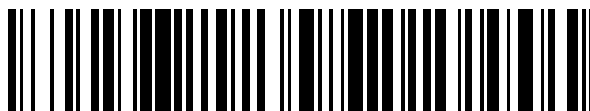


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 869**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)
A61K 36/47 (2006.01)
A61K 35/20 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010 E 10701940 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2528456**

54 Título: **Composición nutricional enteral líquida adecuada para alimentación por sonda**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2014

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**HOFMAN, ZANDRIE;
VAN ANHOLT, ROGIER DANIËL;
KIERS, WYNETTE HERMINA AGNES;
KLEBACH, MARIANNE y
VAN BEUSEKOM, MARLOES HELEEN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 478 869 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

Composición nutricional enteral líquida adecuada para alimentación por sonda

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a una composición nutricional enteral líquida que contiene una fracción de proteína específicamente diseñada basada en un guisante, una fracción de grasa y, opcionalmente, una fracción de fibra dietética, (a) que cumple con todas las necesidades nutricionales conforme a las recomendaciones generales para una dieta saludable y equilibrada, (b) que es bien tolerada y minimiza las complicaciones clínicas que están frecuentemente asociadas a la administración de nutrición enteral en pacientes a través del uso de alimentación por sonda, especialmente respecto a un vaciado gástrico reducido, y (c) que es adecuado para la alimentación por sonda.

15 Problema clínico

[0002] Debido a una variedad de cuestiones, tales como enfermedades, condiciones médicas, desnutrición, incapacidad médica, postcirugía, etc., los pacientes pueden no ser capaces de obtener la nutrición necesaria ingiriendo alimento a través de la boca, por ejemplo por vía oral, comiendo o bebiendo. Las indicaciones específicas incluyen desnutrición de energía proteínica severa, coma, incapacidad para tomar alimentaciones orales debido a traumatismo de cabeza o de cuello, enfermedad de Crohn, trastornos neurológicos que dan como resultado disfagia, accidentes vasculares cerebrales, cirugía y enfermedades críticas (por ejemplo, quemaduras) que causan estrés metabólico. Por lo tanto, se conoce por proporcionar nutrición enteral médica a través de suplementos nutricionales orales o de alimentación por sonda. La alimentación por sonda se da para proporcionar nutrición a pacientes que no pueden obtener nutrición por deglución, usando un dispositivo como una sonda de alimentación nasogástrica o una naso yeyunal, o usando una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o un sistema de alimentación yeyuno PEG.

[0003] En el contexto de esta solicitud, el estado de ser alimentado a través de suplementos nutricionales o de una sonda de alimentación es llamado alimentación enteral, y contiene todas las vías de alimentación por sonda anteriormente mencionadas, y la nutrición usada en tal alimentación es llamada nutrición enteral. El uso de tal nutrición enteral puede ser temporal para el tratamiento de condiciones agudas o para toda la vida en el caso de incapacidad crónica. Generalmente, dicha nutrición enteral se administra a pacientes en hospitales, en clínicas y a sujetos en el contexto de cuidado en el hogar, donde la administración de nutrición enteral, en particular a través de alimentación por sonda, es de naturaleza crónica (como la alimentación enteral a largo plazo).

[0004] Por lo tanto, especialmente para sujetos que requieren nutrición por sonda durante periodos largos de tiempo en combinación con avances modernos en medicina que dan como resultado una esperanza de vida más larga y un mejor tratamiento de la enfermedad, es importante proporcionar una composición de producto óptima, (a) para cumplir con todas las necesidades nutricionales, especialmente con respecto a la proteína, grasa y componentes de carbohidrato durante un periodo temporal más largo, y (b) para minimizar las complicaciones clínicas que están frecuentemente asociadas a la administración de nutrición enteral en pacientes que usan alimentación por sonda.

[0005] Tales complicaciones clínicas son, por ejemplo, vómito, náuseas, reflujo, diarrea, estreñimiento y retención. Se puede hacer una distinción entre complicaciones de tracto digestivo superior e inferior. Las complicaciones de tracto digestivo inferior típicamente son la diarrea y el estreñimiento; las complicaciones de tracto digestivo superior típicamente son un vaciado gástrico reducido, retención, reflujo, vómito, aspiración y neumonía. Además, un vaciado gástrico reducido es un factor de riesgo para el reflujo aumentado, el vómito y la aspiración y por lo tanto para el desarrollo de la neumonía.

50 Problema técnico

[0006] Además, la composición nutricional enteral líquida según la invención debería ser (c) adecuada como una alimentación por sonda y fácil de ser administrada por sonda, es decir ésta debería tener una viscosidad baja y una densidad baja, debe ser pH neutro, tener una vida larga, tener una buena estabilidad, no segregar, aglomerar o sedimentar. Debe ser adecuada para tratamientos de calor (como esterilización y pasteurización) sin un cambio sustancial en la estructura, palatabilidad (especialmente para composiciones nutricionales orales), viscosidad, etc. La proteína y las fracciones de grasa deberían ser fácilmente mezclables con otros componentes, tales como una fracción de carbohidrato, una fracción de fibra digerible y otros componentes, por ejemplo para proporcionar una composición nutricional enteral líquida completa.

Antecedentes de la técnica anterior

[0007] Por lo que se sabe, se ha prestado poca atención al desarrollo de composiciones nutricionales enterales de líquido adecuadas para la alimentación por sonda que cumplan todas las condiciones anteriores (a), (b) y (c).

[0008] EP 1 972 345 A1 (Katy Inversiones) divulga un producto alimenticio basado en el guisante destinado a la nutrición oral o enteral con una fracción de proteína con un perfil de aminoácido específico, una mezcla lipídica, carbohidratos, fibra insoluble y soluble, vitaminas y minerales, en particular una fracción de proteína basada en el guisante que consta de un 50 % en peso de caseinato, un 25 % en peso de proteínas séricas de leche y un 25 % en peso de proteína de guisante y una mezcla de grasa que contiene proporciones de ácido graso específicas. Aunque son evaluados los atributos nutritivos del producto alimenticio reivindicado, ninguno de los datos está disponible en complicaciones clínicas cuando es ingerido por seres humanos, en particular cuando se usa como una alimentación por sonda.

[0009] EP2073781 A2 (Nestec SA) divulga composiciones nutricionales por sonda específicas de larga duración para poblaciones de pacientes específicos, tales como personas mayores. Ni los atributos nutritivos del producto alimenticio reivindicado son evaluados, ni están disponibles los datos en complicaciones clínicas cuando son ingeridas por seres humanos, en particular cuando se usan como una alimentación por sonda.

[0010] EP 626 175 divulga un producto nutricional enteral líquido que contiene un sistema de proteína de, en peso, aproximadamente 50-90 % de un hidrolizado de proteínas de soja con un grado de hidrólisis en la gama de 14 a 17 y no más del 50 % de una o varias fuentes de proteína intacta; en EP 626 176 se ha formulado un producto nutricional enteral para personas que se están sometiendo actualmente a terapia de radiación y/o quimioterapia. El producto nutricional tiene un sistema de proteína que incluye un hidrolizado de proteínas de soja.

[0011] Además, se conoce en la bibliografía que diferentes proteínas y grasas pueden influir en el vaciado gástrico en una forma diferente. Por ejemplo, la caseína coagula en el estómago mientras las proteínas de lactosuero no coagulan en el estómago. Por lo tanto, la caseína se considera una proteína de coagulación con propiedades de vaciado gástrico lento y las proteínas de lactosuero se consideran proteínas no coagulantes con un vaciado gástrico mucho más rápido. Se desconoce si otras proteínas coagulan en el estómago o no, o si pueden influir o no el vaciado gástrico.

Breve descripción de la invención

[0012] El objetivo de esta invención es proporcionar una composición nutricional enteral líquida, (a) que cumpla todas las necesidades nutricionales, especialmente con respecto a los componentes de proteína y de grasa, de acuerdo a las recomendaciones generales para una dieta saludable y equilibrada, (b) que sea bien tolerada y minimice las complicaciones clínicas que están frecuentemente asociadas a la administración de nutrición enteral en pacientes que usan la alimentación por sonda, especialmente respecto a un vaciado gástrico reducido, y (c) que es adecuado para la alimentación por sonda con respecto a parámetros típicos tales como estabilidad, duración, viscosidad, etc.

[0013] Sorprendentemente, los inventores descubrieron que dicho objetivo podría ser conseguido por una composición nutricional enteral líquida como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anexas, que incluyen una fracción de proteína basada en el guisante nueva e innovadora que contiene más del 25 % en peso y hasta el 80 % en peso de una proteína vegetal que contiene al menos una fuente de proteína de guisante, y una fracción de grasa nueva e innovadora que comprende (a) del 8 al 15 % en peso de ácido linoleico (LA); (b) del 3,0 al 6,0 % en peso de una combinación que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), donde la cantidad de ALA > 2,5 % en peso y la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 2,5 % en peso; (c) del 10 al 20 % en peso de al menos un ácido graso de cadena media (MCFA); y (d) del 35 al 79 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA).

[0014] La proteína nueva e innovadora y las fracciones de grasa son reivindicadas separadamente en dos aplicaciones divisionales y se cree que mantienen la necesidad nutricional óptima (condición (a)), mientras que combinadas en la composición nutricional enteral líquida según la invención, minimizan las complicaciones clínicas, especialmente del tracto digestivo superior (condición (b)).

[0015] En otra forma de realización, para minimizar las complicaciones del tracto digestivo inferior, la composición nutricional enteral líquida según la invención puede además contener cualquier fibra dietética o cualquier mezcla de fibras dietéticas, en particular como se describe en EP 0756828 B1. Más concretamente, la composición nutricional enteral líquida contiene de 5 a 120 g/l de fibra dietética, donde la fracción de fibra dietética posee del 15 al 50 % en peso de polisacáridos sin almidón solubles, del 15 al 45 % en peso de polisacáridos sin almidón insolubles, del 8 al 70 % en peso de oligosacáridos no digeribles que contienen al menos un 8 % en peso, basándose en fibra y en inulina hidrolizada, y que contienen almidón resistente.

[0016] En otra forma de realización, la composición nutricional enteral líquida según la invención contiene además una o varias fracciones de carbohidratos y micronutrientes. [0017] Una incidencia menor de indicaciones clínicas fue observada para la composición según la invención, en comparación con una composición según el estado de la técnica, en particular para complicaciones clínicas del tracto digestivo superior (náuseas, uso de antiácidos), pero también para complicaciones clínicas del tracto digestivo inferior (diarrea, estreñimiento), eventos adversos gastrointestinales, eventos adversos relacionados con neumonía y eventos adversos serios.

Descripción detallada de la invención***Fracción de proteína***

5 [0018] Según una forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante comprende más del 25 % en peso y hasta el 80 % en peso de proteína vegetal que contiene al menos una fuente de proteína de guisante.

10 [0019] Según una forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante comprende al menos un 8 % de energía, preferiblemente al menos un 10 % de energía, más preferiblemente al menos un 15 % de energía de la energía total de la composición.

15 [0020] Según una forma de realización, la composición nutricional líquida según la invención contiene preferiblemente entre 1 y 20 gramos de proteínas por 100 ml, más preferiblemente entre 2 y 15 gramos por 100 ml, más preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 gramos de proteínas por 100 ml de un producto líquido o de cualquier fracción entera y no entera entremedio.

20 [0021] En el contexto de esta solicitud, cuando se hace referencia a una "mezcla de proteína", a una "fracción de proteína" o a una "composición de proteína" según la invención, se entiende una recopilación de proteínas, material proteináceo, péptidos y aminoácidos, libres o en cualquier forma ligada. Por lo tanto, la fracción de proteína de una composición nutricional es la suma de todas las proteínas, materia proteinácea, péptidos y aminoácidos, libres o en cualquier forma ligada presente en la composición nutricional. Además, la expresión "mezcla de proteína" se refiere a una recogida de proteínas, material proteináceo, péptidos y aminoácidos como tales, en cualquier forma, al igual que a una recopilación de proteínas, material proteináceo, péptidos y aminoácidos simultáneamente presentes en una matriz, como una matriz acuosa, como una composición nutricional enteral líquida. En este último caso, se puede hacer referencia a la mezcla de proteína como una fracción de proteína de esta matriz.

25 [0022] En el contexto de esta solicitud, la fracción de proteína basada en el guisante consiste esencialmente en material proteináceo vegetal y lácteo, en particular proteínas.

30 [0023] En el contexto de esta solicitud, la expresión "verdura" se refiere a la proteína de origen vegetal, como, por ejemplo, las originadas en verduras como zanahoria, guisante, garbanzo, guisante verde, fréjol, altramuza, arroz, soja, canola, cáñamo, ceína, maíz, cebada, lino, linaza y trigo. Se puede utilizar una redacción equivalente, tal como, "vegetal", "leguminoso" o "de origen vegetal".

35 [0024] En el contexto de esta solicitud, la expresión proteína "láctea" se refiere a la proteína derivada de la leche, es decir a la proteína derivada de leche animal, como la derivada de especies como camello, vaca, cabra, caballo, humano, reno, hoja, búfalo de agua y yac.

40 [0025] En una forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención comprende del 30 al 50 % en peso, más en particular del 35 al 45 % en peso de proteína vegetal pertinente a la proteína total en la fracción de proteína.

45 [0026] La fracción de proteína basada en el guisante según la invención puede tener cualquier forma física, como una forma en polvo o líquida, y ésta puede ser una solución, suspensión, dispersión o similar. Preferiblemente, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención está en forma líquida. Preferiblemente, la fracción de proteína basada en el guisante es una fracción de proteína acuosa.

Proteína de guisante

50 [0027] En el pasado, la proteína de guisante sola es generalmente clasificada como una fuente de proteína vegetal bastante pobre, con un Valor Biológico (BV) de aproximadamente el 49 % cuando se compara con por ejemplo el huevo entero (100 %), la leche de vaca (91 %), la caseína (77 %), la soja (74 %) y el trigo (54 %) (ver por ejemplo Renner, E. (1983) Milk and dairy products in human nutrition. Volkswirtschaftlicher Verlag, Múnich, Alemania) y con una puntuación de aminoácido (AAS) que está por debajo de la de un huevo entero (1), la leche de vaca (1), la caseína (1) y la soja (0.91). El BV de una proteína es la cantidad de nitrógeno usada para la formación de tejido dividida por la cantidad absorbida del alimento y se expresa como un porcentaje. AAS es la proporción entre la cantidad del primer aminoácido limitativo en la proteína bajo estudio (mg/g) y la cantidad de este aminoácido en una proteína de referencia (mg/g), opcionalmente multiplicado por la digestibilidad real (AAS Corregido de Digestibilidad de Proteína, PDCAA). Según las recomendaciones WHO (2007) en la calidad de la proteína como referencia, el guisante tiene una puntuación de aminoácido por debajo de 1,0 debido al contenido de metionina relativamente bajo.

60 [0028] En todos los polvos, la proteína de guisante tiene un sabor bastante malo (incluso en la forma intacta) y no se mezcla demasiado bien, dejando una especie de textura granular en la proteína. No obstante, los inventores han descubierto que la proteína de guisante podría ser combinada con una o varias segundas proteínas como la proteína de lactosuero en una concentración por encima del 25 % en peso, de manera que podría obtenerse una buena

mezcla total de aminoácidos y una composición de liberación casi gradual. Las proteínas del lactosuero entran en el flujo sanguíneo muy rápido, mientras que las proteínas del guisante son absorbidas mucho más lentamente.

[0029] La proteína de guisante es relativamente económica (en promedio, la proteína de guisante puede costar aproximadamente la mitad del precio de los caseinatos) y se añade a la mezcla para aumentar el contenido de proteína mientras que se mantienen los costes bastante bajos. La proteína de guisante es generalmente tolerada bien por la mayoría de la gente, no tiene lactosa y no es un alérgeno común. La proteína de guisante es bastante alta en el contenido de cisteína y puede por lo tanto compensar la cantidad inadecuada de cisteína en las proteínas de caseína. Además, la proteína de guisante es bastante alta en la arginina en comparación con caseína, soja o proteína del lactosuero que se requiere para el metabolismo muscular y que facilita la ingesta de masa corporal mientras que reduce la grasa corporal; y es bastante alta en lisina, cuando se compara con las proteínas vegetales, que se necesitan para construir músculo de proteína y asistir en el mantenimiento de masa corporal magra.

[0030] Diferentes fuentes de guisante están fácilmente disponibles para el experto en la materia, por ejemplo, en Roquette (Lestrem, Francia) que vende un guisante aislado obtenido del guisante amarillo (*Pisum sativum*), y en Cosucra Groupe Warcoing (Warcoing, Bélgica).

[0031] Según una forma de realización, la proteína de guisante está sustancialmente en forma intacta o no hidrolizada. En el contexto de esta solicitud, una proteína "no hidrolizada" equivale a una proteína "intacta", lo que significa que la proteína no ha sido sometida a un proceso de hidrólisis. No obstante, cantidades menores de proteínas hidrolizadas pueden estar presentes en la fuente de proteínas no hidrolizadas, o se pueden adicionar a la formulación, como aminoácidos adicionales, tales como, por ejemplo, leucina, isoleucina, glutamina, arginina o dipéptidos y similares. En una forma de realización de la presente invención, la composición puede comprender un aminoácido libre, o una mezcla de aminoácidos libres, hasta 5 gramos/100 ml, más preferiblemente menos de 2 gramos/100 ml, más preferiblemente menos de 1 gramo/100 ml, de la forma más preferible menos de 0,5 gramos/100 ml.

[0032] En este contexto, "menor" debería entenderse como una cantidad de aproximadamente 10 % en peso o menos.

El término "aproximadamente" debería ser interpretado como una desviación de más o menos 10 % del valor dado.

[0033] Según otra forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención comprende del 5 al 60 % en peso, en particular del 10 al 30 % en peso, más en particular del 15 al 25 % en peso de proteína de guisante, en relación a la proteína en la fracción de proteína.

Segunda proteína vegetal

[0034] La fracción de proteína basada en el guisante según la invención puede comprender además una segunda proteína vegetal, además de la proteína de guisante. Preferiblemente, la segunda proteína vegetal es seleccionada de un grupo de soja, arroz y proteína de trigo. Preferiblemente, la segunda proteína vegetal es proteína de soja.

[0035] En una forma de realización, la segunda proteína vegetal está sustancialmente en forma intacta.

Proteína de soja

[0036] La proteína de soja ha sido usada desde 1959 como un ingrediente por sus propiedades funcionales en una variedad de alimentos tales como salsas de ensalada, sopas, alimentos vegetarianos e imitaciones de carne. Sus propiedades funcionales son emulsión y textura. Recientemente, la popularidad de la proteína de soja está en aumento, principalmente debido a sus beneficios para la salud. Se ha probado que la proteína de soja puede ayudar a prevenir problemas cardiovasculares y muchos países permiten reivindicaciones de salud para alimentos que son ricos en proteína de soja. Además, se han hecho reivindicaciones de salud o mejoras en la salud del corazón (reducción de colesterol), mejoras en la salud de los huesos (aumento de la densidad del hueso), alivio del síntoma menopáusico (reducción de sofocos), nutrición de rendimiento (recuperación de músculo más rápida) y tratamiento del peso (satisfaciendo el hambre). La proteína de soja es una proteína vegetal que contiene los aminoácidos esenciales en una proporción relativamente alta para la salud humana. La proteína de soja se categoriza como una proteína de alta calidad y completa aunque el nivel de metionina esté ligeramente por debajo del de la recomendación WHO 2007 para el contenido de metionina.

[0037] Las proteínas de soja se pueden dividir en categorías diferentes según su método de producción. El aislado de proteínas de soja (SPI) es la forma más refinada de proteína de soja y es principalmente usado en productos de carne para mejorar calidad de la textura y de la comida. El aislado de proteínas de soja contiene aproximadamente un 90 por ciento de proteína. El concentrado de proteína de soja (SPC) es básicamente semilla de soja sin los carbohidratos solubles en agua. Contiene aproximadamente 70 por ciento de proteína. La proteína de soja texturizada (TSP) se hace de concentrado de proteína de soja dándole éste alguna textura. La TSP está disponible en copos secos o trozos. Mantendrá su estructura cuando esté hidratada. Los trozos de proteína de soja texturizada hidratada tienen una textura similar a la carne molida. Esto se puede usar como una sustitución de carne o se puede

añadir a la carne. La proteína de soja texturizada contiene aproximadamente un 70 por ciento de proteína.

[0038] Diferentes fuentes de soja están fácilmente disponibles para el experto en la materia, por ejemplo, en The Solae Company (St. Louis, MO, EE.UU.).

5

Proteínas lácteas

[0039] La fracción de proteína basada en el guisante según la invención contiene además una proteína láctea. Preferiblemente, la proteína láctea es seleccionada del grupo de proteína de caseína y de lactosuero.

10

[0040] Preferiblemente, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención comprende del 20 al 75 % en peso, en particular del 50 al 70 % en peso, más en particular del 55 al 65 % en peso de al menos una o varias proteínas lácteas, relativas a la proteína en la fracción de proteína.

15

[0041] Preferiblemente, la proteína láctea se incluye en forma sustancialmente intacta (no hidrolizada), para tener un producto sabroso. Tales proteínas de alto peso molecular aumentan la viscosidad del producto líquido termotratado, en comparación con las formas hidrolizadas. Los presentes inventores fueron capaces de hacer un producto con buena palatabilidad y baja viscosidad, aplicando las medidas según la invención. Además, las proteínas lácteas compensan el contenido de metionina relativamente bajo de las proteínas vegetales para tener una puntuación de aminoácidos por encima de 1,0 para la fracción total de proteína.

20

Proteínas de lactosuero

[0042] Una de las clases superiores de proteína de alimento es la proteína de lactosuero. Se conoce por su perfil de excelente aminoácido, por su capacidad para aumentar la síntesis de proteína en un mamífero (debido a un contenido de leucina más alto), por su tolerancia mejorada y su aumento del vaciado gástrico, y por sus proteínas bioactivas interesantes con propiedades de aumento inmunológico (lactoglobulinas, inmunoglobulinas, lisozima, glutamina, cisteína y lactoferrinas). Nutricionalmente hablando, la proteína de lactosuero es conocida como una proteína naturalmente completa porque contiene todos los aminoácidos esenciales requeridos en la dieta diaria. Es también una de las fuentes más ricas de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs, en particular leucina) que juegan un papel importante en la síntesis de proteína muscular. Además, alguno de los componentes individuales de proteína de lactosuero han sido mostrados para prevenir la infección bacteriana y vírica y modulan la inmunidad en animales. La proteína de lactosuero es la elección preferida de proteínas para tratar a personas que sufren sarcopenia, pero es también adecuada para personas sanas, como deportistas y personas mayores activas.

35

[0043] Como fuente de proteína de lactosuero para ser usada en la presente invención, cualquier fuente de proteína de lactosuero disponible comercialmente puede ser utilizada, es decir el lactosuero obtenido mediante cualquier proceso para la preparación de lactosuero conocido en la técnica, al igual que fracciones de proteína de lactosuero preparadas de la misma manera, o las proteínas que constituyen el volumen de las proteínas de lactosuero que son β -lactoglobulina, α -lactoalbúmina y albúmina de suero, como lactosuero líquido o lactosuero en polvo, tal como aislado de proteína de suero (WPI) o concentrado de proteína de lactosuero (WPC). El concentrado de proteína de lactosuero es rico en proteínas de lactosuero, pero también contiene otros componentes tales como grasa, lactosa y glicomacroproteína (GMP), una proteína no globular relacionada con la caseína. Típicamente, el concentrado de proteína de lactosuero se produce mediante filtración de membrana. Por otro lado, el aislado de proteína de suero consta principalmente de proteínas de lactosuero con cantidades mínimas de grasa y lactosa. El aislado de proteína de suero requiere normalmente un proceso de separación más riguroso como una combinación de microfiltración y ultrafiltración o cromatografía de intercambio de iones. En general se entiende que un aislado de proteína de suero se refiere a una mezcla donde al menos un 90 % en peso de los sólidos son proteínas de lactosuero. Un concentrado de proteína de lactosuero se entiende como con un porcentaje de proteínas de lactosuero entre la cantidad inicial en el subproducto (aproximadamente 12 % en peso) y un aislado de proteína de suero. En particular, el lactosuero dulce, obtenido como un subproducto en la fabricación de queso, el lactosuero ácido, obtenido como un subproducto en la fabricación de caseína ácida, el lactosuero nativo, obtenido por microfiltración de leche o el lactosuero de cuajo, obtenido como un subproducto en la fabricación de caseína de cuajo, se pueden utilizar solos o en la combinación como fuentes de proteínas de lactosuero globular.

50

[0044] Además, las proteínas de lactosuero pueden originarse en todos los tipos de especies de animal mamífero, como por ejemplo vacas, ovejas, cabras, caballos, búfalos y camellos. Preferiblemente, la proteína de lactosuero es de origen bovino.

60

[0045] Preferiblemente, la fuente de proteína de lactosuero está disponible como un polvo, preferiblemente la fuente de proteína de lactosuero es un WPC o WPI.

Caseína/Caseinato

65

[0046] La caseína es uno de los dos tipos de proteína encontradas en la leche, siendo el otro el lactosuero.

[0047] La caseína se separa de la leche cuando la leche es coagulada, un proceso comúnmente realizado en la fabricación de queso, y es comúnmente llamado caseinato, habiendo perdido su estructura micelar típica. La caseína tiende a formar un gel en el estómago, que ralentiza la digestión. Esto hace a la caseína una fuente de proteína ideal para liberar proteína en el flujo sanguíneo durante un periodo temporal, por ejemplo durante el sueño. La caseína también tiene un contenido de glutamina alto, un aminoácido condicionalmente esencial, necesario para reparar el tejido muscular después del ejercicio arduo e importante para la función intestinal e inmunológica. La caseína tiene un contenido de cisteína relativamente bajo que se puede compensar añadiendo otras proteínas como proteínas vegetales. La cisteína es importante para la síntesis endógena de glutatona y por lo tanto juega un papel importante para proteger ante el daño de radicales libres.

[0048] Como muchos otros compuestos nutricionales, la caseína está típicamente ligada a un ión metálico debido a que la molécula es más estable de esta manera. Específicamente, la caseína está ligada más frecuentemente al calcio (Ca^{2+}) y al sodio (Na^+) debido a que todos estos iones se encuentran naturalmente en la leche, o incluso al potasio (K^+) o al magnesio (Mg^{2+}), y tienden a pegarse a la caseína durante el proceso de extracción. Nutricionalmente, estos compuestos son básicamente intercambiables, como todos los tipos de caseína, son fuentes de proteína eficaces. Caseína micelar se refiere a la caseína en forma de micelas nativas. Es una proteína de la leche de calidad alta y de origen natural en la leche en una concentración de aproximadamente 2,6 g/100 ml (Dairy Science and Technology, Walstra et al., CRC Press, 2006). Se concentra por un proceso que no desnaturaliza, o al menos no sustancialmente, las proteínas de caseína y se comercializa como Caseína Micelar Aislada (MCI, por sus siglas en inglés). Leche desnatada fresca es sometida a un proceso de microfiltración, en gran parte el mismo proceso usado para concentrar la proteína de lactosuero, para producir una proteína de la leche con su estructura nativa que sea pura y sustancialmente no desnaturalizada. El material resultante contiene entre el 90 % y el 95 %, preferiblemente más del 95 % en peso de caseína micelar, siendo el resto principalmente proteína de lactosuero y otro nitrógeno no proteínico y otros constituyentes, tales como lactosa y sales inorgánicas, en particular fosfato cálcico.

[0049] En el contexto de esta invención, se entiende que la caseína micelar también se puede proporcionar a través de otras fuentes de proteína de la leche, tales como, por ejemplo, fuentes con reserva esencialmente de la proporción natural de caseína 80:20 para lactosuero, como el Concentrado de Proteína de la Leche (MPC, por sus siglas en inglés), que es un producto en polvo normalmente preparado por ultrafiltración con un contenido de proteína medio de aproximadamente el 80 % en peso, Proteína de la Leche Aislada (MPI, por sus siglas en inglés), un producto en polvo normalmente preparado por precipitación con un contenido de proteína medio superior al 85 % en peso, y leche concentrada desnatada.

[0050] En el contexto de esta invención, el término "caseína" se refiere tanto al caseinato como a la caseína micelar.

[0051] En una forma de realización, la caseína es caseinato. Preferiblemente, el caseinato es caseinato de calcio.

Fracción de proteína preferida

[0052] Según una forma de realización preferida, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención comprende caseína, proteína de lactosuero, proteína de soja y proteína de guisante. Preferiblemente, todas las proteínas están en una forma sustancialmente intacta.

[0053] Según una forma de realización preferida, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención contiene de un 20 a un 40 % en peso de caseína, de un 20 a un 40 % en peso de proteína de lactosuero, de un 13 a un 25 % en peso de proteína de soja, y de un 13 a un 25 % en peso de proteína de guisante, en relación con la proteína total en la fracción de proteína, donde la suma de dichas proteínas es igual al 100 % en peso. La fracción de proteína a base de guisante ya mencionada tiene un perfil de aminoácido excelente.

Perfil de aminoácido de la fracción de proteína basada en el guisante

[0054] La fracción de proteína basada en el guisante según la invención al menos cumple con y, preferiblemente, excede las recomendaciones de perfil de aminoácido WHO para una nutrición completa.

[0055] En una forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención tiene el siguiente perfil de aminoácido en gramos por 100 gramos de proteína total en la fracción de proteína:

- Cisteína: al menos 1,1 g/100 g
- Fenilalanina: al menos 4,0 g/100 g
- Tirosina: al menos 3,7 g / 100 g.

[0056] En otra forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención tiene la gama de perfil de aminoácido esencial como se indica en la Tabla 1 en gramos por 100 gramos de proteína total en la fracción de proteína. En la columna adecuada, se da la cantidad mínima según las Pautas WHO 2007.

Tabla 1

| Aminoácido (esencial y semi-esencial) | Gama según la invención (g/100 g) | Cantidad mínima (WHO, 2007) ^a (g/100 g) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Histidina | 2,0 hasta 2,6 | 1,5 |
| Isoleucina | 5,2 hasta 6,4 | 3,0 |
| Leucina | 9,0 hasta 11,0 | 5,9 |
| Lisina | 7,5 hasta 9,0 | 4,5 |
| Metionina | 1,7 hasta 2,3 | 1,6 |
| Cisteína | 1,1 hasta 1,7 | 0,6 |
| Treonina | 4,9 hasta 6,2 | 2,3 |
| Triptófano | 1,2 hasta 1,6 | 0,6 |
| Valina | 5,5 hasta 6,9 | 3,9 |
| Fenilalanina | 4,2 hasta 5,2 | Phe + Tyr = 3,0 |
| Tirosina | 3,7 hasta 4,7 | |

a: basado en el requisito de nitrógeno medio de 105 mg de nitrógeno/kg al día (0,66 g de proteína/kg peso corporal por día).

[0057] En otra forma de realización, la fracción de proteína basada en el guisante según la invención tiene la gama de perfil de aminoácido como se indica en la Tabla 2 en gramos por 100 gramos de proteína total en la fracción de proteína, o el perfil de aminoácido específico como se indica en la columna adecuada de la Tabla 2.

Tabla 2: Perfil de aminoácido por 100 g de proteína total

| Aminoácido (esencial, semi-esencial y no esencial) | Gama según la invención (g/100 g) | Perfil de aminoácido específico (g/100 g) |
|--|-----------------------------------|---|
| Histidina | 2,0 hasta 2,6 | 2,3 |
| Isoleucina | 5,2 hasta 6,4 | 5,8 |
| Leucina | 9,0 hasta 11,0 | 9,8 |
| Lisina | 7,5 hasta 9,0 | 8,3 |
| Metionina | 1,7 hasta 2,3 | 2,0 |
| Cisteína | 1,1 hasta 1,7 | 1,4 |
| Treonina | 4,9 hasta 6,2 | 5,6 |
| Triptófano | 1,2 hasta 1,6 | 1,4 |
| Valina | 5,5 hasta 6,9 | 6,2 |
| Fenilalanina | 4,2 hasta 5,2 | 4,8 |
| Tirosina | 3,7 hasta 4,7 | 4,1 |
| Alanina | 4,0 hasta 5,1 | 4,6 |
| Arginina | 4,5 hasta 5,7 | 5,2 |
| Ácido aspártico/asparagina | 9,5 hasta 11,7 | 10,7 |
| Ácido glutámico/Glutamina | 18,0 hasta 22,8 | 20,2 |
| Glicina | 2,6 hasta 3,2 | 2,9 |
| Prolina | 5,8 hasta 7,3 | 6,5 |
| Serina | 5,3 hasta 6,5 | 5,9 |

Preparación de la fracción de proteína

[0058] La fracción de proteína basada en el guisante según la invención se prepara mediante la mezcla de la proteína de guisante y una o varias proteínas individuales en polvo con agua, por ejemplo echando las proteínas individuales en polvo fuera de los contenedores Totebin® en el agua, opcionalmente comprenden carbohidratos solubles, tales como maltodextrinas, y mezclando la solución resultante. La temperatura del agua, que opcionalmente comprende carbohidratos, es preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 grados Celsius. Por ejemplo, cuando se usa un jarabe de maltodextrina, la temperatura es de aproximadamente 60 grados Celsius, siendo ésta la temperatura del jarabe. Los carbohidratos también se pueden adicionar en una fase posterior. En principio, la mezcla de proteína ha sido preparada ahora, pero se pueden adicionar otros ingredientes, tales como minerales, fibras, grasa, etc. La pasteurización de la mezcla de proteína puede ser conducida sin aumentar sustancialmente su viscosidad. Por ejemplo, la pasteurización puede realizarse durante 30 segundos a 85° C, seguida de una homogeneización a 550 bares de presión, seguida del enfriamiento de la solución desde 4 a 20° C. El pH de la solución resultante puede ser ajustado, por ejemplo a pH = 8, y la solución resultante puede ser además esterilizada en un autoclave. El perfil tiempo/temperatura depende del tipo de embalaje, el producto resultante y el valor F0, por ejemplo para un producto embotellado, el perfil tiempo/de temperatura es de 121,5 a 122,5° C durante 16 minutos.

Fracción de grasa

[0059] Para llegar a la fracción de grasa de la invención, los inventores han establecido en primer lugar que no hay

recomendaciones para una fracción de grasa para pacientes con necesidad de nutrición médica enteral. Para superar este problema, los inventores han recogido un número sustancial de recomendaciones y/o pautas para una ingesta de grasa dietética saludable y equilibrada de organizaciones internacionales y nacionales. Partiendo de esto, los inventores definieron una gama que se define por el máximo más bajo y el mínimo más alto de aquellas

5 recomendaciones. Posteriormente, las recomendaciones (en % de energía) fueron redefinidas en términos de % en peso y se investigó una fuente de grasa adecuada, no obstante, ni una sola fuente de grasa fue capaz de cumplir con las recomendaciones. Por lo tanto, se diseñó una composición de fuentes de grasa para producir la fracción de grasa deseada.

10 [0060] Después de la debida consideración, los inventores han encontrado que dicha fracción de grasa debería contener al menos cantidades específicas de ácido linoleico (LA; 18:2n-6), ácido alfa-linolénico (ALA; 18:3n-3), ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6n-3), ácido eicosapentanoico (EPA; 20:5n-3), al menos un ácido graso de cadena media (MCFA, por ejemplo 8:0 y/o 10:0), y al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA, por ejemplo

15 16:1,18:1,20:1,22:1 y/o 24:1). Más en particular, la fracción de grasa contiene cantidades inferiores de LA que las encontradas en la técnica anterior, en particular en productos comerciales disponibles en, por ejemplo, Abbott, Fresenius, Nestlé y Nutricia.

[0061] Sorprendentemente, dicha fracción de grasa podría ser diseñada basándose en fuentes de grasa comunes, podría fácilmente ser fabricada y podría ser usada para la producción de la composición nutricional enteral líquida según la invención.

[0062] Según una forma de realización, la composición nutricional enteral líquida de acuerdo con la invención comprende una fracción de grasa que contiene

25 - del 8 al 15 % en peso, preferiblemente del 12,5 al 14,5 % en peso, de la forma más preferible del 13,5 al 13,9 % en peso de ácido linoleico (LA, 18:2n-6);

- del 3,0 al 6,0 % en peso, preferiblemente del 4,0 al 5,0 % en peso, de la forma más preferible del 4,3 al 4,7 % en peso de una combinación que contiene ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA; 18:3n-3), ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6n-3) y ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3), donde la cantidad de ALA > 2,5 % en peso, más preferiblemente > 2,7 % en peso, o preferiblemente gamas entre 2,5 y 4,0 % en peso, y la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 2,5 % en peso, preferiblemente \leq 1,0 % en peso;

35 - del 10 al 20 % en peso, preferiblemente del 14 al 18 % en peso, de la forma más preferible del 15,7 al 16,2 % en peso de al menos un ácido graso de cadena media (MCFA, por ejemplo 8:0 y/o 10:0); y

- del 35 al 79 % en peso, preferiblemente del 40 al 70 % en peso, de la forma más preferible del 50 al 60 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA, por ejemplo 16:1,18:1,20:1,22:1 y/o 24:1).

40 donde todas las cantidades relativas son calculadas basadas en la cantidad total de ácidos grasos en la fracción de grasa. Las cantidades relativas no necesitan sumar 100 % en peso puesto que la fracción de grasa según la invención también puede incluir otros tipos de grasa.

45 [0063] Alternativamente, la presente invención se refiere a una composición nutricional enteral líquida donde la fracción de grasa comprende entre el 30 y el 50 % de energía, preferiblemente entre el 30 y el 40 % de energía de la energía total de la composición.

[0064] Según una forma de realización, la composición nutricional líquida según la invención contiene preferiblemente entre 1 y 20 gramos de grasa por 100 ml, más preferiblemente entre 2 y 15 gramos por 100 ml, más preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 gramos de grasa por 100 ml de un producto líquido o cualquier número entero y fracción sin número entero entremedias.

55 [0065] En el contexto de esta solicitud, el % de energía total es también abreviado como En%; En% es así la abreviación para el porcentaje de energía y representa la cantidad relativa que un constituyente contribuye al valor calórico total de la composición.

[0066] En el contexto de esta solicitud, el término "al menos" también incluye el punto de partida de la gama abierta. Por ejemplo, una cantidad de "al menos 95 % en peso" se refiere a cualquier cantidad igual al 95 % en peso o por encima.

60 **Metabolismo de ácido graso**

[0067] Estrictamente hablando, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) ácido linoleico (18:2n-6, abreviado como LA, un ácido graso omega 6) y ácido α -linolénico (18:3n-3, abreviado como ALA, un ácido graso omega 3) son los

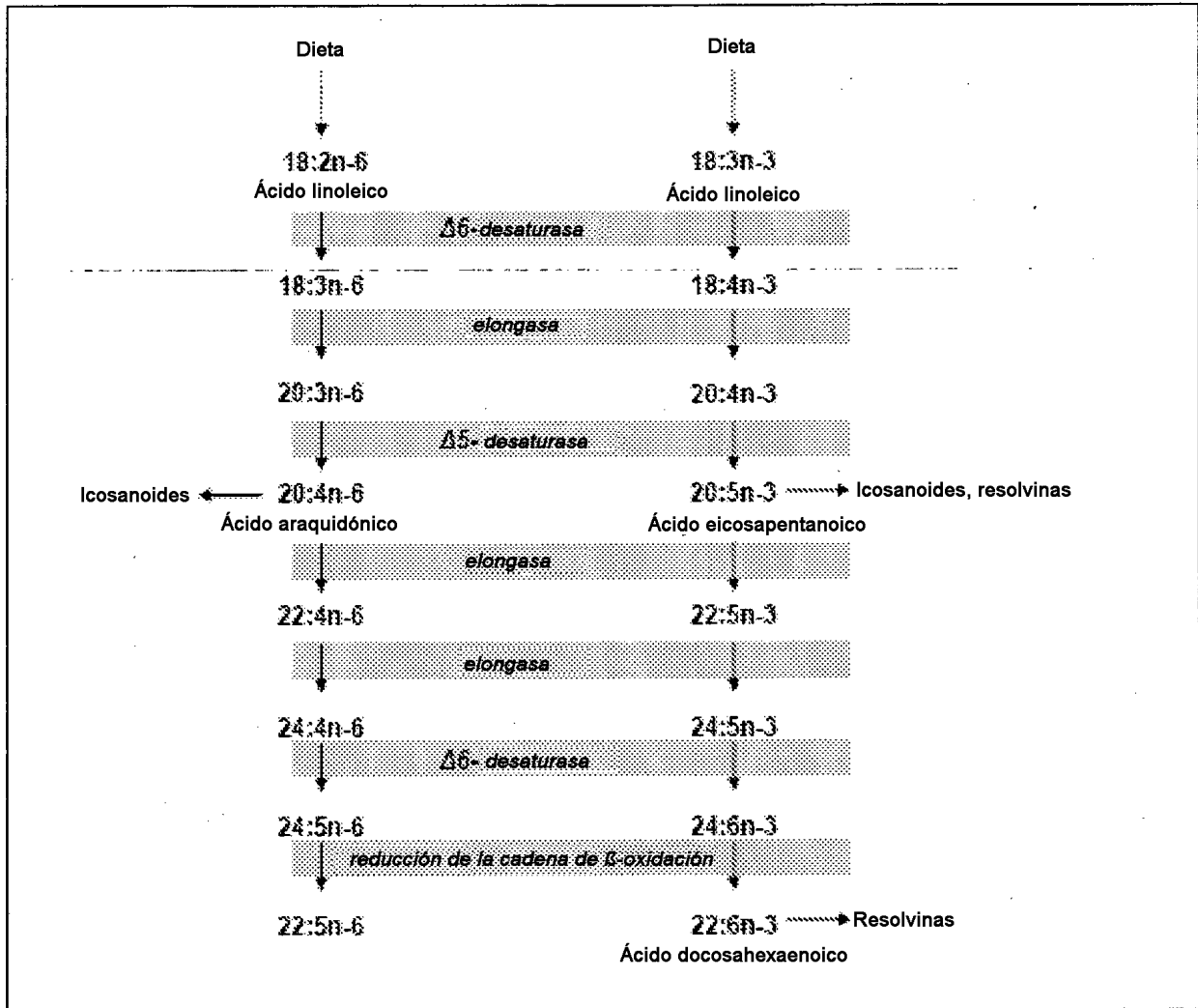
65 únicos ácidos grasos esenciales para los seres humanos; todos los otros ácidos grasos fisiológicamente y estructuralmente importantes se pueden derivar de estos dos ácidos grasos. Sin embargo, la conversión de LA en el

ácido graso de cadena más larga del ácido araquidónico (20:4n-6; ARA) y la conversión de ALA en ácido eicosapentanoico (20:5n-3, EPA) y ácido docosahexaenoico (22:6n-3; DHA) por las enzimas elongasa y desaturasa no es muy eficaz en seres humanos. Las estimaciones de conversión de LA en ARA y de ALA en EPA varían, pero raramente exceden el 10 %. Además, la conversión de ALA en DHA se estima que es incluso más baja, con estimaciones que varían del 4 % al 0,2 % solo (Gerster 1998; Burdge *et al.* 2002; Goyens *et al.* 2006). Estos ácidos grasos (ARA, EPA, DHA) no solo tienen funciones estructurales importantes, sino que ellos también son también convertidos en icosanoides y en resolvinas con una gama de funciones inmunológicas y fisiológicas (Tapiero *et al.* 2002; Calder 2006; Serhan 2006). ARA, EPA, y DHA se llaman PUFAs de cadena larga (LCPUFA, PUFAs con una longitud de cadena de carbono superior a 18) o LCPs, con ARA que pertenecen a los LCPUFAs de omega 6 y EPA y DHA de los LCPUFAs de omega 3.

[0068] La composición de una dieta en gran medida determina la incorporación de estos ácidos grasos en varias células y tejidos de manera compleja. Lo más importante es que los ácidos grasos, derivados de la dieta o sintetizados a partir de precursores, compiten en varios niveles para las mismas enzimas que determinan la incorporación a tejidos y/o conversión en metabolitos biológicamente activos: para enzimas que determinan (1) la incorporación en fosfolípidos y tejidos, (2) la liberación de membranas y otros depósitos, (3) la conversión en otros ácidos grasos y (4) la conversión en varios metabolitos (icosanoides, resolvinas). Estos icosanoides y resolvinas están involucrados en una amplia variedad de procesos inmunológicos y fisiológicos, regulan la liberación de una gama de hormonas y tienen un efecto en la función del sistema nervioso. Debido a la competencia de ácidos grasos para las enzimas de conversión, un exceso relativo en el consumo de LA promoverá la formación de ARA a costa de EPA y DHA. De forma similar, un exceso relativo en ALA conduce a una producción más alta de EPA y DHA sobre ARA. Consecuentemente, esto supondrá un desvío hacia metabolitos derivados de ARA, o hacia metabolitos derivados de EPA y DHA. De esta manera, las cantidades y proporciones absolutas entre los diferentes ácidos grasos en la dieta afectan a las funciones reguladoras y estructurales de los ácidos grasos y sus metabolitos.

[0069] La Tabla 3 ofrece una representación esquemática del metabolismo de ácidos grasos en seres humanos que comienza con los dos ácidos grasos esenciales ácido linoleico y ácido α -linolénico de fuentes dietéticas (vegetales). Todos los otros ácidos grasos importantes se pueden (teóricamente) derivar de estos ácidos grasos por conversión enzimática: las enzimas de desaturación ($\Delta 5$; $\Delta 6$) insertan nuevos límites dobles entre átomos de carbono y la enzima elongasa adiciona átomos de carbono a la cadena de carbono.

Tabla 3. Visión de conjunto del metabolismo de varios ácidos grasos



Visión de conjunto de las recomendaciones más recientes

5 [0070] Diferentes organizaciones han publicado pautas para la composición de nutrición enteral, dirigiéndose a necesidades dietéticas específicas de grupos de pacientes en particular. Por ejemplo, las pautas ESPEN han sido publicadas para un número de poblaciones de pacientes (es decir, Cardiología y Pulmonología; Gastroenterología; Geriátría; Hepatología; Debilitación por el VIH; Cuidados intensivos; Oncología no quirúrgica; Insuficiencia renal; Cirugía y trasplante). No obstante, ninguna de estas pautas específicamente se dirige a la composición dietética óptima para la nutrición enteral general, ni son recomendaciones detalladas para la composición de grasa incluida. Por otro lado, las recomendaciones para una dieta saludable y equilibrada dirigidas al público en general están haciéndose cada vez más detalladas conforme progresa el conocimiento del papel de la nutrición en la salud y particularmente en la prevención de enfermedades.

15 [0071] La disponibilidad y accesibilidad combinadas con el conocimiento público de nutrición saludable significa la idoneidad de estas recomendaciones dietéticas como un punto de partida cuando se considera la composición de grasa de productos de nutrición médica avanzada. Por lo tanto, parece imprescindible que los pacientes que reciben nutrición médica general deben beneficiarse de las mismas composiciones dietéticas que son consideradas ventajosas para la población general. Para determinar los niveles óptimos de (grupos de) ácidos grasos específicos, se hizo una comparación detallada de las recomendaciones para una ingesta de grasa dietética saludable y equilibrada de las organizaciones internacionales y nacionales, que incluía, entre otros, las organizaciones catalogadas a continuación. La lista mostrada no pretende ser completa, pero refleja la gama de recomendaciones que se aplican a la dieta "occidental":

- 25 ■ Health Council of the Netherlands (Países Bajos)
- British Nutrition Foundation (RU)
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (RU)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Alemania)

- Superior Health Council of Belgium (Bélgica)
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) & Centre National d'Etudes et de Recommandations sur la Nutrition et l'Alimentation (CNERNA) - Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (Francia)
- 5 ▪ Società Italiana di Nutrizione Umana (Italia)
- American Heart Association Nutrition Committee (EEUU)
- Food and Agriculture Organization & World Health Organization (FAO/WHO)
- International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL).

10 [0072] El punto de vista de una ingesta de grasa saludable ha cambiado a lo largo de las últimas décadas, desde una reducción de la ingesta de grasa total hasta más énfasis en la distinción de diferentes tipos de grasa y el reconocimiento de las así denominadas "grasas saludables". Los conocimientos científicos que deberían ser considerados niveles óptimos pueden diferir entre países, dando como resultado una variedad de recomendaciones. Sin embargo, diferentes recomendaciones universales pueden ser identificadas:

- 15 1. Reducir la ingesta total de energía (en parte) por una reducción de la ingesta de grasa;
2. Reducir la ingesta de grasas trans (principalmente derivadas de alimentos procesados);
3. Reducir la ingesta de grasas saturadas;
4. Reducir el consumo de ácidos grasos omega 6, en particular ácido linoleico (LA; 18:3n-6);
- 20 5. Aumentar el consumo de ácidos grasos EPA omega 3 de cadena larga (20:5n-3) y DHA (22:6n-3), por ejemplo mediante el aumento del consumo de pescado (graso) por lo menos 1-2 veces por semana.

25 [0073] En la Tabla 4 los inventores combinaron recomendaciones en la gama de lo que se considera una ingesta saludable y equilibrada de ácidos grasos: mientras que ninguna de las organizaciones proporciona recomendaciones/pautas para todos los aspectos de una ingesta de grasa óptima, la combinación de todas las recomendaciones / pautas resultó en la composición más equilibrada que cumplirán todas las recomendaciones / pautas mencionadas.

30 [0074] Estas recomendaciones se destinan a la población general (saludable) con el objetivo primario de prevenir la enfermedad y reducir la mortalidad relacionada con la práctica dietética, por ejemplo enfermedades cardiovasculares. Aunque las composiciones grasas de los alimentos actuales por sonda y de sorbo según la técnica anterior corresponden en su mayor parte con las recomendaciones para una ingesta de grasa saludable y equilibrada, varias diferencias pueden ser identificadas, en general atribuidas a la incorporación de DHA y EPA, de la que generalmente carecían en la técnica precedente los productos para nutrición enteral, y el contenido de LA, que es sistemáticamente demasiado alto en los productos de la técnica precedente para nutrición enteral.

35

40 **Tabla 4.** Recomendaciones nacionales e internacionales combinadas de 13 organizaciones nacionales e internacionales para la ingesta de distintos tipos de grasa. Valores de recomendación son expresados como porcentajes de la ingesta alimentaria calórica diaria; ingesta diaria calculada para 2 dietas calóricas, cuando estos productos son consumidos como sustitución dietética completa (nutrición completa).

| | Mínimo más alto - máximo más bajo | Ingesta diaria (g) con una dieta de 1500 kcal/día | Ingesta diaria (g) con una dieta de 2000 kcal/día |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Grasa total | 15 - 35 En% | 25.0 - 58.3 g | 33.3 - 77.8 g |
| Grasa saturada | Máximo 10 En% | Máximo 16.7 g | Máximo 22.2 g |
| Grasa insaturada | 15.3 - 33 En% | 25.5 - 55 g | 34.0 - 73.3 g |
| - MUFA | 10 - 30 En% | 16.7 - 50.0 g | 22.2 - 66.7 g |
| - PUFA | 5.3 - 12 En% | 8.8 - 20.0 g | 11.8 - 26.7 g |
| - LA | Adecuado 4 En% | Adecuado 6.7 g | Adecuado 8.9 g |
| - ALA | Mínimo 1 En% | Mínimo 1.7 g | Mínimo 2.2 g |
| - LA/ALA | 2.9 : 1 - 4.3 : 1 | 2.9 : 1 - 4.3 : 1 | 2.9 : 1 - 4.3 : 1 |
| - EPA + DHA | Mínimo 0.27 En% Mínimo 500 mg/día | Mínimo 450 mg Mínimo 500 mg | Mínimo 600 mg Mínimo 500 mg |
| Total ω-6 | 4 - 8 En% | 6.7 - 13.3 g | 8.9 - 17.8 g |
| Total ω-3 | 1.3 - 2 En% | 2.2 - 3.3 g | 2.9 - 4.4 g |
| ω -6/ω-3 | 2.1 : 1 - 6.2 : 1 | 2.1 : 1 - 6.2 : 1 | 2.1 : 1 - 6.2 : 1 |

Implementación de las recomendaciones

- 5 [0075] Los inventores ahora han descubierto que una fracción de grasa podría ser diseñada teniendo en cuenta las recomendaciones para una ingesta de grasa saludable y equilibrada, adecuada para la nutrición enteral. Después de la debida consideración, se propone la siguiente composición de grasa, que será discutida con más detalle en las siguientes secciones, y que tiene en cuenta:
- 10 1. Inclusión de una fuente de EPA y/o DHA: casi todas las organizaciones recomiendan una ingesta mínima de pescado (graso) de 1-2 veces/semana, que corresponde a una ingesta diaria mínima de aproximadamente 500 mg de EPA + DHA.
- 15 2. Selección de las fuentes de grasa apropiadas con un contenido de LA bajo: diferentes organizaciones recomiendan una reducción de la ingesta de LA a una ingesta mínima de 1 a 4 % de energía para adultos.
- 20 3. Inclusión de ácidos grasos de cadena media (MCFAs): la adición de una fuente de MCFAs proporciona una manera fácil y relativamente económica para reducir el contenido de LA (ver punto 2 arriba). Para reducir el contenido de LA a 4 % de energía, una cantidad equivalente a 4 % de energía de MCFAs se puede requerir (10-20 % de la composición de grasa).
- 25 4. Inclusión de una fuente rica en un ácido graso monoinsaturado (MUFA), por ejemplo, ácido oleico (18:1n-9): diferentes organizaciones recomiendan ingestas mínimas o adecuadas de MUFAs entre el 10 y el 30 % de energía. La inclusión de cantidades suficientes de MUFAs es una forma excelente para limitar la cantidad de ácido graso total saturado, al igual que para reemplazar los PUFAs omega 6 mencionados anteriormente .

[0076] En la estructura de esta solicitud, las expresiones "equilibrada", "más equilibrada" y similares se utilizan para indicar que la composición de grasa según la invención es una solución mejor para las recomendaciones para una ingesta de grasa saludable y equilibrada que las composiciones de grasa existentes disponibles comercialmente.

5 1. Inclusión de una fuente de EPA y/o DHA

[0077] El aumento del consumo de aceite de pescado, alto en ácidos grasos omega 3 EPA y DHA, tiene un efecto en una gama de procesos inmunológicos y fisiológicos, incluyendo fluidez de membrana y formas de funcionamiento y de transducción de señales. Lo más importante es que aumentar la ingesta de EPA y DHA reduce la producción de mediadores proinflamatorios tales como citocinas, interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés). Esto se consigue por (1) competición con el ácido araquidónico omega 6 (20:4n-6; ARA) para la incorporación en los fosfolípidos de membrana, que baja el contenido de ARA de las membranas celulares y, por lo tanto, su disponibilidad para la síntesis icosanoide, y (2) por competición para las mismas enzimas que convierten ARA en icosanoideos proinflamatorios (Calder 2006; Sijben et al. 2007).

[0078] Múltiples estudios (mecanicistas) han confirmado que el consumo de pescado suficiente tiene los siguientes efectos beneficiosos:

- reducción de marcadores inflamatorios de suero (p. ej. Zampelas et al. 2005)
- reducción en el ritmo cardíaco total (p. ej. Mozaffarian et al. 2005)
- reducción de la presión sanguínea (p. ej. Theobald et al. 2007)
- reducción de triglicéridos plasmáticos posprandiales y en ayunas (p. ej. Schwellenbach et al. 2006)
- protección contra las arritmias de corazón, muy probablemente por modulación de sodio miocárdico y canales de ion calcio (p. ej. Chrysohoou et al. 2007).

Un gran número de intervenciones con ingestas elevadas de PUFA n-3 han sido publicadas con el objetivo de reducir (y a veces tratar) síntomas de enfermedades relacionadas con inflamación crónica, incluyendo artritis reumatoide, asma, caquexia asociada al cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal. Otras enfermedades que se ha descubierto que están influidas por el consumo de ácidos grasos de aceite de pescado son, entre otras, enfermedades cardiovasculares (CVD), degeneración macular, osteoporosis, depresión, esquizofrenia, Déficit de Atención/Trastorno de Hiperactividad (ADHD), trastornos alimentarios, cáncer, quemaduras y trastornos de piel (Calder 2006).

La composición y pureza de los aceites de pescado disponibles varían considerablemente. No solo estos aceites son diferentes en la cantidad total de EPA y DHA, sino que también la proporción de EPA hasta DHA está sujeta a variación (ver Tabla 5). EPA y DHA tienen funciones diferentes en el cuerpo humano; efectos beneficiosos de EPA principalmente contribuyen a la inhibición competitiva de síntesis icosanoide de ARA, los atributos de DHA son frecuentemente enlazados al funcionamiento de la membrana. A pesar de estas diferencias en la funcionalidad, muchos estudios de intervención proporcionan muy poca información en la ingesta exacta de estos ácidos grasos, debido en buena medida a que estos niveles pueden ser difíciles de determinar en la dieta.

Tabla 5. Composiciones aproximadas de ácido graso (en gramos por 100 gramos) g) de diferentes aceites de pescado comúnmente usados. Fuente: "The Lipid Handbook, third edition. 2007. F.D. Gunstone, J.L. Hardwood, A.J. Dijkstra (Eds.). CRC Press, EEUU.

| | Anchoa | Sardina | Atún |
|---------------------------|--------|---------|------|
| Saturado | | | |
| 14:0 | 9 | 8 | 3 |
| 16:0 | 17 | 18 | 22 |
| Monoinsaturado | | | |
| 16:1 | 13 | 10 | 3 |
| 18:1 | 10 | 13 | 21 |
| Poliinsaturado n-3 | | | |
| 20:5n-3 (EPA) | 22 | 16 | 6 |
| 22:6n-3 (DHA) | 9 | 9 | 22 |

[0079] Las especies de pescado más frecuentemente usadas, es decir anchoa y sardina, se caracterizan por un exceso relativo de EPA sobre DHA, mientras, por el contrario, el aceite de atún es relativamente rico en DHA (Tabla 5). Por lo tanto, la proporción de EPA vs. DHA depende de las especies que se usen y el proceso de producción en gran medida determina la cantidad de estos ácidos grasos. Además del aceite de pescado, que contiene la mayor parte de EPA y DHA en forma de triglicéridos, EPA y DHA pueden ser también proporcionados como ésteres etílicos purificados. Por ejemplo, en el estudio se mostró que la suplementación moderada con DHA (0,7 g de DHA/día, de una fuente algal purificada) presión sanguínea diastólica baja en un plazo de 3 meses y este efecto fue más pronunciado que el obtenido por dosis más altas de EPA y DHA combinadas en otros estudios (Theobald et al.

2007). De forma similar, la suplementación con 1 g/día de DHA fue igualmente eficaz como 1,25 g de EPA+DHA en la reducción de los triglicéridos en plasma en los hombres mayores después de 8 semanas (Davidson et al. 1997). Los LCPUFAs omega 3 de ésteres y triglicéridos etílicos son igualmente bien incorporados en lípidos en el plasma, a pesar de cualquier diferencia posible en las señales de sincronización iniciales de absorción (Luley et al. 1990; Hansen et al. 1993).

Los LCPUFAs dietéticos pueden también ser administrados en forma de fosfolípidos, por ejemplo derivados de huevos. Mientras que algunos estudios reportaron una absorción intestinal superior de LCPUFAs omega 3 de fosfolípidos en comparación con triglicéridos (Carnielli et al. 1998), otros reportan apariencias similares de LCPUFAs en la fracción lipídica de plasma y prácticamente índices iguales de incorporación de ARA y DHA en glóbulos rojos tanto de fosfolípidos como de triglicéridos en niños (Sala-Vila et al. 2004; Sala-Vila et al. 2006).

[0080] Como se ha explicado antes, el ácido α -linolénico dietético (ALA) se puede convertir en ácidos grasos de cadena larga omega 3 EPA y DHA a través de conversión enzimática. La posibilidad surge mediante el aumento del consumo de ALA, los niveles en tejido de EPA y DHA pueden ser elevados. Fuentes ricas de ALA son aceites vegetales tales como aceite de linaza (aproximadamente 60 % de ALA), aceite de perilla (aproximadamente 50 % de ALA), y aceite de canola (aproximadamente 10 %). No obstante, la conversión de ALA en EPA (menos del 10 % de ALA dietético) y en DHA (menos del 4 % de ALA dietético) en adultos no es muy eficaz y es incluso reducida además en un 40-50 % con una dieta de antecedentes alta en PUFAs omega 6 (Gerster 1998; Williams et al. 2006). Esto sugiere que las ingestas altas de ALA serán requeridas para alcanzar el equivalente de las ingestas recomendadas de EPA+DHA. Por lo tanto, la adición de EPA + DHA preformado parece imperativa.

[0081] En conclusión, aumentar la ingesta dietética de LCPUFA omega 3 reduce el riesgo de diferentes enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, se puede esperar una mejora de salud general de una reducción de marcadores proinflamatorios, triglicéridos de suero reducidos, y/o una reducción en la presión sanguínea. Ingestas recomendadas de EPA+DHA varían del 0,15 al 0,5 % de energía. Para cumplir con la ingesta recomendada mínima de la mayoría de organizaciones, la ingesta diaria de EPA+DHA debería ser al menos de 500 mg/día (basada en una ingesta de alimento diaria mínima de 1500 kcal/día).

[0082] La fracción de grasa según la invención comprende entre el 3,0 y 6 % en peso de una combinación que consta de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), donde la cantidad de ALA > 2,5 % en peso, más preferiblemente > 2,7 % en peso, o preferiblemente gamas entre el 2,5 y 4,0 % en peso, y la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 2,5 % en peso, preferiblemente \leq 1,0 % en peso.

[0083] Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 pueden estar presentes como triglicéridos, ésteres de etilo, fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos u otras formas de calidad alimenticia.

2. Selección de las fuentes de grasa apropiadas con un contenido de LA bajo

[0084] Casi todos los productos comerciales corrientes contienen ácidos grasos esenciales (LA) ácido linoleico y ácido α -linolénico (ALA) para cumplir con los requisitos de ácidos grasos *mínimos*. No obstante, estos dos ácidos grasos son los precursores de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC PUFA) que se requieren para la función fisiológica normal de todos los tejidos. La ingesta de omega 6 por parte de la población general ha aumentado durante las últimas décadas de industrialización y el consenso total es que la dieta occidental ahora contiene demasiados ácidos grasos omega 6 y no suficientes ácidos grasos omega 3 (Ailhaud et al. (2006)). Esto tiene un efecto en una gama de funciones inmunológicas y fisiológicas.

[0085] Las recomendaciones para una ingesta mínima de LA varían del 1 al 4 % de la ingesta calórica total al día: las organizaciones francesas AFSSA y CNERNA-CNRS proporcionaron la máxima recomendación de 4 % de energía para adultos. Ninguno de los comités nacionales y consejos de salud han incluido un límite superior seguro para el consumo de LA. Sin embargo, el nivel de LA en la composición de grasa que se usa actualmente en un número de productos comerciales es varias veces superior a la ingesta que se considera adecuada para prevenir una deficiencia. Las razones para limitar el contenido de LA a una cantidad cerca de la ingesta máxima recomendada (adecuada) de 4 % de energía se discuten en la siguiente sección.

[0086] La conversión de ácidos grasos LA y ALA en sus LCPUFAs respectivos se controla por un complejo de factores metabólicos y la composición dietética (de ácido graso). Entre otros, aumentar la ingesta dietética de LCPUFAs reduce la conversión de LA y ALA supuestamente debido a la disminución de producto de las formas enzimáticas de desaturación y de alargamiento que son responsables de la conversión de LA y ALA (Brenna 2002). Además, Emken et al. (1994) agradablemente demostraron que la conversión de LA al igual que la de ALA en sus LCPUFAs respectivos (ARA, EPA, DHA) fue reducida en un 40-54 %, cuando la ingesta de LA fue aumentada de 15 a 30 g/día en voluntarios (Emken et al.1994). Estas ingestas de LA correspondieron al 4,7 y al 9,3 % de energía, respectivamente (dietas de 2800 kcal/día), que están en la gama de ingestas dietéticas normales de alimentos de sonda y de sorbo actualmente en el mercado. Para compensar la producción endógena reducida de ácidos grasos de cadena larga omega 3, EPA y DHA deberían ser suministrados a través de la dieta, que es otro argumento para incluir aceite de pescado en la composición según la invención.

[0087] Las ingestas altas de LA no solo reducen la conversión de LA y ALA en los ácidos grasos de cadena larga, pero LA también compite con ALA, EPA, al igual que con DHA para la incorporación en los fosfolípidos de tejido: la proporción entre los ácidos grasos dietéticos omega 6 y omega 3 tiene un efecto fuerte en la composición de tejido eventual. Como consecuencia, niveles altos de LA tienen un efecto marcado en la eficiencia de suplementación de aceite de pescado. Aunque las ingestas de ARA (un producto transformado de LA) juegan un papel también, LA es el PUFA predominante en una dieta normal (occidental). Hibbeln et al. (2006) compararon la diversidad a nivel mundial de ingestas dietéticas de ácidos grasos omega 6 y omega 3 con los riesgos de enfermedades mentales y cardiovasculares y estimaron un tejido objetivo para LCPUFAs omega 3: 60 % de ácidos grasos omega 3 en LCPUFAs (y 40 % n-6 de ácidos grasos en LCPUFAs) serían suficientes para proteger al 98 % de la población de mortalidad cardiovascular. Como este nivel solo se alcanza en poblaciones con consumos extremos de pescado (Japón, Groenlandia), propusieron un tejido objetivo más realista y moderado del 50 % de tejido LCPUFAs omega 3 (Hibbeln et al. 2006). El 50 % de objetivo de omega 3 para LCPUFAs de tejido por ejemplo corresponde a una reducción de aproximadamente el 60 % del riesgo relativo de muerte súbita proporcionados por Albert et al. (2002). Usando una fórmula que tiene en cuenta la competición entre los ácidos grasos para incorporación (Lands et al. 1992), la ingesta requerida de EPA+DHA fue calculada para alcanzar el objetivo del 50% de omega 3 en relación a la ingesta en segundo plano de LA (Figura 1). Este gráfico ilustra que la eficacia de suplementación de aceite de pescado mejora cuando la ingesta de LA se reduce, o en otras palabras, la eficacia de la suplementación de aceite de pescado es fuertemente reducida cuando la ingesta de LA es aumentada. Por ejemplo, una dosis de EPA+DHA 3 veces mayor se necesita para alcanzar el mismo nivel de tejido en una ingesta de 8,9 % de energía de LA que con una dieta que contiene 3,2 % de energía de LA. Sabiendo que LA compite con EPA y DHA para la incorporación en tejidos, ahora podemos determinar cómo el contenido LA de esta invención se refiere a las recomendaciones para la ingesta de pescado, que están en la gama de 0,2-0,5 % de energía de EPA+DHA.

[0088] En conclusión: para asegurarse de que el nivel de LA se puede considerar adecuado según todas las recomendaciones, se requiere un mínimo de un 4 % de energía de LA (recomendación francesa para adultos). Como los niveles más altos de LA reducirán la eficiencia de la suplementación de aceite de pescado y afectan perjudicialmente a la proporción de tejido omega 6/omega 3, este nivel de 4 % de energía debería preferiblemente ser considerado como el nivel máximo para productos nutricionalmente completos. A través de la modificación de los aceites actualmente usados en la producción (ver también sección siguiente) es posible bajar el contenido de LA a 4 % de energía, aunque se debería tener cuidado de mantener el contenido de ALA por encima del 1 % de energía de ALA (la ingesta mínima recomendada más alta de ALA). De esta manera la proporción omega 6/omega 3 de la fórmula se puede reducir a aproximadamente 3:1. Preferiblemente, la proporción ω -6: ω -3 en la composición de grasa según la invención es de aproximadamente 2.5:1 - 3.5:1, preferiblemente 3:1, donde el término aproximadamente se refiere a una desviación relativa del 10 %.

[0089] La fracción de grasa según la invención comprende del 10 al 15 % en peso de ácido linoleico (LA).

[0090] El ácido linoleico puede estar presente como triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos u otras formas de calidad alimenticia.

3. Inclusión de ácidos grasos de cadena media (MCFAs)

[0091] La mayor parte de los aceites vegetales actualmente disponibles contienen LA, que hace difícil reducir el contenido LA en una composición de grasa al 4 % de energía recomendado. Sin comprometer el contenido de grasa total, una solución posible sería aumentar otros ácidos grasos, por ejemplo MUFAs (es decir, ácido oleico). Desafortunadamente, los aceites disponibles que son ricos en MUFAs (aceite de oliva, aceite de girasol alto oleico) también contienen LA, lo que significa que un aumento en el contenido de MUFA produce un aumento del contenido de LA también. En cambio, el contenido de ácido graso saturado puede ser aumentado: los contenidos actuales de ácido graso saturado de la mayoría de los productos comerciales están bastante por debajo de las ingestas superiores recomendadas. No obstante, el aumento del contenido de ácido graso saturado no puede inmediatamente ser considerado un beneficio para la salud, pues éste por ejemplo aumenta los niveles de colesterol en el suero. Un grupo de ácidos grasos saturados que se pueden considerar una alternativa más saludable son los ácidos grasos de cadena media (MCFAs) que son naturalmente encontrados en forma de triglicéridos de cadena media (MCTs). Los MCTs son ésteres de ácidos grasos de cadena media de glicerol que consisten en 3 ácidos grasos saturados de cadena media (MCFAs), cada uno comprende de 6 a 12 átomos de carbono.

Las fuentes naturales de MCFAs son aceites de coco y aceites de nuez de palma. Cuando están hidrolizados, estos aceites proporcionan fuentes concentradas de MCFAs con longitudes de cadena principalmente de 8 (ácido octanoico o caprílico) y 10 (ácido decanoico o cáprico) átomos de carbono. Por lo tanto, en la práctica, cuando los MCTs o MCFAs son administrados, esto frecuentemente está limitado a ácidos grasos con cadenas de carbono 8 y 10, aunque (teóricamente) los MCFAs también incluyen cadenas de carbono de 6 y 12 átomos de carbono.

[0092] Por lo tanto, los MCFAs según la invención son preferiblemente seleccionados de MCTs originados por aceites de coco y/o aceites de nuez de palma. La longitud de cadena de los MCFAs según la invención es de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, preferiblemente de 8, 9 o 10, de la forma más preferible de 8 o 10 átomos de carbono de largo, o cualquier mezcla de los mismos.

[0093] Los MCFAs no se consideran esenciales y por lo tanto no se consideran una parte necesaria de la dieta normal. Aunque los MCFAs se categorizan como grasas saturadas, tienen propiedades fisiológicas y bioquímicas completamente diferentes en comparación con los ácidos grasos saturados de cadena larga, los cuales serán explicados más adelante.

(1) La digestión y absorción de MCFAs es más fácil y más rápida en comparación con ácidos grasos de cadena larga (LCFAs). Los MCFAs absorbidos del intestino delgado (intactos o después de la hidrólisis) son principalmente transportados a través de la vena portal al hígado. En cambio, los triglicéridos de cadena larga dietética son hidrolizados primero en el intestino delgado para LCFAs y reesterificados en las células mucosas del intestino delgado en triglicéridos de cadena larga. Ellos son luego incorporados en quilomicrones y alcanzan la circulación a través del sistema linfático (Bach et al. 1996; Snook et al. 1996). Por otra parte, la digestión y absorción de MCFAs no depende de enzimas pancreáticas o sales de bilis. Particularmente, pacientes con síndromes de malabsorción y/o insuficiencia pancreática se beneficiarán de una dieta rica en MCTs/MCFAs y los MCFAs son por lo tanto frecuentemente usados como la fuente de grasa preferida para estos pacientes (Marten et al. 2006).

(2) Los MCFAs cruzan fácilmente la membrana mitocondrial y son rápidamente oxidados (beta-oxidación). Esto es (en parte) debido al hecho de que los ácidos grasos que contienen de 6 a 12 carbonos no requieren carnitina para cruzar la membrana mitocondrial en el tejido del hígado de adultos saludables bien nutridos, que contrasta con la beta-oxidación dependiente de carnitina de ácidos grasos con 14 átomos de carbono o más (Calabrese et al. 1999). La beta-oxidación de ácidos grasos resulta de la producción de acetil-CoA que entra en el ciclo del Krebs para producir energía, pero el acetil-CoA puede también ser convertido en acetoacetato, beta-hidroxibutirato, y acetona, colectivamente llamada metilcetona. La absorción rápida de MCFAs en la mitocondria puede llevar a una producción excesiva de acetil-CoA y una producción alta de cuerpos de cetona (efecto cetogénico), que puede ser además metabolizado en el hígado, pero también se puede transportar por la circulación sistémica a otros tejidos para servir como una fuente de energía directamente disponible (Marten et al. 2006).

(3) La β -oxidación preferida de MCFA por mitocondria puede proteger a los PUFA de la oxidación, lo cual aumentaría la disponibilidad de EPA y DHA para la incorporación en los fosfolípidos de tejido. Un número pequeño de estudios de hecho han sugerido la existencia de tal efecto. Por ejemplo, en un estudio bebés prematuros fueron alimentados enteralmente y recibieron una fórmula con 40 % de MCFA (MCT) o una sin MCFA durante 7 días (Rodríguez et al. 2003). Después de este periodo la oxidación de una dosis estándar de LA marcado fue significativamente reducida en el grupo tratado con MCFA. De forma similar, la administración parenteral de una emulsión con MCFA combinada con triglicéridos de cadena larga (proporción 1:1) durante 8 días resultó en niveles ligeramente altos de LCPUFA en los fosfolípidos y triacilglicéridos de plasma en comparación con una emulsión con solo PUFAs en otro estudio con bebés prematuros (Lehner et al. 2006). No obstante, la evidencia de la protección de PUFAs proporcionando MCTs/MCFAs en adultos es limitada.

(4) La preferencia por β -oxidación de MCFAs por mitocondria para producción de energía es más alta comparado con LCFAs, que (teóricamente) significa que los ácidos menos grasos se almacenan en el tejido adiposo cuando son proporcionados como MCFAs y más se utilizan para generar energía (Metges et al. 1991).

[0094] La cantidad de MCFA o MCT requerida para reducir el contenido de LA es relativamente pequeña: por ejemplo para un producto comercial como Nutrison Standard (NV Nutricia) aproximadamente 4 % de energía de MCFAs (C8+C10) es suficiente - junto con una modificación de otras fuentes de aceite vegetal - para reducir el contenido LA de 8,3 a 4 % de energía. Esto correspondería aproximadamente del 10 al 15% de la composición de grasa como MCFA, o 6-8 g de MCFA (C8+C10) al día (1500 kcal/día). A estos niveles, no es posible que tenga lugar malestar gastrointestinal, se ha informado que niveles más altos han sido bien tolerados. Por ejemplo, una dieta con 40 % de energía de grasa, de los cuales el 50 % consistía en MCT, fue generalmente bien tolerada, aunque se reportó menor malestar gastrointestinal y náuseas ocasionales durante los primeros días de consumo (Bourque et al. 2003). De forma similar, se reportó que una dieta con 67 % de grasa como MCT (40 % de energía de grasa) fue tolerada por voluntarios (St-Onge et al. 2003).

[0095] En conclusión, para ayudar a bajar el contenido de LA de la composición de grasa, el PUFA total se puede reducir mediante el aumento de la cantidad de grasa saturada: el contenido total de ácido graso saturado de la mayoría de los productos comerciales corrientes es bajo (<5 % de energía) y se puede aumentar en los niveles recomendados antes (10-12 % de energía). Aunque los MCFAs se categorizan como grasa saturada, estos ácidos grasos son fácilmente digeribles y se oxidan rápidamente para producir energía, a diferencia de los ácidos grasos de cadena larga que se almacenan en el tejido adiposo. La inclusión de MCTs/MCFAs se pueden usar como una vía saludable de reducción del contenido de LA de los productos (dentro de los límites). Solo cantidades pequeñas de MCT/MCFA (10-15 % de la composición de grasa) se requieren para reducir el contenido de LA al nivel deseado de 4 % de energía, a condición de que otros aceites vegetales sean modificados también.

[0096] La fracción de grasa según la invención comprende del 10 al 20 % en peso preferiblemente del 14 al 18 % en peso, de la forma más preferible del 15,7 al 16,2 % en peso de ácidos grasos de cadena media (MCFA).

[0097] Los ácidos grasos de cadena media pueden estar presentes como triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos u otras formas de calidad alimenticia.

4. Inclusión de una fuente rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs)

[0098] Los ácidos grasos insaturados son sensibles a la oxidación, lo cual lleva a la producción de radicales de oxígeno dañinos y daño oxidante a las moléculas y células circundantes. Puesto que la sensibilidad a la oxidación de los ácidos grasos depende del número de enlaces dobles en la cadena de carbono de los ácidos grasos, los ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) son menos susceptibles a la oxidación que los ácidos grasos poliinsaturados.

[0099] El desarrollo de aterosclerosis, una respuesta inflamatoria crónica en las paredes de las arterias, se desencadena por la deposición de lipoproteínas (proteínas plasmáticas que llevan colesterol y triglicéridos) en la pared arterial. La lipoproteína oxidada de densidad baja (LDL) se cree que es más dañina para la pared arterial que la nativa LDL y la oxidación de LDL contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Concentraciones elevadas de LDL circulantes oxidadas muestran una relación positiva con la gravedad de eventos coronarios agudos y son indicadores de CHD tanto en pacientes CHD como en la población general (Covas, 2007).

La sustitución de ácidos grasos saturados con ácido oleico reduce el riesgo de desarrollar CHD, entre otros a través de la incorporación de ácido oleico a costa de ácido linoleico (C18:2n-6), que reduce la sensibilidad de LDL a la oxidación (Reaven et al., 1993; Covas, 2007). Además la concentración total de LDL en la sangre, al igual que la actividad de coagulación del factor VII, se reducen cuando los alimentos ricos en grasa saturada se sustituyen por alimentos ricos en aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico en hombres y mujeres de mediana edad en cuestión de semanas (Allman-Farinelli et al., 2005).

[0100] El ácido graso monoinsaturado es preferiblemente seleccionado del grupo de ácido palmitoleico (16:1), ácido oleico (18:1), ácido eicosenoico (20:1), ácido erúxico (22:1), ácido nervónico (24:1) o mezclas derivadas. De la forma más preferible, el ácido graso monoinsaturado comprende ácido oleico. De la forma más preferible, al menos 80 % en peso del ácido graso monoinsaturado es ácido oleico.

[0101] La fracción de grasa según la invención comprende del 35 al 79 % en peso, preferiblemente del 50 al 70 % en peso, de la forma más preferible del 50 al 60 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado.

[0102] Fuentes adecuadas para aumentar el contenido de MUFA son por ejemplo el aceite de girasol alto oleico, el aceite de alazor alto oleico y el aceite de oliva.

[0103] Los ácidos grasos monoinsaturados pueden estar presentes como triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos u otras formas de calidad alimenticia.

Preparación de la fracción de grasa

[0104] Cuando nos referimos a ella como la fracción de grasa según la invención, la composición de grasa puede estar disponible como una combinación o una mezcla como tal, puede estar disponible como un conjunto de componentes en una concentración definida en una composición nutricional, se puede preparar como tal, o se puede preparar añadiendo los diferentes componentes LA, ALA, DHA, EPA, MCFA y MUFA, o fuentes que comprenden dichos componentes junto con otros ingredientes para producir una composición nutricional que comprenda la composición de grasa según la invención. También puede estar disponible como un conjunto de partes, que comprenda componentes separados LA, ALA, DHA, EPA, MCFA y MUFA, o fuentes que comprenden dichos componentes para ser combinadas juntas en las cantidades definidas, opcionalmente acompañadas por instrucciones de cómo hacerlo.

[0105] La composición de grasa según la invención puede comprender además otro ácido graso, preferiblemente un ácido graso seleccionado del grupo de ácidos grasos saturados diferente del MCFA y ácidos grasos poliinsaturados que no sean ALA, DHA y EPA.

[0106] La composición de grasa según la invención se puede fabricar por un experto en la materia combinando las fuentes de grasa apropiadas en cantidades apropiadas. Según una forma de realización, las siguientes fuentes pueden ser combinadas: Aceite de canola, aceite de girasol alto oleico, aceite de pescado y aceite de MCT. Más en particular se combinan: aproximadamente el 37 % en peso de aceite de canola, aproximadamente el 42 % en peso de aceite de girasol alto oleico, aproximadamente el 2 % en peso de aceite de pescado y aproximadamente el 17 % en peso de aceite de MCT. Será obvio para el experto en la materia que las cantidades arriba dadas pueden variar con un determinado alcance dependiendo de la composición específica de la fuente de grasa.

Fracción de carbohidrato

[0107] Ventajosamente, la composición nutricional según la invención comprende uno o varios carbohidratos digeribles. Los carbohidratos digeribles positivamente influyen en las habilidades operativas de un paciente y adicionan el efecto ventajoso de la composición nutricional según la invención.

[0108] Según una forma de realización, la composición nutricional líquida según la invención contiene preferiblemente entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml, más preferiblemente entre 5 y 30 gramos por 100 ml, más preferiblemente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml de un producto líquido o cualquier número entero y fracción sin número entero entremedias.

[0109] Según una forma de realización, la composición nutricional líquida según la invención contiene preferiblemente una fracción de carbohidrato que comprende entre 30 y 62 % de energía de la energía total de la composición.

[0110] Ejemplos de carbohidratos digeribles son pentosas digeribles, hexosas digeribles y oligosacáridos digeribles, por ejemplo disacáridos digeribles y trisacáridos digeribles. Más específicamente, uno o varios carbohidratos digeribles se pueden elegir seleccionados del grupo de galactosa, manosa, ribosa, sacarosa, trehalosa, palatinosa, lactosa, maltodextrina, maltosa y glucosa.

Fracción de fibra dietética

[0111] Se conoce comúnmente que la fibra dietética juega un papel importante en la nutrición de personas saludables. Mantiene la función intestinal y elimina compuestos tóxicos proporcionando masa de deposición y sustrato a la flora intestinal y mantiene en buena condición la pared intestinal. Los pacientes hospitalizados que normalmente reciben nutrición clínica enteral necesitan fibra para estos fines, y el consumo de la mezcla de fibra adecuada es especialmente importante para pacientes que padecen de problemas intestinales, tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y similares, y que han recibido antibióticos. También personas con estreñimiento o con diarrea tienen interés especial en este tipo de nutrición, y lo mismo se aplica para personas que no son capaces de consumir la cantidad diaria recomendada de fibra por cualquier razón (p. ej. dieta). Una composición de fibra óptima:

- se asemejará a la composición de fibra normal como la consumida por personas sanas en países occidentales;
- producirá ácidos grasos de cadena corta beneficiosa (SCFA) en una proporción equilibrada y en un índice constante y suficiente durante el tránsito a través del íleon y del intestino grueso;
- no producirá gas a niveles demasiado altos o demasiado bajos;
- dará masa suficiente a las heces para facilitar la evacuación;
- no aumentará drásticamente la viscosidad de las heces.

[0112] Un gran número de composiciones nutricionales enterales se conocen en la técnica anterior que comprenden composiciones de fibra dietética óptimas y menos óptimas, tales como aquellas descritas en WO 93/100020 A2, EP 0483070 A2, EP 0486425 A2, EP 0504055 A2, EP 0570791 A2, y en particular en EP 0756828 B1.

[0113] La composición nutricional enteral según la invención pretende comprender cualquier fibra dietética o cualquier mezcla de fibras dietéticas. En particular, la composición nutricional enteral según la invención pretende que comprenda uno o varios fructo-oligosacáridos, inulina, fibra de acacia, goma arábiga, polisacárido de soja, celulosa alfa y almidón resistente.

[0114] En una forma de realización preferida, la composición nutricional enteral según la invención comprende una mezcla de fibras dietéticas como se describe en EP 075 828 B1. Más en particular, la composición nutricional enteral líquida comprende de 5 a 120 g/l de fibra dietética, donde la fracción de fibra dietética contiene del 15 al 50 % en peso de polisacáridos solubles sin almidón, del 15 al 45 % en peso de polisacáridos sin almidón insolubles, del 8 al 70 % en peso de oligosacáridos no digeribles que comprenden al menos un 8 % en peso, basándose en fibra, de inulina hidrolizada, y que comprende almidón resistente.

[0115] En una forma de realización preferida, la composición nutricional enteral según la invención comprende la mezcla de fibra dietética como se indica en la Tabla 6

Tabla 6 - Mezcla de fibra dietética preferida según la invención

| | |
|---|--|
| 11 % en peso de fructo-oligosacárido (Raftilose) | soluble y altamente fermentable |
| 23 % en peso de inulina (Raftiline ST) | soluble y altamente fermentable |
| 14 % en peso de fibra acacia/goma arábiga (no celulósica) | completamente soluble y altamente fermentable |
| 31 % en peso de polisacárido de soja (Fibrim) | > aproximadamente 90 % insoluble y fermentable |
| 12 % en peso alfa-celulosa (Vitacel) | insoluble y no fermentable |
| 9 % en peso de almidón resistente (Novelose) | insoluble y (aproximadamente 1/3 fermentable y aproximadamente 2/3 no fermentable) |

Micronutrientes

[0116] La composición nutricional líquida según la invención puede contener minerales, oligoelementos, vitaminas y otros micronutrientes, y sus cantidades están en general en las gamas como se especifica para Alimento para Fines Médicos Especiales (FSMP, por sus siglas en inglés).

[0117] Más específicamente, uno o varios de los siguientes micronutrientes puede estar presente en particular: sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, manganeso, molibdeno, zinc, selenio, magnesio, cromo, hierro, cobre, flúor, yodo, vitamina A (retinol), vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B5 (ácido Pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), vitamina B8 (biotina), vitamina B11 (ácido fólico), vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D2 (ergocalciferol), vitamina D3 (calcio), vitamina E (alfatocoferol), vitamina K, carotenoides, taurina, cisteína, colina, carnitina, y coenzima Q10.

Viscosidad

[0118] En una forma de realización de la presente invención, la viscosidad de la composición nutricional enteral líquida es inferior a 500 mPa.s, medido a 20° C (es decir, temperatura ambiente) a una velocidad de corte de 100 s⁻¹, preferiblemente entre 10 y 200 mPa.s, más preferiblemente entre 10 y 100 mPa.s, de la forma más preferible por debajo de 50 mPa.s. La viscosidad puede adecuadamente ser determinada usando un medidor de viscosidad rotacional que utilice una geometría de cono/plato. Esta viscosidad es ideal para administrar por vía oral la composición nutricional enteral líquida según la invención porque una persona puede fácilmente consumir una porción con una viscosidad baja tal como se muestra en la presente invención. Esta viscosidad es también ideal para dosificaciones unitarias que son alimentadas por sonda.

[0119] En una forma de realización de la presente invención, la densidad de la composición varía entre 1,00 g/ml y 1,20 g/ml, especialmente entre 1,05 g/ml y 1,15 g/ml.

Unidad de dosificación

[0120] La composición nutricional enteral líquida según la invención preferiblemente tiene la forma de un alimento completo, es decir puede cumplir con todas las necesidades nutricionales del usuario. Como tal, la composición nutricional enteral líquida según la invención contiene preferiblemente de 1000 a 2500 kcal por dosificación diaria. Dependiendo de la condición del paciente, una dosis diaria es aproximadamente de 25 a 35 kcal/kg de peso corporal/día. Por lo tanto, una dosis diaria típica para una persona de 70 kg contiene aproximadamente 2000 kcal. El alimento completo puede estar en forma de unidades de dosificación múltiple, por ejemplo de 8 (250 ml/unidad) a 2 unidades (1l/unidad) al día para un suministro de energía de 2000 kcal/día utilizando una composición nutricional enteral líquida según la invención de 1,0 kcal/ml. Preferiblemente, la composición nutricional se adapta para la alimentación por sonda.

[0121] La composición nutricional enteral líquida puede también ser un suplemento de alimento oral, por ejemplo para usarse junto con un alimento no médico o dieta normal. Preferiblemente, como un suplemento oral, la composición nutricional enteral líquida contiene por dosificación diaria menos de 1500 kcal, en particular como un suplemento, la composición nutricional enteral líquida contiene de 500 a 1000 kcal por dosis diaria. El suplemento alimenticio puede ser en forma de unidades de dosificación múltiple, por ejemplo de 2 (250 ml/unidad) a 10 unidades (50 ml/unidad) al día para un suministro de energía de 500 kcal/día utilizando una composición nutricional enteral líquida según la invención de 1,0 kcal/ml.

[0122] Preferiblemente, la composición nutricional es envasada, almacenada y proporcionada en un contenedor como una bolsa de plástico o una bolsa o similar. Una variedad de tales contenedores es conocida, por ejemplo contenedores de 500 ml, 1000 ml, y 1500 ml se conocen en la técnica. Debe observarse que cualquier contenedor adecuado puede utilizarse para envase, almacenamiento y proporcionan la composición nutricional según la invención.

[0123] En una forma de realización de la presente invención, la composición nutricional enteral líquida es proporcionada en una forma de líquido preparado para usar y no requiere reconstitución o mezcla antes del uso. La composición nutricional enteral líquida según la invención puede ser alimentada por sonda o administrada por vía oral. Por ejemplo, la composición según la invención se puede proporcionar en una lata, en hebra y en bolsa. No obstante, una composición se puede proporcionar a una persona con necesidad de la misma en polvo, adecuado para la reconstitución usando una solución acuosa o agua de manera que la composición nutricional enteral se produzca según la invención. Así en una forma de realización de la presente invención, la presente composición es en forma de un polvo, acompañado con instrucciones para disolverse o reconstruirse en una composición acuosa o agua para llegar a la composición enteral nutricional líquida según la presente invención. En una forma de realización de la presente invención, la presente composición enteral nutricional líquida puede así ser obtenida por disolución o reconstituyendo un polvo, preferiblemente en una composición acuosa, en particular agua.

[0124] En una forma de realización de la presente invención, la composición según la invención es envasada. El envase puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo un cartón en forma de bloque, por ejemplo para ser

5 vaciado con una paja; un vaso de cartón o de plástico con tapadera extraíble; una botella de pequeño tamaño por ejemplo para la gama de 80 ml a 200 ml, y tazas pequeñas por ejemplo para la gama de 10 ml a 30 ml. Otro modo de envase adecuado es la inclusión de volúmenes pequeños de líquido (p. ej. de 10 ml a 20 ml) en cáscaras o cápsulas sólidas o semisólidas comestibles, por ejemplo revestimientos tipo gelatina y similares. Otro modo de envase adecuado es un polvo en un contenedor, por ejemplo un sobre, preferiblemente con instrucciones para disolverse o reconstituirse en una composición acuosa o agua.

Preparación

10 [0125] La composición nutricional líquida según la invención se puede preparar usando métodos estándar de uso conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, la composición nutricional líquida, la fracción de proteína y la fracción de grasa según la invención se pueden preparar como se describe arriba ("Preparación de la mezcla de proteína" y "Preparación de la mezcla de grasa"). Según una forma de realización, el método para preparar la composición nutricional líquida según la invención comprende al menos los siguientes pasos:

15 (a) mezclar las fuentes de proteína, carbohidrato y fibra con agua para obtener una mezcla A (p. ej. ver: "Preparación de la fracción de proteína");

20 (b) mezclar dicha mezcla A con una solución mineral que comprende minerales y oligoelementos para obtener una mezcla B;

(c) ajustar el pH de dicha mezcla B por lo menos aproximadamente a 8;

25 (d) calentar dicha mezcla B a una temperatura que varíe entre aproximadamente entre 70 y 90° C durante como mucho aproximadamente 30 segundos;

(e) añadir una mezcla de grasa a dicha mezcla B para obtener una mezcla C y homogeneizar dicha mezcla C (p. ej. ver: "Preparación de la fracción de grasa");

30 (f) mezclar dicha mezcla C con una solución vitamínica para obtener una mezcla D;

(g) ajustar el pH de dicha mezcla D a un valor que varía entre aproximadamente 7,8 a 8;

35 (h) rellenar dicha mezcla D en un contenedor; y

(i) esterilizar dicho contenedor, por ejemplo en un autoclave.

Efectividad

40 [0126] La presente invención también afecta a un método de provisión de nutrición a una persona con necesidad de la misma, las etapas de administración a dicha persona incluyen la composición nutricional según la presente invención. Dicha persona puede ser un anciano, una persona que esté en un estado de enfermedad, una persona que esté recuperándose de un estado de enfermedad, o una persona que esté desnutrida.

45 La presente invención también se refiere al uso de una composición nutricional líquida según la invención, como una alimentación por sonda, en particular para alimentación por sonda a largo plazo. Como se utiliza en este caso, el término "a largo plazo" significa más de un mes (30 días). Es obvio que la nutrición, cuando es adecuada para la nutrición a largo plazo, es también adecuada para cualquier otro periodo de nutrición más corto, tal como nutrición de término medio (de 10 a 30 días) y nutrición a corto plazo (entre 1 y 10 días).

50 [0127] Cuando se administra a pacientes con necesidad de nutrición enteral, una incidencia inferior de indicaciones clínicas fue observada para la composición según la invención, en comparación con una composición según el estado de la técnica, en particular para complicaciones clínicas del tracto digestivo superior (náuseas, vómito, uso de antiácidos), pero también para complicaciones clínicas del tracto digestivo inferior (diarrea, estreñimiento), eventos adversos gastrointestinales, eventos adversos relacionados con neumonía y eventos adversos serios.

55 [0128] Según una forma de realización, la composición nutricional enteral líquida según la invención se puede administrar a un paciente con necesidad de la misma, para prevenir dichas complicaciones clínicas del tracto digestivo superior e inferior.

60 [0129] Según otra forma de realización, la composición nutricional enteral líquida de acuerdo con la invención se puede administrar a un paciente con necesidad de la misma, que fue alimentado con una composición nutricional enteral de la técnica anterior y/o que ha desarrollado dichas complicaciones clínicas del tracto digestivo superior e inferior, para tratar y reducir dichas complicaciones clínicas del tracto digestivo superior e inferior.

65 [0130] Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de una composición nutricional enteral líquida según la invención, para la producción de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones del

tracto digestivo superior y/o inferior en un paciente alimentado a través de sonda. Preferiblemente, las condiciones son seleccionadas del grupo de náuseas y vómito. La invención ahora además será esclarecida a través de diferentes ejemplos, sin estar limitado así.

5 Experimental

Ejemplo 1

[0131] **Métodos:** en un estudio de dos países, multi-centro, aleatorio, controlado, doble ciego, de diseño cruzado, 28 residentes de asilo de ancianos en la alimentación por sonda de término largo recibieron en diferente orden una alimentación por sonda que contenía la composición nutricional según la invención (NN) y un producto de control (Nutrison MF, Nutricia, Países Bajos (N), ver Tabla 7) durante 4 semanas (2 semanas cada producto). Uso seguro a través del registro (serio) de eventos adversos ((S)AE), uso de medicación, incidencia de diarrea y estreñimiento basado en la frecuencia de deposición y consistencia (usando la Escala de Forma de Deposiciones de Bristol), y dolencias gastrointestinales subjetivas. Se realizaron análisis estadísticos para la población ITT y PP comparando NN con N. Las pruebas estadísticas son conducidas a dos caras con un nivel de importancia del 5 %. Todos los intervalos de confianza son presentados a dos caras con un coeficiente de confianza del 95 %.

Tabla 7: Composición de producto evaluado y producto de control por 100 ml

| | | Producto Evaluado | Producto de Control |
|--|--------------|-------------------|---------------------|
| Energía | kcal | 100 | 100 |
| Proteína | % de energía | 16 | 16 |
| TOTAL | g | 4,0 | 4,0 |
| Proteína de caseína g | g | 1,0 | 4,0 |
| Proteína de lactosuero | g | 1,4 | 0,0 |
| Proteína de soja | g | 0,8 | 0,0 |
| Proteína de guisante | g | 0,8 | 0,0 |
| Grasa | % de energía | 35 | 35 |
| TOTAL (todos los ácidos grasos + glicerol) | g | 3,9 | 3,9 |
| FA saturado | g | 0,8 | 0,4 |
| del cual MCT (C8+C10) | g | 0,6 | 0,0 |
| FA monoinsaturado | g | 2,3 | 2,3 |
| FA poliinsaturado | g | 0,6 | 1,2 |
| de los cuales: | | | |
| ácido linolénico (LA) 18:2 ω -6 | g | 0,42 | 0,9 |
| ácido alfa-linolénico (ALA) 18:3 ω -3 | g | 0,10 | 0,2 |
| DHA | g | 0,014 | 0,000 |
| DHA + EPA | g | 0,033 | 0,000 |
| proporción n6:n3 | | 3,0 | 4,8 |
| Carbohidratos | % de energía | 49 | 49 |
| TOTAL | g | 12,25 | 12,25 |
| Fibra | % de energía | 0 | 0 |
| TOTAL | g | 1,5 | 1,5 |
| Minerales* | | | |
| Na | mg | 100 | 100 |
| K | mg | 150 | 150 |
| Cl | mg | 125 | 125 |
| Ca | mg | 80 | 80 |
| P | mg | 72 | 72 |
| Mg | mg | 23 | 23 |
| Oligoelementos | | | |
| Fe | mg | 1,6 | 1,6 |
| Zn | mg | 1,2 | 1,2 |
| Cu | μ g | 180 | 180 |
| Mn | mg | 0,33 | 0,33 |
| F | μ g | 100 | 100 |
| Mo | μ g | 10 | 10 |

| | | | |
|---------------------------------|-------|------|------|
| Se | µg | 5,7 | 5,7 |
| Cr | µg | 6,7 | 6,7 |
| I | µg | 13 | 13 |
| Vitaminas | | | |
| vitamina A (retinol) | µg RE | | 82 |
| carotenoides | mg | 0,2 | 0,2 |
| beta caroteno | µg | 86 | - |
| vitamina D3 (colecalfiferol) | µg | 1,0 | 0,7 |
| vitamina E (tocoferol) | mg | 1,3 | 1,3 |
| vitamina K | µg | 5,3 | 5,3 |
| Vitamina B1 (tiamina) | mg | 0,15 | 0,15 |
| vitamina B2 (riboflavina) | mg | 0,16 | 0,16 |
| vitamina B3 (niacina) | mg NE | 1,8 | 1,8 |
| vitamina B5 (ácido pantoténico) | mg | 0,53 | 0,53 |
| vitamina B6 (piridoxina) | mg | 0,17 | 0,17 |
| vitamina B8 (biotina) | mg | 4 | 4 |
| vitamina B11 (ácido fólico) | µg | 27 | 27 |
| vitamina B12 (cianocobalamina) | µg | 0,21 | 0,21 |
| vitamina C (ácido ascórbico) | µg | 10 | 10 |
| | mg | | |
| Adiciones Extra | | | |
| Colina | mg | 37 | 37 |

5 **Resultados:** Edad media y BMI de la población ITT (n=28) era de 63 años y 25,5 kg/m². El período medio (min - max) de alimentación por sonda antes del estudio fue de 26 (1 - 208) meses. La ingesta diaria media durante el estudio fue de 1339 (786 - 2100) ml con NN y 1178 (786 - 2000) ml con N (p = 0,043). Se observó una tendencia definida hacia la incidencia inferior de estreñimiento en NN (31 % vs 50 %, p = 0,070). Las incidencias de todos los otros parámetros evaluados fueron en general bajas en NN en comparación con N (NN vs N: náuseas 8 % vs 20 %, vómito 4 % vs 12 %, flatulencia 19 % vs 16 %, diarrea 31 % vs 36 %, estreñimiento 23 % vs 36 %, uso de laxantes 73 % vs 79 %, anti-diarreicos 0 % vs 0 %, antiácidos 54 % vs 57 %, antibióticos 4 % vs 18 %, opioides 15 % vs 18 %, gastrointestinal AE 12 % vs 18 %, neumonía AE 8 % vs 14 %, otros AE 8 % vs 14 %, SAE 4 % vs 14 %), aunque las diferencias no eran significativas a un nivel importante de 0,05. Los análisis PP (n = 21) mostraron tendencias similares.

Ejemplo 2

15 [0132] La Tabla 8 muestra varias composiciones según la invención, adecuadas como por ejemplo alimentación adulta por sonda, alimentación pediátrica por sonda o suplemento nutricional oral adulto.

Tabla 8: Composiciones enterales según la invención

| Componente | Ej. 1 Alimentación adulta por sonda | Ej. 2 Alimentación pediátrica por sonda | Ej. 3 Suplemento nutricional adulto oral |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Valor energético (kcal/100 ml) | 100 | 150 | 240 |
| Proteína (% de energía) | 16 | 16 | 16 |
| Grasa (% de energía) | 35 | 35 | 35 |
| Carbohidratos (% de energía) | 49 | 49 | 49 |
| Proteína (g/100 ml) | 4 | 6 | 9,6 |
| Proteína de guisante | 0,8 | 1,2 | 1,9 |
| Proteína sérica | 1,4 | 2,1 | 3,4 |
| Caseína | 1,0 | 1,5 | 2,4 |
| Proteína de soja | 0,8 | 1,2 | 1,9 |
| Carbohidratos (g/100 ml) | 12,3 | 18,3 | 29,7 |
| Grasa (g/100 ml) | 3,9* | 5,8* | 9,3* |
| Grasa saturada | 1,0 | 1,5 | 2,4 |
| - MCFA | 0,6 | 0,9 | 1,4 |
| Grasa insaturada | 2,9 | 4,3 | 6,9 |
| - MUFA | 2,2 | 3,2 | 5,2 |
| - PUFA | 0,7 | 1,1 | 1,7 |
| - LA | 0,5 | 0,8 | 1,3 |
| - ALA | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| - EPA + DHA | 0,03 | 0,03 | 0,03 |
| ALA + EPA + DHA | 0,16 | 0,23 | 0,35 |
| ω-6 / ω-3 | 2,9: 1 | 3,1: 1 | 3,1: 1 |

| | | | |
|---|-----|-----|-------|
| Viscosidad (mPa.s) | 18 | 35 | 70-85 |
| Densidad (kg/l) | 1,1 | 1,1 | 1,1 |
| * en estos ejemplos 3,9 g de grasa es igual a 3,7 g de ácidos grasos; 5,8 g de grasa es igual a 5,5 g de ácidos grasos; 9,3 g de grasa es igual a 8,7 g de ácidos grasos. | | | |

Referencias

[0133]

5 Ailhaud, G., F. Massiera, P. Weill, P. Legrand, J. M. Alessandri and P. Guesnet (2006). "Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity." Prog Lipid Res 45(3): 203-36 .

10 Albert, C. M., H. Campos, M. J. Stampfer, P. M. Ridker, J. E. Manson, W. C. Willett and J. Ma (2002). "Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death." N Engl J Med 346(15): 1113-8 .

Allman-Farinelli, M. A., K. Gomes, et al. (2005). "A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity." J Am Diet Assoc 105(7): 1071-9 .

15 Bach, A. C., Y. Ingenbleek and A. Frey (1996). "The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy?" J Lipid Res 37(4): 708-26 .

Bemelmans, W. J., J. Broer, E. J. Feskens, A. J. Smit, F. A. Muskiet, J. D. Lefrandt, V. J. Bom, J. F. May and B. Meyboom-de Jong (2002). "Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study." Am J Clin Nutr 75(2): 221-7 .

20 Bourque, C., M. P. St-Onge, A. A. Papamandjaris, J. S. Cohn and P. J. Jones (2003). "Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols, and N-3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women." Metabolism 52(6): 771-7 .

25 Brenna, J. T. (2002). "Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man." Curr Opin Clin Nutr Metab Care 5(2): 127-32 .

30 Burdge, G. C. and S. A. Wootton (2002). "Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women." Br J Nutr 88(4): 411-20 .

Calabrese, C., S. Myer, S. Munson, P. Turet and T. C. Birdsall (1999). "A cross-over study of the effect of a single oral feeding of medium chain triglyceride oil vs. canola oil on post-ingestion plasma triglyceride levels in healthy men." Altern Med Rev 4(1): 23-8 .

35 Calder, P. C. (2006). "n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases." Am J Clin Nutr 83(6 Suppl): 1505S-1519S .

40 Carnielli, V. P., G. Verlato, F. Pederzini, I. Luijendijk, A. Boerlage, D. Pedrotti and P. J. Sauer (1998). "Intestinal absorption of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants fed breast milk or formula." Am J Clin Nutr 67(1): 97-103 .

45 Covas, M.I. (2007). "Olive oil and the cardiovascular system." Pharmacol Res 55(3): 175-86 .

Chrysohoou, C., D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, J. Skoumas, X. Krinos, Y. Chloptsios, V. Nikolaou and C. Stefanadis (2007). "Long-term fish consumption is associated with protection against arrhythmia in healthy persons in a Mediterranean region--the ATTICA study." Am J Clin Nutr 85(5): 1385-91 .

50 Davidson, M. H., K. C. Maki, J. Kalkowski, E. J. Schaefer, S. A. Torri and K. B. Drennan (1997). "Effects of docosahexaenoic acid on serum lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." J Am Coll Nutr 16(3): 236-43 .

55 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2006). Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn .

- Emken, E. A., R. O. Adlof and R. M. Gulley (1994). "Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males." *Biochim Biophys Acta* 1213(3): 277-88 .
- 5 Gerster, H. (1998). "Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)?" *Int J Vitam Nutr Res* 68(3): 159-73 .
- Goyens, P. L., M. E. Spilker, P. L. Zock, M. B. Katan and R. P. Mensink (2006). "Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio." *Am J Clin Nutr* 84(1): 44-53 .
- 10 Hansen, J. B., J. O. Olsen, L. Wilsgard, V. Lyngmo and B. Svensson (1993). "Comparative effects of prolonged intake of highly purified fish oils as ethyl ester or triglyceride on lipids, haemostasis and platelet function in normolipemic men." *Eur J Clin Nutr* 47(7): 497-507 .
- 15 Health Council of the Netherlands (2006). Guidelines for a healthy diet 2006. publica-tion nr. 2006/21. The Hague .
- Hibbeln, J. R., L. R. Nieminen, T. L. Blasbalg, J. A. Riggs and W. E. Lands (2006). "Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity." *Am J Clin Nutr* 83(6 Suppl): 1483S-1493S .
- 20 ISSFAL (2004). Recommendations for intake of polyunsaturated fatty acids in healthy humans. Brighton, International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids .
- Lands, W. E., B. Libelt, A. Morris, N. C. Kramer, T. E. Prewitt, P. Bowen, D. Schmeisser, M. H. Davidson and J. H. Burns (1992). "Maintenance of lower proportions of (n - 6) eicosanoid precursors in phospholipids of human plasma in response to added dietary (n - 3) fatty acids." *Biochim Biophys Acta* 1180(2): 147-62 .
- 25 Lehner, F., H. Demmelmair, W. Roschinger, T. Decsi, M. Szasz, K. Adamovich, R. Arnecke and B. Koletzko (2006). "Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants." *J Lipid Res* 47(2): 404-11 .
- 30 Luley, C., H. Wieland and J. Grünwald (1990). "Bioavailability of omega-3 fatty acids: ethyl ester preparations are as suitable as triglyceride preparations." *Akt.Ernähr.-Med.* 15: 123-5 .
- Marten, B., M. Pfeuffer and J. Schrezenmeier (2006). "Medium-chain triglycerides." *International Dairy Journal* 16: 1374- 82 .
- 35 Metges, C. C. and G. Wolfram (1991). "Medium- and long-chain triglycerides labeled with 13C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans." *J Nutr* 121(1): 31-6 .
- Mozaffarian, D., A. Geelen, I. A. Brouwer, J. M. Geleijnse, P. L. Zock and M. B. Katan (2005). "Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Circulation* 112(13): 1945-52 .
- 40 Reaven, P., S. Parthasarathy, et al. (1993). "Effects of oleate-rich and linoleate-rich di-ets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hyper-cholesterolemic subjects." *J Clin Invest* 91(2): 668-76 .
- 45 Rodriguez, M., S. Funke, M. Fink, H. Demmelmair, M. Turini, G. Crozier and B. Koletzko (2003). "Plasma fatty acids and [13C]linoleic acid metabolism in preterm infants fed a formula with medium-chain triglycerides." *J Lipid Res* 44(1): 41-8 .
- Sala-Vila, A., C. Campoy, A. I. Castellote, F. J. Garrido, M. Rivero, M. Rodriguez-Palmero and M. C. López-Sabater (2006). "Influence of dietary source of doco-sahexaenoic and arachidonic acids on their incorporation into membrane phospholipids of red blood cells in term infants." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74(2): 143-8 .
- 50 Sala-Vila, A., A. I. Castellote, C. Campoy, M. Rivero, M. Rodriguez-Palmero and M. C. Lopez-Sabater (2004). "The source of long-chain PUFA in formula supple-ments does not affect the fatty acid composition of plasma lipids in full-term in- fants." *J Nutr* 134(4): 868-73 .
- 55 Schwellenbach, L. J., K. L. Olson, K. J. McConnell, R. S. Stolcpart, J. D. Nash and J. A. Merenich (2006). "The triglyceride- lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides." *J Am Coll Nutr* 25(6): 480- 5 .
- 60

- Serhan, C. N. (2006). "Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins." *Anesthesiol Clin* 24(2): 341-64 .
- 5 Sijben, J. W. and P. C. Calder (2007). "Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease." *Proc Nutr Soc* 66(2): 237-59 .
- Snook, J. T., S. Park, G. Wardlaw, R. Jandacek, D. Palmquist, M.-S. Lee and J. Hoover (1996). "Chylomicron fatty acid composition and serum lipid concentrations in subjects fed caprenin or palm oil/palm kernel oil as the major dietary fat." *Nutrition Research* 16(6): 925-36 .
- 10 St-Onge, M. P., C. Bourque, P. J. Jones, R. Ross and W. E. Parsons (2003a). "Medium-versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women." *Int Obes Relat Metab Disord* 27(1): 95-102 .
- 15 Tapiero, H., G. N. Ba, P. Couvreur and K. D. Tew (2002). "Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies." *Biomed Pharmacother* 56(5): 215-22 .
- Theobald, H. E., A. H. Goodall, N. Sattar, D. C. Talbot, P. J. Chowienczyk and T. A. Sanders (2007). "Low-dose docosahexaenoic acid lowers diastolic blood pressure in middle-aged men and women." *J Nutr* 137(4): 973-8 .
- 20 Williams, C. M. and G. Burdge (2006). "Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources." *Proc Nutr Soc* 65(1): 42-50 .
- Zampelas, A., D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, U. N. Das, C. Chrysohoou, Y. Skoumas and C. Stefanadis (2005). "Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study." *J Am Coll Cardiol* 46(1): 120-4 .
- 25

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional enteral líquida que contiene:

5 (i) una fracción de proteína que contiene más del 25 % en peso y hasta el 80 % en peso de proteína vegetal que contiene al menos una fuente de proteína de guisante intacta, la fracción de proteína que contiene además una proteína láctea seleccionada del grupo de caseína, que incluye caseína micelar y caseinato, y proteína de lactosuero;

10 (ii) una fracción de grasa que contiene

(a) del 8 al 15 % en peso de ácido linolénico (LA);

(b) del 3,0 al 6,0 % en peso de una combinación que contiene ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), donde la cantidad de ALA > 2,5 % en peso y la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 2,5 % en peso;

15 (c) del 10 al 20 % en peso de al menos un ácido graso de cadena media (MCFA); y

(d) del 35 al 79 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA), donde todas las cantidades relativas son calculadas basadas en la cantidad total de ácidos grasos en la fracción de grasa.

20 2. Composición nutricional enteral líquida según la reivindicación 1, que comprende además una o varias fracciones de carbohidrato, una fracción de fibra dietética y micronutrientes.

25 3. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de proteína que comprende del 30 al 50 % en peso, más en particular del 35 al 45 % en peso de proteína vegetal en relación a la proteína total en la fracción de proteína.

30 4. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de proteína que comprende del 5 al 60 % en peso, en particular del 10 al 30 % en peso, más en particular del 15 al 25 % en peso de proteína de guisante, en relación a la proteína total en la fracción de proteína.

5. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de proteína que comprende además una segunda proteína vegetal, diferente a la proteína de guisante, preferiblemente seleccionada del grupo de proteína de soja, de arroz, y de trigo, de la forma más preferible de soja.

35 6. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de proteína que comprende 50 - 70 % en peso de al menos uno o varios de dichas proteínas lácteas, relativamente a la proteína total en la fracción de proteína.

40 7. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de proteína que contiene proteína de guisante, de soja, de caseína y de lactosuero, donde la fracción de proteína preferiblemente consiste en:

- del 20 al 40 % en peso de caseína,

- del 20 al 40 % en peso de proteína de lactosuero,

45 - del 13 al 25 % en peso de proteína de soja, y

- del 13 al 25 % en peso de proteína de guisante,

en relación a la proteína en la fracción de proteína, donde la suma de dichas proteínas es igual a 100 % en peso.

50 8. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de grasa que comprende del 12,5 al 14,5 % en peso, de la forma más preferible del 13,5 al 13,9 % en peso de ácido linoleico (LA), calculado relativamente a la cantidad de total de ácidos grasos en la fracción de grasa.

55 9. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de grasa que comprende del 4,0 al 5,0 % en peso, de la forma más preferible del 4,3 al 4,7 % en peso de una combinación que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), calculado en relación a la cantidad total de ácidos grasos en la fracción de grasa, y/o donde la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 1,0 % en peso, calculado en relación a la cantidad de total de ácidos grasos en la fracción de grasa.

60 10. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la fracción de grasa que comprende:

(a) del 12,5 al 14,5 % en peso de ácido linoleico (LA);

65 (b) del 4,0 al 5,0 % en peso de una combinación que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), donde la cantidad de ALA > 2,7 %

en peso o varía entre el 2,5 y 4,0 % en peso y la cantidad combinada de DHA y EPA, \leq 1,0 % en peso;
 (c) del 14 al 18 % en peso de al menos un ácido graso de cadena media (MCFA); y
 (d) del 40 al 70 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA), donde todas cantidades relativas son calculadas basadas en la cantidad total de ácidos grasos en la fracción de grasa.

- 5 11. Composición nutricional enteral líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene:
- (i) una fracción de proteína que contiene
- 10 (a) del 20 al 40 % en peso de caseína;
 (b) del 20 al 40 % en peso de proteína de lactosuero;
 (c) del 13 al 25 % en peso de proteína de soja; y
 (d) del 13 al 25 % en peso de proteína de guisante;
 en relación a la proteína en la fracción de proteína, donde la suma de dichas proteínas es igual al 100 % en peso;
- 15 (ii) una fracción de grasa que contiene
- (a) del 13,5 al 13,9 % en peso de ácido linoleico (LA);
 (b) del 4,3 al 4,7 % en peso de una combinación que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), donde la cantidad de ALA $>$ 2,7 % en peso, o varía entre el 2,5 y 4,0 % en peso y la cantidad combinada de DHA y EPA \leq 1,0 % en peso;
 (c) del 15,7 al 16,2 % en peso de al menos un ácido graso de cadena media (MCFA); y
 (d) del 50 al 60 % en peso de al menos un ácido graso monoinsaturado (MUFA); donde todas cantidades relativas son calculadas basadas en la cantidad total de ácidos grasos en la fracción de grasa.
- 20 (iii) una fracción de carbohidrato; y
- (iv) opcionalmente, una fracción de fibra dietética.
- 30 12. Composición nutricional según la reivindicación 11, que contiene de 5 a 120 g/l de fibra dietética, donde la fracción de fibra dietética contiene del 15 al 50 % en peso de polisacáridos sin almidón solubles, del 15 al 45 % en peso de polisacáridos sin almidón insolubles, del 8 % al 70 % en peso de oligosacáridos no digeribles que comprenden al menos el 8 % en peso, basándose en fibra, de inulina hidrolizada, y que contiene almidón resistente.
- 35 13. Composición nutricional líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde
- (i) la fracción de proteína comprende al menos 8 % de energía, preferiblemente al menos 10 % de energía, más preferiblemente al menos 15 % de energía de la energía total de la composición; y/o
- 40 (ii) la fracción de grasa comprende entre 30 y 50 % de energía, preferiblemente entre 30 y 40 % de energía de la energía total de la composición; y/o
- (iii) la fracción de carbohidrato contiene entre 30 % y 62 % de energía de la energía total de la composición.
- 45 14. Composición nutricional líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con un contenido energético de al menos 0,4 kcal/ml, preferiblemente al menos 0,7 kcal/ml, más preferiblemente al menos 0,9 kcal/ml de composición.
- 50 15. Composición nutricional líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso como una alimentación por sonda, en particular para usar en la alimentación por sonda a largo plazo.
16. Composición nutricional líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, para usar en la prevención y/o tratamiento de condiciones del tracto digestivo superior y/o inferior en un paciente alimentado por sonda.