIG. 2, las ratas alimentadas con la Formulación Control (que contenía el aceite MCT) producían heces más blandas que las ratas alimentadas con la Formulación de Ensayo (que contenía la grasa predigerida).

#### 10 **EJEMPLO 26**

En este Ejemplo, se analiza la capacidad de la grasa predigerida para reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN).

Se transfieren inmediatamente cerdos prematuros (92% de gestación) alumbrados mediante cesárea a una incubadora oxigenada (37°C) y se coloca un catéter vascular en una arteria umbilical. Los cerdos reciben tres inyecciones (4, 6 y 7 ml/kg de peso corporal) de plasma materno a través del catéter vascular durante las primeras 24 horas. Se aporta nutrición paterna total (NPT) a un ritmo de 4-6 ml/kg/hora durante 24 horas. Los cerdos son entonces aleatorizados para recibir una Formulación Control o una Formulación PDF a un ritmo de 5 ml/kg/hora mediante un tubo orogástrico. La Formulación Control y la Formulación PDF son idénticas, a excepción de los sistemas de grasa que contienen. Concretamente, el sistema de grasa en la Formulación Control incluye aceite vegetal y el sistema de grasa en la Formulación PDF incluye un 30% en peso de palmitato de monoglicerol, un 20% en peso de ácidos grasos de soja, un 26% en peso de aceite de cártamo de alto contenido oleico, un 14% en peso de aceite de coco y un 10% en peso de tributirina. Tanto la Formulación Control como la Formulación PDF incluyen 100 g de proteína, 47 g de grasa y 50 g de jarabe de maíz por litro de formulación. Los cerdos son sacrificados después de 36 horas de alimentación enteral y se realiza la necropsia para valorar la gravedad de las lesiones ECN usando un sistema de puntuación de 1-5, indicando una puntuación de 1 que no hay signos de ECN. En la siguiente tabla se muestran los resultados.

	Bloque 1		Bloque 2	
	Formulación Control (n=5)	Formulación PDF (n=3)	Formulación Control (n=5)	Formulación PDF (n=3)
Muerte prematura por ECN	2	0	3	1
ECN detectada en la necropsia	2	1	0	0
ECN total	4	1	3	1

Como se muestra en la tabla anterior, cinco de los diez cerdos (50%) alimentados con la Formulación Control mueren de ECN antes de concluir el período de alimentación enteral, pero sólo uno de los seis cerdos (16,7%) alimentados con la Formulación PDF muere de ECN antes de concluir el período de alimentación enteral. Además, se determinó que siete de los diez cerdos (70%) alimentados con la Formulación Control tenían ECN al concluir el período de alimentación enteral, mientras que se determinó que sólo dos de los seis cerdos (33%) alimentados con la Formulación PDF tenían ECN al concluir el período de alimentación enteral. Por lo tanto, se puede concluir que, reemplazando un sistema de grasa de aceite vegetal con un sistema de grasa que incluye grasa predigerida, se puede reducir la incidencia de ECN.

## REIVINDICACIONES

1. Un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de la enterocolitis necrotizante en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor, cuyo producto nutricional incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están en la posición Sn-1.
2. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde los monoglicéridos que contienen ácidos grasos son palmitato de monoglicerol.
3. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el componente de ácido graso libre está en una forma seleccionada entre el grupo consistente en sales de calcio de ácidos grasos, sales de magnesio de ácidos grasos y sus combinaciones.
4. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el componente de ácido graso libre comprende menos de un 15% en peso de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena mayor de 14 átomos de carbono.
5. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el componente de ácido graso libre deriva de grasa animal fraccionada que tiene menos de un 20% (en peso) en total de ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico.
6. Un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del cólico en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor, cuyo producto nutricional incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones.
7. El producto nutricional de la reivindicación 9, donde los monoglicéridos que contienen ácidos grasos son palmitato de monoglicerol.
8. Un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia del síndrome del intestino corto en un lactante, un niño de 1 a 3 años o un niño más mayor, cuyo producto nutricional incluye al menos un 10% en peso de al menos un componente de ácido graso libre, monoglicéridos que contienen ácidos grasos o sus combinaciones.
9. El producto nutricional de la reivindicación 8, donde los monoglicéridos que contienen ácidos grasos son palmitato de monoglicerol.
10. El producto nutricional de la reivindicación 8, donde el componente de ácido graso libre está en una forma seleccionada entre el grupo consistente en sales de calcio de ácidos grasos, sales de magnesio de ácidos grasos y sus combinaciones.
11. El producto nutricional de la reivindicación 8, donde el componente de ácido graso libre comprende menos de un 15% en peso de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena mayor de 14 átomos de carbono.
12. El producto nutricional de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 ó 8, donde el componente de ácido graso libre deriva de un aceite vegetal.
13. El producto nutricional de la reivindicación 12, donde el aceite vegetal es seleccionado entre el grupo consistente en aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja y sus combinaciones.
14. El producto nutricional de la reivindicación 13, donde el aceite vegetal es el aceite de soja.
15. El producto nutricional de cualquiera de las reivindicaciones 6 u 8, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están en la posición Sn-1.

FIG. 1A

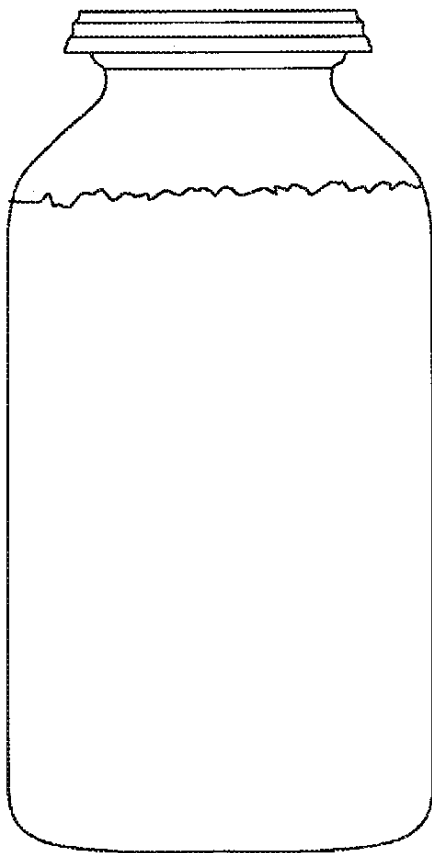


FIG. 1B

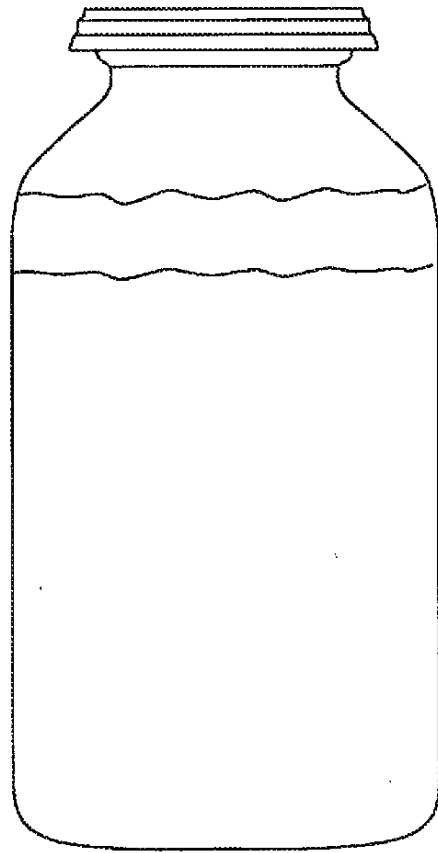


FIG. 2

