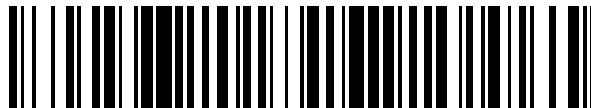


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 158**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A61J 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2011 E 11730514 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2584921**

54 Título: **Envases de alimentación por sonda y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

28.06.2010 US 359184 P
10.03.2011 US 201161451272 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2015

73 Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

MAGER, JENNIFER;
ROUGHEAD, ZAMZAM, FARIBA;
STORM, HEIDI y
TERESI, JAMES, SCOTT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 539 158 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

Envases de alimentación por sonda y métodos de uso de los mismos

5 RESUMEN

Se proporcionan composiciones nutritivas que incluyen alimentos completos. Se proporcionan también métodos de uso de las composiciones nutritivas. En una forma de ejecución general, la presente solicitud proporciona una composición nutritiva (p. ej., suplementos nutritivos orales, formulaciones de alimentación por sonda, etc.) que incluyen por lo menos cinco componentes de alimento completo procesados diferentes; una fuente de proteína, una fuente de grasa, una fuente de hidrato de carbono y una fuente de vitaminas y minerales.

10

En una forma de ejecución, los cinco componentes de alimento completo procesados diferentes pueden incluir 4 servicios de frutas/verduras y 1 servicio de una fuente animal.

15

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye por lo menos seis o siete componentes diferentes de alimento completo.

20

En una forma de ejecución, los componentes de alimento completo se eligen entre el grupo formado por una fruta procesada, una verdura procesada, una carne procesada, cereales procesados o combinaciones de los mismos. En una forma de ejecución, los componentes de alimento completo no requieren ser procesados.

25

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además por lo menos uno de los siguientes: una hierba, una especia y un condimento.

En una forma de ejecución, la proteína se elige entre el grupo formado por proteínas de base láctica, proteínas de base vegetal, proteínas de base animal, proteínas artificiales o combinaciones de las mismas.

30

En una forma de ejecución, las proteínas de base láctica se eligen entre el grupo formado por la caseína, los caseinatos, los hidralizados de caseína, el suero, los hidrolizados de suero, los concentrados de proteínas de la leche, los productos aislados de proteínas de la leche o las combinaciones de los mismos.

35

En una forma de ejecución, las proteínas de base vegetal se eligen entre el grupo formado por la proteína de soja, la proteína de guisantes, las proteínas de berza silvestre (nabo-colza), el trigo y proteínas de trigo fraccionado, las proteínas de maíz, las proteínas de ceína, las proteínas de arroz, las proteínas de avena, las proteínas de patata, las proteínas de cacahuete, las proteínas derivadas de alubias, lentejas, alforfón (trigo sarraceno), legumbres o combinaciones de los mismos.

40

En una forma de ejecución, las proteínas de base animal se eligen entre el grupo formado por la ternera, el pollo (volatería), el pescado, el cordero, los mariscos, el cerdo, los huevos o las combinaciones de los mismos.

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además fosfolípidos.

45

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además un componente prebiótico elegido entre el grupo formado por la goma acacia, el alfa-glucano, los arabinogalactanos, el beta-glucano, los dextranos, los fructooligosacáridos, la fucosil-lactosa, los galactooligosacáridos, los galactomananos, los gentiooligosacáridos, los glucooligosacáridos, la goma guar, la inulina, los isomaltoligosacáridos, la lactonatetraosa, la lactosucrosa, la lactulosa, el levano, las maltodextrinas, los oligosacáridos de la leche, la goma guar parcialmente hidrolizada, los pecticoligosacáridos, los almidones resistentes, el almidón retrogradado, los sialooligosacáridos, la sialil-lactosa, los oligosacáridos de soja, los alcoholes de azúcar, los xilooligosacáridos, sus hidrolizados o las combinaciones de los mismos.

50

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además un componente prebiótico elegido entre el grupo formado por los probióticos, que incluyen al *Aerococcus*, *Aspergillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Candida*, *Clostridium*, *Debaromyces*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Micrococcus*, *Mucor*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Penicillium*, *Peptostreptococcus*, *Pichia*, *Propionibacterium*, *Pseudocatenulatum*, *Rhizopus*, *Saccharomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Torulopsis*, *Weissella* o combinaciones de los mismos.

60

En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además un aminoácido elegido entre el grupo formado por la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenil-alanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina o las combinaciones de los mismos.

65

5 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además una fuente de ácidos grasos ω -3 elegida entre el grupo formado por el ácido α -linolénico, el ácido docosahexaenoico, el ácido eicosapentaenoico o combinaciones de los mismos. La fuente de ácidos grasos ω -3 puede elegirse entre el grupo formado por el aceite de pescado, el pollo (volatería), los huevos, las semillas de lino, las nueces, las almendras, las algas, los kril (pequeños crustáceos marinos), las plantas modificadas o combinaciones de los mismos.

10 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además un nucleótido. El nucleótido puede elegirse entre el grupo formado por una subunidad de ácido desoxirribonucleico, una subunidad de ácido ribonucleico, una forma polimérica de ácido desoxirribonucleico, una forma polimérica de ácido ribonucleico, las formas de extractos de levadura o combinaciones de los mismos.

15 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además un fitonutriente que se aísla a partir de un alimento o está presente como parte del componente de alimento completo proporcionado en la fórmula de alimentación por sonda (frutas, verduras, cereales). Estos pueden ser flavanoides, carotenoides, compuestos fenólicos afines, compuestos polifenólicos, terpenoides, alcaloides, compuestos sulfurados o combinaciones de los mismos.

20 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además ingredientes con actividades antioxidantes elegidos entre el grupo formado por hierbas/especias/condimentos (ajo, canela, ginseng, cúrcuma, curcumina, romero, menta, citronela, ginkgo, jengibre, té, extracto de vainilla), polifenoles, carotenoides, flavonoides, lignano, luteína, coenzima Q10 de licopeno ("CoQ10"), glucationa, el Goji (wolfberry), lactowolfberry, hesperidina, selenio, vitamina A, vitamina E o combinaciones de los mismos.

25 En una forma de ejecución, las vitaminas se eligen entre el grupo formado por la vitamina A, la vitamina B1 (tiamina), la vitamina B2 (riboflavina), la vitamina B3 (niacina o niacinamida), la vitamina B5 (ácido pantoténico), la vitamina B6 (piridoxina, piridoxal o piridoxamina o clorhidrato de piridoxina), vitamina B7 (biotina), vitamina B9 (ácido fólico) y la vitamina B 12 (varias cobalaminas; normalmente la cianocobalamina en suplementos vitamínicos), la vitamina C, la vitamina D, la vitamina E, la vitamina K, el ácido fólico, la biotina, colina o combinaciones de las mismas.

30 En una forma de ejecución, los minerales se eligen entre el grupo formado por el boro, el calcio, el cromo, el cobre, el yodo, el hierro, el magnesio, el manganeso, el molibdeno, el níquel, el fósforo, el potasio, el selenio, el silicio, el estaño, el vanadio, el cinc o combinaciones de los mismos.

35 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye además una fuente nutriente que los individuos consumen de forma típica en una región específica del mundo. Por ejemplo, la fuente nutriente puede ser una fruta, una verdura, una proteína, una hierba, una especia, un condimento o combinaciones de los mismos.

40 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye alimentos o mezclas de alimentos bien aceptados en el ámbito pediátrico, que los padres considerarían "normales" para muchachos que consumen una dieta oral. Los alimentos de marcas populares incluyen, por ejemplo el Cheerios[®], Juicy Juice[®], Campbell's Alphabet Soup[™], las pepitas de pollo, la torta de fresas, los plátanos (bananas), la compota de manzana, etc.

45 En una forma de ejecución, los componentes de alimento completo (p. ej., fruta, verdura, cereales), las vitaminas, los minerales, las proteínas, las grasas y/o los hidratos de carbono son orgánicos. En una forma de ejecución, la fuente de proteínas puede obtenerse con prácticas naturales de cultivo que incluyen las granjas (pollos), el cordero y el prado de pasto (ternera).

50 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye una fuente de fibras o una mezcla de diferentes tipos de fibras. La mezcla de fibras puede contener una combinación de fibras solubles e insolubles. Las fibras solubles pueden incluir, por ejemplo los fructooligosacáridos, la goma acacia, la inulina, etc. Las fibras insolubles pueden incluir, por ejemplo, las fibras exteriores de los guisantes.

55 En otra forma de ejecución, la composición nutritiva incluye un alimento completo procesado, por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes elegidos entre el grupo formado por las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas y combinaciones de los mismos y una fuente de vitaminas o de minerales. Las fuentes de macronutrientes pueden elegirse entre las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas.

60 En una forma de ejecución, las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes incluyen por lo menos una proteína, por lo menos un hidrato de carbono y por lo menos una grasa.

65 En una forma de ejecución, las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes incluyen por lo menos tres fuentes de proteínas diferentes.

En una forma de ejecución, las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes incluyen por lo menos tres fuentes de hidrato de carbono diferentes.

En una forma de ejecución, las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes incluyen por lo tres fuentes de grasa diferentes.

5 En otra forma de ejecución adicional se proporciona un método para mejorar el estado general de salud de un paciente que sufre un estado patológico. El método incluye la administración de una composición nutritiva que lleva por lo menos cinco componentes diferentes de alimento completo; una fuente de proteína, una fuente de grasa, hidrato de carbono y una fuente de vitaminas y minerales a un paciente que sufre un estado patológico.

10 En una forma de ejecución, la composición nutritiva incluye por lo menos seis o siete componentes diferentes de alimento completo.

En una forma de ejecución, los componentes de alimento completo se eligen entre el grupo formado por una fruta procesada, una verdura procesada, una carne procesada, cereales procesados, una hierba, una especia o un condimento o combinaciones de los mismos.

15 En una forma de ejecución, el paciente emplea la composición nutritiva durante un largo período de tiempo para recibir los nutrientes existentes en el alimento completo. El paciente puede ser sedentario, postrado en la cama y/o puede ser un adulto anciano. El paciente puede tener el sistema inmune deprimido o alterado y sufrir un estrés oxidante elevado, tener comprometida la salud intestinal, tener alterado el metabolismo de la glucosa y el nivel de lípidos, tener un deficiente salud muscular y esquelética (pérdida de masa muscular y ósea), úlceras de presión y heridas crónicas. En una forma de ejecución, el paciente puede sufrir además un estado patológico elegido entre el grupo formado por la parálisis cerebral, el fallo en el desarrollo, la fibrosis quística, los trastornos neuromusculares, la lesión cerebral, el retraso en el desarrollo o combinaciones de los mismos.

20 En otra forma de ejecución se proporciona un método para mantener o mejor el estado general de salud de un paciente que emplea una composición nutritiva administrada por sonda durante un largo período de tiempo o que sufre un estado patológico. El método incluye la administración de una composición nutritiva que contiene un alimento completo procesado, una fuente de vitaminas o minerales y por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes elegidos entre el grupo formado por las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas o las combinaciones de los mismos a un paciente que sufre un estado patológico.

25 En una forma de ejecución, la composición nutritiva contiene por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes, incluyendo las fuentes por lo menos una fuente de proteínas, por lo menos una fuente de hidratos de carbono y por lo menos una fuente de grasas. La composición nutritiva puede incluir también una fuente de fibras. La composición nutritiva puede contener por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes que pueden incluir también por lo menos tres proteínas diferentes. La composición nutritiva puede contener por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes, que pueden incluir también por lo menos tres hidratos de carbono diferentes. La composición nutritiva puede contener por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes que pueden incluir también por lo menos tres grasas diferentes. La composición nutritiva puede incluir también por lo menos tres fuentes de fibras diferentes.

30 En otra forma de ejecución se proporcionan métodos de administración de la composición nutritiva. Los métodos incluyen la administración de una composición nutritiva en forma de bolo, tres o más veces diferentes al día. La primera composición nutritiva que tiene un alimento completo para un paciente en un primer tiempo del día puede corresponder al tiempo típico del desayuno, la administración de la segunda composición nutritiva que tiene un alimento completo para el paciente puede tener lugar en el segundo tiempo del día que puede corresponder al tiempo típico del almuerzo (comida) y la administración de la tercera composición nutritiva que tiene un alimento completo para el paciente puede llevarse a cabo en un tercer tiempo del día que corresponde al tiempo típico de la cena. La alimentación adicional del bolo a través de la sonda puede corresponder a los tiempos intermedios (piscolabis, merienda). Los métodos presentes pueden incluir de por sí una cuarta, quinta o sexta composiciones nutritivas que correspondan a tiempos intermedios típicos del día.

35 En una forma de ejecución se cambian las composiciones nutritivas por una nueva composición nutritiva en una base diaria. Se pueden cambiar también las composiciones nutritivas por una nueva composición nutritiva en una base semanal o mensual. El ciclo de las diferentes composiciones nutritivas puede tener lugar en semanas diferentes. A este respecto, por ejemplo, los métodos pueden proporcionar una nueva formulación o formulación de desayuna cada día de la semana. Los métodos pueden proporcionar también una segunda formulación o comida para cada día de la semana. En otra forma de ejecución, la composición nutritiva puede ser la misma para cada uno de los siguientes: desayuno, comida y cena para la primera semana y después cambiarse a una segunda formulación para cada uno de los siguientes: desayuno, comida y cena para la segunda semana, etc.

40 En una forma de ejecución, la primera, la segunda y la tercera composiciones nutritivas incluyen por lo menos una fuente de proteínas, por lo menos una fuente de hidratos de carbono, por lo menos una fuente de grasas y por lo menos un tipo de fruta y verdura. La proteína de cada una de las composiciones nutritivas primera, segunda y

tercera puede ser diferente. Por lo menos una de las frutas y verduras de cada una de las composiciones nutritivas primera, segunda y tercera puede ser diferente.

5 En una forma de ejecución, la composición nutritiva puede contener componentes alimentarios específicos de los cultivos / regiones del mundo (p. ej., mediterránea, asiática, sudamericana y latinoamericana).

10 En una forma de ejecución, la cantidad / el bolo de nutrientes proporcionado en un punto temporal concreto (que se traduce en una dosis más concentrada) puede provocar diferentes respuestas fisiológicas si se compara con el proporcionado mediante una alimentación continua. Por ejemplo, la alimentación intermitente de proteínas estimula la síntesis de proteínas en mayor grado que cuando se consume de modo constante a lo largo del día. En una forma de ejecución, por lo menos una formulación de alimentación por sonda al día puede contener cantidades elevadas de proteína.

15 En una forma de ejecución, se puede administrar una mayor variedad de alimentos y/o componentes alimentarios y condimentos para estimular a los receptores gustativos específicos del intestino, provocando de este modo diferentes respuestas fisiológicas. Por ejemplo, la estimulación del receptor del sabor de umami (japonés = delicioso) en el intestino aumenta la secreción de la mucosa y la liberación de GLP-1 y GLP-2. La estimulación del receptor del sabor amargo en el intestino aumenta la liberación de CK y retrasa el vaciado gástrico. La estimulación del receptor del sabor dulce en el intestino estimula la liberación de GLP-1 y GLP-2 y regula también la expresión del transportador de glucosa, con lo cual intensifica la absorción de azúcares en el intestino.

20 En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas pueden entregarse frías o calientes. Puede suponerse que las diferencias en las temperaturas de alimentación pueden tener su impacto en la digestión y en la respuesta fisiológica.

25 En otra forma de ejecución adicional se proporciona un envase de alimentación por sonda. El envase incluye un primer componente alojado en dicho envase que es una formulación de alimentación por sonda que tiene un alimento completo procesado y un segundo componente contenido en dicho envase, el segundo componente puede ingerirse y envasarse por separado del primer componente. El segundo componente puede incluir un sabor o un aroma que puede estimular la fase cefálica de la digestión y/o incluir ingredientes funcionales, por ejemplo probióticos, para la salud oral.

35 En una forma de ejecución, el segundo componente es una tableta, una pastilla, una tira soluble o una goma de mascar, que contiene un condimento y un aroma y que puede contener o no una fuente de proteína, una fuente de grasa o una fuente de hidrato de carbono. La tableta, pastilla, tira soluble o goma de mascar deberían simular la experiencia de comer y estimular la respuesta cefálica, que induce al cuerpo a absorber y emplear los nutrientes. El segundo componente puede ser compatible con una dieta de tipo "nada por la boca" (nothing per orem, "NPO"). El segundo componente puede ser también acalórico y puede tener también un componente de rascado y de inhalación (esnifado). El segundo componente puede liberar un aroma después de la abertura.

40 En una forma de ejecución, el sabor del segundo componente corresponde al alimento completo procesado de la formulación de alimentación por sonda. El sabor y/o el aroma del segundo componente pueden corresponder también a una fuente nutriente que los individuos de una región específica del mundo consumen normalmente.

45 En una forma de ejecución, el segundo componente incluye un ingrediente funcional elegido entre el grupo formado por los probióticos, la capsaicina, una fuente de sabor fuerte o combinaciones de los mismos. El segundo componente puede tener un sabor fuerte (p. ej., ácido, jengibre, etc. para estimular la producción de saliva) y contener ingredientes funcionales de tipo probióticos (para mantener sana la flora oral) y/o ingredientes que desencadenan el reflejo de tragar, por ejemplo la capsaicina. El segundo componente puede ser o tener un componente de rascado y esnifado para incrementar el aroma y puede utilizarse cuando sea contraindicada la administración oral (p. ej. en caso de disfagia, de desequilibrio neurológico).

50 En una forma de ejecución, el sabor y el aroma del segundo componente pueden ser similares o no al de los alimentos presentes en la alimentación por sonda. En otra forma de ejecución, el segundo componente lleva una gran variedad de sabores para desplegar atractivo emocional, de modo que el paciente pueda elegir aquellos que más desea.

55 En una forma de ejecución, el primer y segundo componentes están contenidos en un envase que tiene la forma de un útil de vajilla (p. ej., un plato) con dibujos o formas de componentes alimentarios presentes en la fórmula de alimentación por sonda o combinaciones de los mismos.

60 En WO 99/58001A1 se describe una formulación para la alimentación por sonda envasada en un recipiente retornable, en particular en una botella de vidrio. La formulación de alimentación por sonda contiene ácido cítrico y citratos en una relación definida para controlar la estabilidad del producto. En la patente EP 0350469A2 se describe un proceso para la producción de un alimento administrado por sonda que contiene grasas, proteínas, hidratos de

65

carbono, vitaminas, minerales y fibras, dicho alimento administrado por sonda se ha homogeneizado a una presión de 40-70 bares y después se ha tratado por UHT, se ha enfriado y se ha envasado en medio aséptico.

- 5 Una ventaja de la presente invención es proporcionar formulaciones mejoradas de alimentación por sonda.
- Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas mejoradas que incluyan alimentos reales o completos.
- 10 Otra ventaja adicional de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que mejoren la salud de los huesos.
- Otra ventaja adicional más de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que preserven la masa corporal no grasa.
- 15 Otra ventaja adicional más de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que preserven la masa muscular.
- Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que mantengan la homeostasis de la glucosa.
- 20 Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que mantengan los niveles normales de colesterol o de triglicéridos o que los reduzcan.
- Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que mantengan la salud del intestino.
- 25 Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que ayuden a mantener sano el sistema inmune y reduzcan el estrés oxidante.
- Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que apoyen el crecimiento normal.
- 30 Otra ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que traten y/o prevengan las enfermedades crónicas.
- Otra ventaja adicional de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que traten y/o prevengan las úlceras de presión.
- 35 Una ventaja de la presente invención es proporcionar composiciones nutritivas que mejoran el estado general de salud de pacientes en un régimen de alimentación por sonda a largo plazo. Estos pacientes pueden ser sedentarios, ancianos o sufrir la fibrosis quística, la tetraplejía, la parálisis cerebral, y/u otros trastornos neuromusculares o la disfagia.
- Otra ventaja adicional más de la presente invención es proporcionar formulaciones de alimentación por sonda que proporcionan un atractivo emocional a los pacientes y/o a sus cuidadores.
- 45 Otra ventaja de la presente invención es proporcionar formulaciones de alimentación por sonda que imitan un alimento real, una dieta oral.
- Otra ventaja adicional de la presente invención es proporcionar métodos de administración de formulaciones de alimentación por sonda que simulan la administración de comidas normales.
- 50 Las características y ventajas adicionales se describen a continuación y resultarán evidentes después de la descripción detallada que sigue.
- DESCRIPCIÓN DETALLADA
- 55 Tal como se emplea aquí, "aprox." indica los números dentro de un intervalo numérico. Por otra parte, todos los intervalos numéricos presentes deberán entenderse de modo que abarquen todos los números enteros o fraccionarios de dichos intervalos.
- 60 Tal como se emplea aquí, el término "aminoácido" incluye uno o más aminoácidos. El aminoácido puede ser, por ejemplo, la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenil-alanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina o combinaciones de los mismos.
- 65

5 Tal como se emplea aquí, “animal” incluye, pero no se limita a mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a los roedores, los mamíferos acuáticos, los animales domésticos, por ejemplo perros y gatos, los animales de interés ganadero, por ejemplo ovejas, cerdos, vacas y caballos, y las personas humanas. Aquí se emplean los términos “animal” o “mamífero” o sus plurales para indicar cualquiera de los animales que son capaces de experimentar el efecto desplegado o pretendidamente desplegado en el contexto del pasaje.

10 Tal como se emplea aquí, el término “antioxidante” incluye uno o más de varias sustancias, tales como el beta-caroteno (producto previo de la vitamina A), la vitamina C, la vitamina E y el selenio) que inhiben la oxidación o las reacciones promovidas (inducidas) por los compuestos reactivos con el oxígeno (Reactive Oxygen Species, “ROS”) y otros compuestos radicales y no radicales. Además, los antioxidantes son moléculas capaces de frenar o de prevenir la oxidación de otras moléculas. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen a la astaxantina, los carotenoides, la coenzima Q10 (“CoQ10”), los flavonoides, la glucationa, el Goji (wolfberry), la hesperidina, la lactowolfberry, el lignano, la luteína, el licopeno, los polifenoles, el selenio, la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E, la zeaxantina o combinaciones de los mismos.

15 Tal como se emplea aquí, la “nutrición completa” incluye productos y composiciones nutritivas que contienen tipos y niveles suficientes de macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) y de micronutrientes para ser suficientes para ser una fuente única de nutrición para el animal, al que se administra. Los pacientes pueden recibir el 100 % de sus requisitos nutritivos a partir de tales composiciones nutritivas completas.

20 Tal como se emplea aquí, la “cantidad eficaz” es una cantidad que previene una deficiencia, trata una enfermedad o estado patológico de un individuo o, de modo más general, reduce los síntomas, controla el progreso de la enfermedad o proporciona un beneficio nutritivo, fisiológico o médico al individuo. Un tratamiento puede referirse a un paciente o a un facultativo.

25 Los términos “individual” y “paciente” se emplean aquí a menudo con referencia a los humanos, pero que la invención no se limita a este caso. Por lo tanto, los términos “individual” y “paciente” indican cualquier animal, mamífero o persona humana que sufra o corra el riesgo de sufrir un estado patológico y que pueda beneficiarse del tratamiento.

30 Tal como se emplean aquí, los ejemplos no limitantes de fuentes de ácidos grasos ω -3, por ejemplo el ácido α -linolénico (“ALA”), el ácido docosahexaenoico (“DHA”) y el ácido eicosapentaenoico (“EPA”), incluyen el aceite de pescado, el pollo (volatería), los huevos, otras fuentes vegetales o de frutos secos, por ejemplo las semillas de lino, las nueces, las almendras, las algas, el kril (pequeños crustáceos marinos), las plantas modificadas, etc.

35 Tal como se emplean aquí, los “micro-organismos de calidad alimentaria” indican los micro-organismos que se emplean y en general se consideran seguros para el uso en los alimentos.

40 Tal como se emplea aquí, la “nutrición incompleta” incluye los productos o composiciones nutritivas que no contienen niveles suficientes de macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) o de micronutrientes que serían suficientes para ser una fuente de nutrición única para el animal al que se administran. Las composiciones nutritivas parciales o incompletas pueden emplearse como suplemento nutritivo.

45 Tal como se emplea aquí, las “administraciones a largo plazo” son con preferencia administraciones continuas a lo largo de más de 6 semanas. Como alternativa, las “administraciones a corto plazo” tal como se emplea aquí son administraciones continuas durante menos de 6 semanas.

50 Tal como se emplea aquí, “mamífero” incluye, pero no se limita a los roedores, los mamíferos acuáticos, los animales domésticos tales como perros y gatos, los animales de interés ganadero como son las ovejas, los cerdos, las vacas y los caballos, y los seres humanos. El término “mamífero” se emplea aquí de modo que incluya también a otros animales que son capaces de experimentar el efecto desplegado o pretendidamente desplegado en el mamífero.

55 El término “microorganismo” se emplea para indicar una bacteria, una levadura y/o un hongo, un medio de cultivo celular con el microorganismo o un medio de cultivo celular en el que se cultiva el microorganismo.

60 Tal como se emplea aquí, el término “minerales” se pretende que incluya al boro, calcio, cromo, cobre, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, níquel, fósforo, potasio, selenio, silicio, estaño, vanadio, cinc o combinaciones de los mismos.

65 Tal como se emplea aquí, el “crecimiento óseo normal” indica el proceso, en el que los huesos de la infancia y la adolescencia se esculpen por modelado, que permite la formación de nuevos huesos en un sitio y la eliminación del hueso antiguo de otro sitio de la misma zona. Este proceso permite que los huesos individuales crezcan en tamaño y se desplacen en el espacio. Durante la infancia, los huesos crecen porque se produce la resorción (el proceso de debilitamiento óseo) dentro del hueso y se lleva a cabo la formación de hueso nuevo empezando por la superficie exterior (periostio). Durante la pubertad, los huesos se hacen más gruesos porque la formación puede tener lugar

tanto en la superficie exterior como en la interior (endostio). El proceso de remodelación se lleva a cabo a lo largo de toda la vida y se convierte en el proceso dominante en el tiempo en el que el hueso alcanza su peso máximo (normalmente al principio de la década de los 20). Durante la remodelación se elimina una pequeña cantidad del hueso de la superficie de las trabéculas o del interior del córtex y después se reemplaza en el mismo sitio. El proceso de remodelación no cambia la forma del hueso, a pesar de ello es vital para la salud del hueso. El modelado y remodelado continúan a lo largo de toda la vida, de modo que la mayor parte del esqueleto del adulto se reemplaza aproximadamente cada 10 años. La remodelación predomina durante la edad adulta temprana, mientras que el modelado puede seguir teniendo lugar en particular como respuesta al debilitamiento del hueso.

Tal como se emplea aquí, un “nucleótido” indica una subunidad de ácido desoxirribonucleico (“DNA”) o de ácido ribonucleico (“RNA”). Es un compuesto orgánico formado por una base nitrogenada, una molécula de fosfato y una molécula de azúcar (desoxirribosa en el DNA y ribosa en el RNA). Los monómeros de nucleótido individuales (unidades individuales) se unen entre sí para formar polímeros o cadenas largas. Los nucleótidos exógenos se aportan de modo específico mediante suplementos dietéticos. El nucleótido exógeno puede estar presente en forma monomérica, por ejemplo, el monofosfato de 5'-adenosina (“5'-AMP”), el monofosfato de 5'-guanosina (“5'-GMP”), el monofosfato de 5'-citosina (“5'-CMP”), el monofosfato de 5'-uracilo (“5'-UMP”), el monofosfato de 5'-inosina (“5'-IMP”), el monofosfato de 5'-timina (“5'-TMP”) o combinaciones de los mismos. El nucleótido exógeno puede estar presente en forma polimérica, por ejemplo, un RNA intacto. Puede haber múltiples fuentes de las formas poliméricas, por ejemplo, el RNA de la levadura.

Los “productos nutritivos” o “composiciones nutritivas,” tal como se emplea aquí, incluyen cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluidos los aditivos alimentarios convencionales, por ejemplo uno o más acidulantes, espesantes adicionales, tampones o agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcar, edulcorantes, texturizantes y/o vitaminas. Los ingredientes opcionales pueden añadirse en cualquier cantidad adecuada.

Tal como se emplea aquí, el término “paciente” incluye a cualquier animal, en especial un mamífero y más en especial una persona humana que recibe o va a recibir un tratamiento, tal como se define aquí.

Tal como se emplea aquí, los “productos fitoquímicos” o “fitonutrientes” son compuestos no nutritivos que están presentes en muchos alimentos. Los productos fitoquímicos son alimentos funcionales que tienen beneficios para la salud más allá de la nutrición básica y son compuestos que promueven la salud procedentes de fuentes vegetales. Los ejemplos no limitantes de fitonutrientes o productos fitoquímicos, incluyen a aquellos que son flavonoides y los compuestos fenólicos y polifenólicos afines, los terpenoides, por ejemplo los carotenoides, los alcaloides y los compuestos sulfurados; incluidas la curcumina, el limoneno y la quercetina o combinaciones de los mismos.

Tal como se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia “un polipéptido” incluye a las mezclas de dos o más polipéptidos y similares.

Tal como se emplea aquí, un “prebiótico” es una sustancia alimentaria que fomenta de modo específico el crecimiento de bacterias beneficiosas o inhibe el crecimiento o la adherencia de las bacterias patógenas a la mucosa de los intestinos. No se inactivan en el estómago y/o en el intestino superior ni se absorben en el tracto GI de la persona que los ingiere, pero fermentan por acción de la microflora gastrointestinal y/o de los probióticos. Los prebióticos se han definido, por ejemplo, en Glenn R. Gibson y Marcel B. Roberfroid, Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, J. Nutr. 125, 1401-1412, 1995. Los ejemplos no limitantes de prebióticos incluyen la goma acacia, el alfa-glucano, los arabinogalactanos, el beta-glucano, los dextranos, los fructooligosacáridos, la fucosil-lactosa, los galactooligosacáridos, los galactomananos, los gentiooligosacáridos, los glucooligosacáridos, la goma guar, la inulina, los isomaltooligosacáridos, la lactonatetraosa, la lactosucrosa, la lactulosa, el levano, las maltodextrinas, los oligosacáridos de la leche, la goma guar parcialmente hidrolizada, los pecticoligosacáridos, los almidones resistentes, el almidón retrogradado, los sialooligosacáridos, la sialil-lactosa, los oligosacáridos de soja, los alcoholes de azúcar, los xilooligosacáridos o sus hidrolizados o combinaciones de los mismos.

Tal como se emplea aquí, los micro-organismos probióticos (denominados a continuación “probióticos”) son microorganismos de calidad alimentaria (vivos, incluidos los semi-viables o debilitados y/o los no replicables), los metabolitos, las preparaciones de células microbianas o los componentes de células microbianas que pudieran aportar beneficios para la salud del hospedante, cuando se administran en cantidades adecuadas, de modo más específico, que afectan de modo beneficioso al hospedante mejorando su equilibrio microbiano intestinal, produciendo efectos en la salud o bienestar del hospedante, véase Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y. y col., Probiotics: how should they be defined?, Trends Food Sci. Technol. 10, 107-10, 1999. En general se cree que estos micro-organismos inhiben o influyen en el crecimiento y/o metabolismo de las bacterias patógenas del tracto intestinal y pueden influir también en la microflora en la boca. Los probióticos pueden activar también el sistema inmune del hospedante. Por esta razón se han realizado múltiples intentos para incluir los probióticos en los productos alimentarios. Los ejemplos no limitantes de probióticos incluyen al *Aerococcus*, *Aspergillus*, *Bacteroides*,

Bifidobacterium, Candida, Clostridium, Debaromyces, Enterococcus, Fusobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc, Melissococcus, Micrococcus, Mucor, Oenococcus, Pediococcus, Penicillium, Peptostreptococcus, Pichia, Propionibacterium, Pseudocatenulatum, Rhizopus, Saccharomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Torulopsis, Weissella o combinaciones de los mismos.

5 Tal como se emplea aquí, un “alimento completo procesado” es un alimento completo que se ha modificado a partir de su estado natural o preparado y se halla en un estado que permite introducirlo en una formulación de alimentación por sonda.

10 Los términos “proteína”, “péptido”, “oligopéptido” o “polipéptido” tal como se emplean aquí indican cualquier composición que incluye un aminoácido individual (monómero), dos o más aminoácidos unidos entre sí mediante un enlace peptídico (dipéptido, tripéptido o polipéptido), colágeno, un compuesto previo de síntesis, un homólogo, un análogo, un mimético, una sal, un profármaco, un metabolito o fragmento de los mismos o combinaciones de los mismos. Por motivos de claridad, el uso de cualquiera de los términos anteriores es indistinto, a menos que se especifique otra cosa. Se apreciará que los polipéptidos (o péptidos o proteínas u oligopéptidos) abarca a menudo a los aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos que se conocen en general como los 20 aminoácidos de origen natural y que muchos aminoácidos, incluidos los aminoácidos terminales, pueden modificarse para generar un polipéptido determinado ya sea por procesos naturales de tipo glicosilación y otras modificaciones post-translacionales o por técnicas de modificación química que son bien conocidas en química orgánica. Entre las modificaciones conocidas que pueden estar presentes en los polipéptidos de la presente invención se incluyen, pero no se limitan a la acetilación, la acilación, la ADP-ribosilación, la amidación, el enlace covalente de un flavanoide o un resto heme, el enlace covalente de un polinucleótido o derivado de polinucleótido, el enlace covalente de un lípido o derivado de lípido, el enlace covalente de un fosfatidilinositol, la unión cruzada, la ciclación, la formación de enlace disulfuro, la desmetilación, la formación de enlaces cruzados covalentes, la formación de cistina, la formación de piroglutamato, la formilación, la gamma-carboxilación, la glicación, la glicosilación, la formación de anclaje de membrana del glicosilfosfatidil-inositol (“GPI”), la hidroxilación, la yodación, la metilación, la miristoilación, la oxidación, el procesamiento proteolítico, la fosforilación, la prenilación, la racemización, la selenoilación, la sulfación, la adición de aminoácidos a polipéptidos mediada por el RNA de transferencia, por ejemplo la arginilación y la ubiquitinación. El término “proteína” incluye también a las “proteínas artificiales” que indica polipéptidos lineales o no lineales, formados por unidades repetitivas alternantes de un péptido.

Los ejemplos no limitantes de fuentes de proteínas incluyen a las proteínas de base láctica, las proteínas de base vegetal, las proteínas de base animal y las proteínas artificiales. Las proteínas de base láctica incluyen, por ejemplo, a la caseína, los hidrolizados de caseína, los caseinatos (p. ej. todas las formas, incluidos los caseinatos sódico, cálcico, potásico), los hidrolizados de suero, el suero (p. ej. todas las formas, incluidos los concentrados, aislados, desmineralizados), los concentrados de proteínas lácticas y los aislados de proteínas lácticas. Las proteínas de base vegetal incluyen, por ejemplo, la proteína de soja (p. ej. todas las formas, incluidos los concentrados y los aislados), las proteínas de guisante (p. ej. todas las formas, incluidos los concentrados y los aislados), berza silvestre proteína (p. ej. todas las formas, incluidos los concentrados y los aislados), otras proteínas vegetales comerciales son el trigo las proteínas de trigo fraccionado, el maíz y sus fracciones, incluida la zeína, el arroz, la avena, la patata, el cacahuete y cualquier proteína derivada de las alubias, el alforfón, las lentejas y las legumbres. Las proteínas de base animal pueden incluir, por ejemplo, la ternera (vacuno), el pollo (volatería), el pescado, el cordero, los mariscos, el cerdo, los huevos o combinaciones de los mismos.

45 Todos los intervalos de dosificación incluidos en esta solicitud abarcan a todos los números comprendidos dentro de los mismos, ya sean enteros, ya sean fraccionarios.

Tal como se emplea aquí, un “simbiótico” es un suplemento que contiene no solo un prebiótico sino también un probiótico, que actúan a la par para mejorar la microflora del intestino.

50 Tal como se emplean aquí, los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar” incluyen no solo el tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o ralentiza el desarrollo de un trastorno o estado patológico específico), sino también el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluidas las medidas terapéuticas que curan, frenan o mitigan los síntomas del estado patológico o trastorno diagnosticado y/o detienen la progresión del mismo; y el tratamiento de pacientes que corren el riesgo de contraer una enfermedad o se sospecha que ya han contraído una enfermedad, así como los pacientes que están enfermos o a los que se ha diagnosticado que padecen una enfermedad o estado patológico. El término no necesariamente implica que un sujeto se trate hasta la recuperación total. Los términos “tratamiento” y “tratar” indican también el mantenimiento y/o la promoción de la salud en un individuo que no padece una enfermedad pero que puede ser susceptible de desarrollar un estado patológico (insano), por ejemplo un desequilibrio del nitrógeno una pérdida de masa muscular. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar” incluyen también la potenciación o cualquier tipo de intensificación de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar” incluyen además la gestión dietética de una enfermedad o estado patológico o la gestión dietética encaminada a la profilaxis o la prevención de una enfermedad o estado patológico.

65

Tal como se emplea aquí, una “alimentación por sonda” es un producto o composición nutritivos, completos o incompletos, que se administra al sistema gastrointestinal de un animal, por una vía distinta de la administración oral, incluidas pero sin limitarse a ellas la sonda nasogástrica, la sonda orogástrica, la sonda gástrica, la sonda de yeyunostomía (“sonda J”), el puerto (orificio) para la gastrostomía endoscópica percutánea (“PEG”), el puerto de la pared del tórax, que proporciona acceso al estómago, al yeyuno y otros puertos adecuados de acceso.

Tal como se emplea aquí el término “vitamina” incluye cualquiera de las diversas sustancias orgánicas solubles en grasas o solubles en agua, los ejemplos no limitantes incluyen a la colina, la vitamina A, la vitamina B1 (tiamina), la vitamina B2 (riboflavina), la vitamina B3 (niacina o niacinamida), la vitamina B5 (ácido pantoténico), la vitamina B6 (piridoxina, piridoxal o piridoxamina o clorhidrato de piridoxina), la vitamina B7 (biotina), la vitamina B9 (ácido fólico) y la vitamina B12 (varias cobalaminas; normalmente la cianocobalamina para suplementos vitamínicos), la vitamina C, la vitamina D, la vitamina E, la vitamina K, ácido fólico y biotina) esenciales en cantidades muy pequeñas para el crecimiento y la actividad normal del organismo y que se obtienen de forma natural a partir de alimentos vegetales y animales o por vía sintética en forma de provitaminas, derivados, análogos.

En una forma de ejecución, una fuente de vitaminas o minerales puede incluir por lo menos dos fuentes o formas de un nutriente particular. Esto representa una mezcla de fuentes de vitamina y de mineral que está presente en una dieta mixta y puede incluir formas naturales. Una mezcla puede ser también protectora para el caso en el que un individuo tenga dificultades para absorber una forma específica, una mezcla puede aumentar la absorción gracias al uso de diferentes vehículos o puede aportar un beneficio específico para la salud. Por ejemplo, hay varias formas de la vitamina E, de ellas los tocoferoles son los más consumidos e investigados (alfa, beta, gamma, delta) y los menos frecuentes son los tocotrienoles (alfa, beta, gamma, delta), todos ellos son diferentes en cuanto a su actividad biológica. Hay una diferencia estructural de tal manera que los tocotrienoles pueden moverse con mayor libertad alrededor de la membrana celular; en varios estudios se han publicado los diversos beneficios para la salud relacionados con los niveles de colesterol, la salud del sistema inmune y el riesgo reducido de desarrollar un cáncer. Con una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles se cubriría la totalidad del abanico de actividades biológicas.

La fuente de selenio puede ser de origen inorgánico (p. ej. selenita, selenatos) u orgánico (p. ej. selenometionina, selenocisteína, selenolevadura), todas ellas están presentes en una dieta mixta habitual. Las fuentes inorgánicas y orgánicas tienen mecanismos de absorción y distribución distintos, complementarios, en el organismo, lo cual permite optimizar el abastecimiento del organismo con selenio.

Tal como se emplea aquí, “alimento completo”, “componente de alimento completo”, “alimento real” o “componente de alimento real” indican un alimento que un individuo ingiere de manera típica en una dieta diaria normal, cuando el alimento se halla en estado natural o preparado por oposición a cualquier componente reducido del alimento. Por ejemplo, un alimento completo puede incluir cualquiera de las frutas, verduras, cereales, carnes o fuentes de proteína, hidrato de carbono o grasa conocidos. El “alimento completo”, “componente de alimento completo”, “alimento real” o “componente de alimento real” pueden procesarse de manera que puedan emplearse para la alimentación por sonda. En una forma de ejecución, este procesado es mínimo con el fin de mantener el alimento lo más cercano posible al “no procesado” y todavía pueda emplearse para la alimentación por sonda. Los expertos podrán apreciar que el uso de un “alimento completo”, “componente de alimento completo”, “alimento real” o “componente de alimento real” no limita el uso de otras fuentes de nutrientes. Por ejemplo, en las composiciones podrán incluirse también frutas y verduras en polvo.

Tal como se emplean aquí, los “productos zooquímicos” indican alimentos funcionales que tienen beneficios para la salud más allá de la nutrición básica, son compuestos que promueven la salud y se hallan en las fuentes animales.

Los pacientes que permanecen inactivos o se alimentan con una dieta de fórmula simple durante un período significativo de tiempo son susceptibles de sufrir trastornos metabólicos que pueden traducirse en la pérdida de la variedad o de los valores correctos de los nutrientes en sus dietas. Por ejemplo, los pacientes alimentados por sonda a largo plazo pueden sufrir trastornos de este tipo. Aunque las necesidades nutritivas normales del paciente puedan cubrirse con una alimentación por sonda, las fórmulas actuales para la alimentación por sonda no están optimizadas para mantener la salud del paciente a lo largo de períodos de tiempo prolongados.

Los pacientes que reciben alimentación por sonda a largo plazo suelen depender de una sola fuente dietética durante semanas, meses o incluso años. Por lo tanto, la fórmula para la alimentación por sonda a largo plazo tiene que aportar no solo los macro- y micronutrientes esenciales, sino también otros constituyentes dietéticos que puedan ser condicionalmente esenciales o importantes para el bienestar. Un paciente con alimentación por sonda a corto plazo consumirá dieta oral antes y después del episodio de la alimentación por sonda, lo cual limitará los efectos negativos causados por cualquier ausencia de los compuestos condicionalmente esenciales. Sin embargo, los pacientes alimentados por sonda a largo plazo (a menudo sedentarios o postrados en cama) pueden sufrir un gran número de complicaciones en su salud, por ejemplo, una mayor pérdida de masa ósea o muscular, una inflamación de bajo grado, una motilidad gastrointestinal reducida, un aumento de la resistencia a la insulina y la depresión o alteración del sistema inmune. Estas necesidades nutritivas de tales pacientes alimentados por sonda a largo plazo con estos tipos de enfermedades crónicas serán obviamente diferentes de los que requieren una alimentación por sonda a corto plazo. Por consiguiente, la empresa solicitante ha encontrado que a los pacientes, que sufren estos

5 procesos asociados con una disminución de la actividad, se les deberían administrar formulaciones de alimentación por sonda que tengan las fuentes adecuadas de calcio, vitamina D y proteína, hidratos de carbono complejos, fibras (incluidos los prebióticos), nucleótidos, ácidos grasos ω -3, antioxidantes, fitonutrientes y/o varias hierbas, especias y condimentos o combinaciones de los mismos. Aunque las necesidades de los pacientes con alimentación por sonda a largo plazo son diferentes de las de los pacientes con alimentación por sonda a corto plazo, los expertos podrán apreciar que las composiciones presentes pueden emplearse en los pacientes con alimentación por sonda a largo o a corto plazo, así como en los pacientes que reciben componentes nutritivos adicionales.

10 Muchos pacientes que reciben formulaciones de alimentación por sonda a largo plazo son adultos ancianos. Aunque el proceso de envejecer es natural, hay una serie de cambios fisiológicos que deberían limitarse o ralentizarse en la medida de lo posible. Estos cambios fisiológicos incluyen por ejemplo, la sarcopenia (pérdida de masa muscular del organismo), el aumento del riesgo de osteoporosis o fractura, la depresión de la salud del intestino, la alteración de la función inmune, el aumento del estrés oxidante, el aumento de la resistencia a la insulina y la pérdida de apetito. En particular en los adultos ancianos, la disfagia, la apoplejía, el cáncer de cabeza y cuello y los casos neurológicos que incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y otros cambios neurológicos asociados con el envejecimiento son estados patológicos frecuentes, que requieren la alimentación por sonda.

20 Hay muchas semejanzas entre las poblaciones de adultos ancianos y de adultos sedentarios. Las composiciones nutritivas que se administran a estos pacientes deberían centrarse, entre otros estados patológicos, a la salud musculoesquelética, la salud del intestino, la función inmune, la inflamación de baja intensidad, el estrés oxidante y la resistencia a la insulina. La empresa solicitante ha identificado diversos nutrientes clave para abordar las necesidades de los pacientes adultos, que sufren uno o todos los impactos fisiológicos recién enumerados.

25 Por ejemplo, los pacientes adultos que experimentan un cambio en el metabolismo de la glucosa, que incluye, por ejemplo, la resistencia a la insulina y el desequilibrio de la absorción de la glucosa, pueden alimentarse con composiciones nutritivas que incluyan ingredientes tales como, pero sin limitarse a ellos: hidratos de carbono complejos, fibra, hierbas, especias, productos fitoquímicos y/o condimentos tales como el ginseng o la canela. De igual manera, los pacientes adultos que experimentan un cambio en la función del intestino puede alimentarse con composiciones nutritivas que incluyan ingredientes tales como, pero sin limitarse a ellos: fibra (tanto soluble como insoluble), ciruelas pasas, nucleótidos, prebióticos y probióticos.

35 Además, para los pacientes adultos que experimentan hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia o para la prevención de enfermedades afines, las formulaciones de alimentación por sonda o los suplementos nutritivos orales (líquidos o sólidos) pueden incluir, por ejemplo, ácidos grasos ω -3 poliinsaturados, ácidos grasos monoinsaturados, productos fitoquímicos, esteroides y estanoles vegetales, fibras solubles e hierbas, especias y/o condimentos que incluyan, por ejemplo, el ajo o la canela. Sin embargo, los ácidos grasos saturados deberían limitarse a menos del 7 % de la energía total, el colesterol debería limitarse a menos de 200 mg y los ácidos grasos trans también deberían limitarse.

40 Las composiciones nutritivas que incluyen, por ejemplo, antioxidantes, nucleótidos, prebióticos y ácidos grasos ω -3 poliinsaturados pueden administrarse como alimentación a los pacientes adultos que sufran una disminución de la función inmune o un aumento del estrés oxidante.

45 Además, los pacientes adulto que experimentan un impacto en su salud musculoesquelética, incluidas, por ejemplo, la salud ósea y la masa y el vigor muscular, pueden alimentarse con composiciones nutritivas que lleven calcio, grandes cantidades de vitamina D y proteínas de gran calidad. Puede administrarse un gran bolo de proteína en un tiempo determinado para optimizar la síntesis de proteínas en los individuos ancianos, véase Arnal, M.A. y col., Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women, Am. J. Clin. Nutr. 69, 1202-8, 1999; véase también Symons y col., Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal, Am. J. Clin. Nutr. 86, 451-6, 2007. Obviamente, un bolo de 20-30 g de proteína está pensado para estimular de manera óptima la síntesis de proteínas. Los detalles de muchos de estas condiciones se discuten posteriormente con respecto a las necesidades nutritivas de pacientes pediátricos. De esta manera los expertos podrán apreciar que muchos nutrientes requeridos por pacientes adultos pueden requerirse también en el caso de pacientes pediátricos.

55 En lo que respecta a los niños, hay unos pocos conceptos básicos que pueden aplicarse a la mayoría, si no a todos los pacientes pediátricos o adultos jóvenes. Por ejemplo, estos pacientes requieren una nutrición adecuada y apropiada para asegurar un crecimiento correcto. Estos pacientes se beneficiarían también de las medidas adoptadas para prevenir las enfermedades crónicas. Obviamente en esta población puede ser especialmente relevante la nutrición preventiva para reducir el riesgo de desarrollar las enfermedades vasculares coronarias y el cáncer en estadios posteriores de la vida.

60 De modo más específico hay condiciones comunes a los pacientes pediátricos que requieren una alimentación a largo plazo (p. ej. alimentación por sonda). Los diversos estados patológicos incluyen, pero no se limitan a la fibrosis quística, la tetraplejía, la parálisis cerebral y los trastornos neuromusculares. La empresa solicitante ha identificado también varios nutrientes clave para abordar las necesidades de los pacientes pediátricos que sufren uno o todos los impactos fisiológicos recién enumerados.

Para asegurar un crecimiento adecuado, los pacientes pediátricos tienen que mantener un estado nutritivo adecuado (macro- y micronutrientes) y alimentarse con composiciones nutritivas que proporcionen la energía adecuada.

5 Los pacientes pediátricos que sufran una salud ósea deficiente, que incluye, pero no se limita a la osteopenia y la osteoporosis, pueden alimentarse con composiciones nutritivas que tengan cantidades adecuadas o elevadas de calcio y de vitamina D.

10 La salud del intestino, incluidas la motilidad y la composición de microbióticos (que sufren el impacto de una gran variedad de factores, incluido el uso de antibióticos) de los pacientes pediátricos puede mejorarse aportando fibras (insolubles y solubles), fibras prebióticas así como probióticos y nucleótidos.

15 Las composiciones nutritivas que tienen cantidades mayores de grasas (p. ej. del 35 al 40 % de la energía total), proteínas y vitaminas y minerales pueden administrarse a los pacientes que sufren una insuficiencia de páncreas y/o una mala absorción de las grasas y de las vitaminas solubles en grasas. Muy a menudo se recomienda una dieta de bajo contenido de grasas a los pacientes que sufren insuficiencia pancreática para reducir la esteatorrea.

20 Los pacientes que sufren una inflamación pueden alimentarse con composiciones nutritivas que incluyan antioxidantes, nucleótidos, prebióticos y ácidos grasos ω -3 poliinsaturados.

25 En un ejemplo más específico, la parálisis cerebral es un trastorno motor crónico, no progresivo, que resulta de una lesión del cerebro en desarrollo en un estadio inicial de la vida. La parálisis cerebral se caracteriza en general por disfunciones de la coordinación motora y del tono muscular. Debido a que los pacientes pediátricos alimentados por sonda a largo plazo suelen permanecer sentados en la silla de ruedas o tener dificultades locomotoras severas, sus necesidades energéticas son significativamente menores que las de los niños sanos, pero sus necesidades de proteínas a menudo son mayores. Además, tal como se describe a continuación, son temas habituales el mantenimiento de la salud ósea, la prevención de las úlceras de presión y el mantenimiento de la salud de la función inmune y la salud intestinal. Estos niños a menudo dependen exclusivamente a la alimentación por sonda.

30 Obviamente, las fracturas óseas son un problema significativo de los niños con tetraplejía espástica, debido a muchos factores. Muchos niños con parálisis cerebral toman medicamentos anticonvulsivos para controlar la apoplejía y el uso de algunos anticonvulsivos lleva asociadas alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del calcio, véase Hahn, T.J. y col., *Effect of Chronic Anticonvulsant Therapy on Serum 25-Hydroxycalciferol Levels in Adults*, *The New England J. of Med.* pp. 900-904, 1972. Véase también Hunter, J. y col., *Altered Calcium Metabolism in Epileptic Children on Anticonvulsants*, *British Medical Journal*, pp. 202-204, 1971. Véase también Hahn, T.J. y col., *Phenobarbital-Induced Alterations in Vitamin D Metabolism*, *J. of Clinical Investigation*, vol. 51, pp. 741-748, 1972. Aunque no se ha esclarecido por completo el efecto de los medicamentos anticonvulsivos en el estado de la vitamina D, es evidente que los niños sin actividad locomotora corren un mayor riesgo de sufrir fracturas óseas.

40 Los estudios realizados ponen de manifiesto que los medicamentos para control la apoplejía, como son el fenobarbital y la dilantina, pueden alterar el metabolismo y la vida media circulante de la vitamina D. Las investigaciones sugieren además que los pacientes que toman por lo menos dos medicamentos antiapoplejía que están ingresados en un centro hospitalario y, por lo tanto, no reciben la mayor parte de los requisitos en vitamina D por exposición a la luz solar, aumentan su ingestión de vitamina D hasta aproximadamente 25 μ g (1.000 IU)/día para mantener sus niveles en suero 25(OH)D dentro del intervalo medio-normal de 25 a 45 ng/ml (de 62,5 a 112.5 nmoles/litro). Se piensa que esto podría prevenir la osteomalacia y la deficiencia de vitamina D asociadas con los medicamentos antiapoplejía. La empresa solicitante ha encontrado que los pacientes pediátricos que sufren tales estados de salud ósea y anticonvulsivos pueden conseguir mejoras en estos ámbitos si toman composiciones nutritivas que tengan mayores cantidades de calcio y de vitamina D.

50 En otro ejemplo adicional, los pacientes y en especial los niños con la parálisis cerebral y trastornos neuromusculares suelen correr también el riesgo de desarrollar úlceras de presión o heridas crónicas y, como tales, pueden requerir dietas especiales. Los individuos susceptibles de sufrir heridas crónicas incluyen, por ejemplo, los que permanecen inmobilizados durante largo períodos de tiempo, están postrados en la cama, se mueven con silla de ruedas y/o sufren incontinencia, los que sufren una nutrición insuficiente en proteínas y energía, los que sufren enfermedades neurológicas, traumáticas o terminales o los que tienen déficits circulatorios o sensoriales, véase Agency for Health Care Policy and Research, 1992, 1994. La recepción de una nutrición adecuada desempeña un papel clave en la prevención y el tratamiento de tales heridas crónicas.

60 Por ejemplo, hay nutrientes específicos, incluidas las proteínas, la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E, el cinc, la arginina, la citrulina y la glutamina, que pueden desempeñar un papel en reducir el riesgo de desarrollar úlceras de presión, en especial cuando se sospecha que existe una deficiencia. Una hidratación adecuada tiene también un rol significativo en la reducción del desarrollo de las úlceras de presión. Obviamente, se ha publicado que la incidencia del desarrollo de úlceras de presión es menor en un grupo que recibe cantidades adicionales de proteínas, de arginina, de vitamina C y de cinc si se compara con un grupo de control que no las recibe (el 13 % frente al 72 %),

65

véase Neander, y col., A specific nutritional supplement reduces incidence of pressure ulcers in elderly people, Numico Research, www.numico-research.com.

5 Una vez se ha desarrollado una herida crónica o una úlcera de presión, hay varios nutrientes que pueden desempeñar un rol importante en la curación, teniendo algunos nutrientes específicos un impacto en las diferentes fases del proceso. Por ejemplo en la siguiente tabla 1 se recogen los nutrientes clave que influyen en las diferentes fases de la curación de las heridas. Tal como se desprende de la tabla 1, ciertas vitaminas, minerales y aminoácidos deberían estar presentes en las diferentes fases de la curación de las heridas.

10 TABLA 1

fase	proceso	nutrientes clave
fase I: inflamación	<ul style="list-style-type: none"> • exudación de la herida • formación de coágulo de fibrina 	vitamina C vitamina E selenio arginina cisteína metionina
fase II: proliferación	<ul style="list-style-type: none"> • angiogénesis • proliferación de fibroblastos • síntesis de colágeno • formación y epitelización de la matriz de la herida 	vitamina A vitamina C tiamina ácido pantoténico cinc manganeso
fase III: maduración y remodelado	<ul style="list-style-type: none"> • unión cruzada de colágeno • contracción de la herida • desarrollo de la resistencia a la tracción 	vitamina A vitamina C cinc cobre manganeso

15 La empresa solicitante ha encontrado de modo sorprendente que los pacientes pediátricos que sufren úlceras de presión pueden ver mejoradas estas zonas si se les administran composiciones nutritivas que tengan mayores cantidades de proteínas, vitamina A, vitamina C, vitamina E, cinc, arginina, citrulina y glutamina.

20 Hay también implicaciones económicas significativas en la salud para la prevención del desarrollo o progreso de las úlceras de presión. Por ejemplo, los tiempos medios de curación de las úlceras de presión son mayores en los estadios finales de dichas úlceras: las úlceras de los estadios III y IV requieren un tratamiento sustancialmente más prolongado que las del estadio II. En un estudio de coste del tratamiento de enfermedades en UK se ha puesto de manifiesto que los costes de tratamiento aumentan a medida que aumenta la severidad de las úlceras de presión, véase Bennett, G. y col., The cost of pressure ulcers in the UK, Age and Ageing 33, 230-235, 2004. En otro estudio se ha constatado que el tratamiento de las úlceras de presión del estadio III y IV tiene un coste sustancialmente mayor que el tratamiento de las úlceras de presión en estadio II, véase Xakellis, G.C. y col., The cost of healing pressure ulcers across multiple health care settings, Adv. Wound Care 9, 18-22, 1996. Estos costes significativos se recogen en la siguiente tabla 2.

25 TABLA 2

estadio	coste total del tratamiento por úlcera de presión incluida la estancia media en el hospital (SD)	tratamiento C de úlcera de presión sin contar la estancia media en el hospital (SD)	coste de hospitalización por úlcera de presión
estadio I (n = 37)	\$ 1.119 (4.234)	\$ 443 (581)	\$ 676
estadio III y IV (n = 8)	\$ 10.185 (27.635)	\$ 700 (831)	\$ 9.485
todas las úlceras (n = 45)	\$ 2731 (12.184)	\$ 489 (629)	\$ 2.242

30 En otro ejemplo, la adiposidad central se ha asociado con la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado, por ello es posible que el abastecimiento bajo de energía, las dietas altas de proteína para el crecimiento de los niños de poca actividad física puedan prevenir la resistencia a la insulina, permitiendo de este modo una actividad más eficaz de la insulina y por tanto del anabolismo. Se ha demostrado que las dietas de alto contenido de proteínas modulan la secreción de hormonas anabólicas, por ejemplo la hormona del crecimiento, véase Clarke, y col., Effect of high-protein feed supplements on concentrations of growth hormone ("GH"), insulin-like growth factor-I ("IGF-I") and IGF-binding protein-3 in plasma and on the amounts of GH and messenger RNA for GH in the pituitary glands of adult rams, J. Endocrinol. 138 (3), 421-427, 1993, véase también J. R. Hunt, y col., Dietary protein and calcium interact to influence calcium retention: a controlled feeding study, Am. J. Clin. Nutr. 89 (5), 1357-1365, 2009, véase

también G. Blanchard, y col., Rapid weight loss with a high-protein low-energy diet allows the recovery of ideal body compositions and insulin sensitivity in obese dogs, J. Nutr. 134 (8 supl.), 2148S-2150S, 2004.

5 Estos beneficios son especialmente importantes durante el crecimiento rápido, ya que se ha constatado que el eje de la hormona del crecimiento está asociado con las enfermedades crónicas de la vida posterior. Por lo tanto, la modulación del eje de la hormona del crecimiento (incluida la IGF-1) beneficiará el resultado clínico del paciente no solo a corto plazo, sino también en años posteriores. Esto puede conducir a mejoras significativas en la calidad de vida y también en los resultados económicos positivos de la salud, véase J. M. Kerver y col., Dietary predictors of the insulin-like growth factor system in adolescent females: results from the Dietary Intervention Study in Children (DISC), Am. J. Clin. Nutr. 91 (3), 643-650, 2010.

15 En otro ejemplo, los pacientes hospitalizados, confinados en una institución y en recuperación pueden correr un mayor riesgo de sufrir trastornos metabólicos causados por una función renal y/o pulmonar deficientes. El pH de la sangre del organismo se mantiene bastante bien a lo largo del tiempo, mientras que, por la regulación en sentido primario a través de los riñones y los pulmones, la dieta ingerida puede influir de modo significativo en el equilibrio ácido - base del organismo. Como resultado de ello, el potencial ácido - base de la dieta adquiere una importancia cada vez mayor para el mantenimiento de la salud del paciente, incluidas la salud musculoesquelética y la inmune.

20 Después de la ingestión y el metabolismo, los alimentos pueden clasificarse entre los que producen un pH más ácido y los que lo producen más alcalino. Los datos comparativos de la ingestión humana sugieren que las dietas de mayor contenido de frutas y verduras fomentan un entorno netamente alcalino que ayuda a mantener la homeostasis metabólica. Y viceversa, se ha constatado que las dietas que producen ácido tienen un impacto negativo en la salud musculoesquelética. La corrección de la acidosis metabólica de baja intensidad con la modificación de la dieta puede ayudar a preservar la masa muscular del esqueleto y a mejorar la salud de los pacientes que sufren una gran variedad de estados patológicos, que incluyen, por ejemplo, la pérdida de masa muscular.

25 Debido a que los pacientes pediátricos alimentados por sonda a largo plazo, por ejemplo, carecen de variación en sus fuentes alimentarias, pueden ser especialmente susceptibles a los efectos de tales dietas generadoras de ácido. Aunque los riñones son eficaces para neutralizar los ácidos, se cree que la exposición a largo plazo a un pH muy ácido puede rebasar la capacidad de los riñones de neutralizar la acidez y puede dar lugar a una lesión potencial. Como resultado de ello se emplean compuestos alcalinos, que incluyen pero no se limitan al calcio, para neutralizar estos ácidos procedentes de la dieta (en el caso de los músculos, la glutamina puede actuar como tampón). La fuente de calcio más rápidamente asequible del organismo son los huesos. Una teoría consiste en que las dietas muy ácidas pueden contribuir a la pérdida de masa ósea, ya que el organismo moviliza el calcio almacenado para tamponar el ácido metabólico. Una hipótesis consiste en que las dietas poco ácidas pueden tener resultados beneficiosos que incluyen la atenuación de la pérdida ósea y muscular y también el mantenimiento de la salud renal, véase Wachman, A. y col., Diet and Osteoporosis, Lancet 1, 958-959, 1968; véase también Frassetto, L. y col., Potassium Bicarbonate Reduces Urinary Nitrogen Excretion in Postmenopausal Women, J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 254-259, 1997.

30 Además de los efectos específicos en los huesos, los datos comparativos humanos sugieren que la ingestión de una dieta de frutas y verduras fomenta un entorno netamente alcalino, que puede ayudar a regular la homeostasis metabólica. Este estado netamente alcalino se ha asociado con una mayor preservación de la masa muscular del organismo, por lo menos en los individuos ancianos, véase Dawson-Hughes, B. y col., Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults, Am. J. Clin. Nutr. 87(3), 662-5, marzo de 2008. Por lo tanto, la manipulación del fósforo (P), el sodio (Na), el magnesio (Mg), el potasio (K) y el calcio (Ca) en las fórmulas nutritivas completas puede servir para intensificar la producción alcalina neta para seguir minimizando la proteólisis endógena del músculo esquelético así como para preservar la masa muscular del organismo. Lo mismo se aplica a la manipulación de una fuente de proteína.

35 En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas de la presente invención pueden administrarse en forma de bolo o de alimentación continua por sonda. En una forma de ejecución, las alimentaciones por sonda se administran en forma de bolo porque este maximiza la respuesta fisiológica a la alimentación realizada. Este método proporciona una nutrición completa a los pacientes ya que en cada alimentación se entrega una dosis concentrada de proteína. Este abastecimiento concentrado de proteínas es esencial para aumentar los aminoácidos del plasma (p. ej. la leucina), para estimular la síntesis de proteínas y para alcanzar un equilibrio neto positivo de proteínas. Este estado anabólico post-alimentación se requiere para optimizar el crecimiento a pesar de la acumulación de la masa muscular del organismo y del crecimiento lineal de los huesos (aumento de la densidad mineral en los huesos). El mecanismo guarda relación con el aumento de la leucina en el suero mencionado previamente y también con la respuesta endocrina anabólica que incluye la estimulación del eje de insulina-IGF-1-GH que conduce en una mayor absorción y bioutilización de los sustratos para el desarrollo musculoesquelético (que de este modo conduce a una menor acumulación de la adiposidad visceral).

65 La presente invención se refiere a productos y composiciones nutritivas que proporcionan niveles suficientes de ciertos micronutrientes y macronutrientes y que simulan una dieta sana y completa de alimentos a los pacientes que requieren la alimentación por sonda y/o suplementos nutritivos orales y les proporcionan beneficios fisiológicos y

atractivo emocional. Con el fin de simular una dieta de "alimento completo", las fórmulas de la presente invención pueden, por ejemplo, aumentar el número y la variedad de frutas y verduras, aumentar la variedad de fuentes de macronutrientes e incluir otros componentes que se hallan en los alimentos completos e incluyen, por ejemplo, a los nucleótidos, fitonutrientes, hierbas, especias o condimentos, esteroides vegetales, etc.

Otra manera, en la que las fórmulas de alimentación por sonda pueden simular dietas sanas de alimentos completos, consiste en aumentar los servicios de frutas y verduras administrados al día. Obviamente, cualquier incremento adicional del contenido de fruta y verdura con respecto a las actuales formulaciones de alimentación por sonda comerciales sería beneficioso para un paciente alimentado por sonda o para un paciente que requiera suplementos nutritivos orales. De un compendio de 200 estudios epidemiológicos se desprende que el aumento de la ingestión de frutas y verduras reduce el riesgo de contraer varios tipos de cáncer, véase Block y col., Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence, *Nutrition and Cancer* **18**, 1-29, 1992. Además por cada incremento en un servicio de frutas o verduras al día, hay una reducción del 4 % en el riesgo de contraer una enfermedad cardíaca coronaria, véase Joshipura y col., The effect of fruit and vegetables intake on risk for coronary heart disease, *Ann. Intern. Med.* **134**, 1106-1114, 2001. Además, otros estudios han demostrado los beneficios del consumo de flavonoides y el menor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca coronaria. Las principales fuentes de flavonoides incluyen los tés, las manzanas y las cebollas, véase Hertog y col., Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study, *The Lancet*, vol. **342**, tomo 8878, 1007-1011, 1993.

La empresa solicitante ha encontrado que proporcionando por lo menos 5 servicios o por lo menos 400 g de frutas y verduras por cada alimentación completa se aporta al paciente alimentado por sonda las cantidades de frutas y verduras recomendadas normalmente a los individuos que consumen una dieta oral de alimento completo. En una forma de ejecución, por lo menos 6 ó 7 servicios de frutas y verduras se proporcionan en las composiciones nutritivas presentes. En otra forma de ejecución adicional se proporcionan por lo menos 8 servicios de frutas y verduras en las composiciones nutritivas presentes. En una forma de ejecución, las frutas y verduras reducen el riesgo de varias enfermedades crónicas.

En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas de la presente invención incluyen de por sí un componente de alimento completo o de alimento real. Los alimentos completos contienen componentes alimentarios beneficiosos además de los bien reconocidos macronutrientes, vitaminas y minerales. Varios de estos componentes alimentarios incluyen productos fitoquímicos y nucleótidos, que proporcionan diversos beneficios a un paciente que toma una dieta de alimentación por sonda a largo plazo o que requiere suplementos nutritivos orales, tal como se discute a continuación.

Por ejemplo, los fitonutrientes pueden actuar como antioxidantes en el organismo, véase Carlson y col., The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide, *Nutr. J.* **9**, 3, 2010. Por lo tanto es beneficioso proporcionar fitonutrientes en ciertas cantidades. Por ejemplo, en un artículo de 2008 se estima que si un individuo consume 5 servicios de frutas y/o verduras al día, la ingestión de polifenoles sería superior a 500 mg y probablemente se situaría en el intervalo de 500 a 1.000 mg si se consumen cacao, té o café, véase Williamson y col., Dietary reference intake (DRI) value for dietary polyphenols: are we headed in the right direction?, *British Journal of Nutrition* **99**, supl. 3, S55-59, 2008.

En un estudio que abarca a adultos de Finlandia ($n = 2007$), la ingestión total media de polifenoles (ácidos fenólicos, antocianidinas y otros flavonoides, proantocianidinas y taninos de ácido elágico) fue de 863 ± 415 mg/d; la ingestión de grupos específicos fue de 641 mg/d de ácidos fenólicos, 128 mg/d de proantocianidinas totales, 47 mg/d de antocianidinas, 33 mg/d de flavonoides totales, 12 mg/d de taninos de ácido elágico, 309 mg/d de isoflavonas, 0,9 mg/d de lignanos, 5,9 mg/d de carotenoides y 368 mg/d de esteroides. Los principales contribuidores a la ingestión de ácidos fenólicos fueron el café y después los panes y el té; de antocianinas fueron las frutas de baya y los productos de baya; de flavonoles, flavononas y flavonas fueron las frutas y el té; de proantocianidinas fueron las manzanas, las bayas, el té y el chocolate; de carotenoides fueron las verduras; de isoflavonoides fueron los productos de soja; de lignanos fueron las semillas, los productos de soja, el centeno y los cereales, véase Ovaskainen y col., Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults, *American Society for Nutrition, J. Nutr.* **138**, 562-566 (marzo de 2008). Sin embargo esta información es solamente ilustrativa y no necesariamente representa la ingestión a nivel mundial, ya que esta puede variar en función de preferencias y patrones alimentarios. En otro estudio realizado cerca de Indianapolis y en el que participaron 280 personas, las ingestiones medias de luteína y zeaxantina y β -caroteno fueron de 1101 ± 838 y 2935 ± 2698 μ g/d, respectivamente, véase Curran-Celentano y col., Relation between dietary intake, serum concentrations and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population, *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. **74**, nº 6, 796-802, diciembre de 2001.

Es posible estimar el contenido de fitonutrientes en los alimentos empleando la base de datos de referencia estándar de la USDA (23ª edición). Esta base de datos contiene, por ejemplo, los datos de contenidos de carotenoides en los alimentos. Los ejemplos de tales contenidos de carotenoides incluyen: (i) 1 taza de zanahorias crudas cortadas (NDB nº 11124), beta-carotenos 10605 mcg, alfa-carotenos 4451 mcg, licopeno 1 mcg, luteína + zeaxantina 328 mcg; (ii) 1 taza de espinacas (NDB nº 11457): beta-carotenos 1688 mcg, luteína + zeaxantina 3659 mcg; (iii) 1 taza de tomates rojos, maduros, cocidos (NDB nº 11530): beta-carotenos 703 mcg, licopeno 7298 mcg, luteína +

zeaxantina 226 mcg; (iv) 1 taza de brócoli crudo cortado (NDB n° 11090): beta-carotenos 329 mcg, alfa-carotenos 23 mcg, beta-criptoxantina 1 mcg, luteína + zeaxantina 1277 mcg; (v) 1 taza de brócoli congelado, cortado, hervido, escurrido, sin sal (NDB n° 11093): beta-carotenos 1098 mcg, alfa-carotenos 35 mcg, beta-criptoxantina 2 mcg, luteína + zeaxantina 2015 mcg; (vi) 1 taza de arándanos crudos (NDB n° 09050): beta-carotenos 47 mcg, luteína + zeaxantina 118 mcg; (vii) 1 taza de fresas crudas partidas en dos (NDB n° 09316): beta-carotenos 11 mcg, luteína + zeaxantina 40 mcg; y (viii) 1 copa de rebanadas de manzana cruda con monda (NDB n° 09003) beta-carotenos 29 mcg, beta-criptoxantina 12 mcg, luteína + zeaxantina 32 mcg.

Sin embargo, el contenido de fitonutrientes de los alimentos puede variar en función del procesado, de las condiciones de cultivo, de abonado, etc., véase Kim, H.J. y col., *Changes in Phytonutrient Stability and Food Functionality during Cooking and Processing*, Korean J. Food Cookery Sci. vol 22, n° 3, 402-417, 2006. Dado que el procesado y la manipulación pueden influir en el contenido de fitonutrientes del producto final, la presente invención se refiere a una alimentación por sonda que contiene los ingredientes de frutas y verduras con niveles conocidos y estandarizados de fitonutrientes selectos que se procesan de tal manera que se conserve el nivel deseado de dichos fitonutrientes en el producto final.

Hay muchos factores que pueden tener un impacto en el contenido de fitonutrientes de varias frutas y verduras. Por ejemplo, los factores físicos pueden incluir, pero no se limitan a la temperatura, la presión, el potencial de oxidación/reducción, el pH, las enzimas, los metales, el arrastre por lavado (lixiviación), la luz, la actividad del agua, etc. Los factores biológicos que afectan a los componentes alimentarios pueden incluir, pero no se limitan a la maduración, el abonado, el estado del tejido, la composición, etc., véase Kalk, *Effects of Production and Processing Factors on Major Fruit and Vegetable Antioxidants*, Journal of Food Science, vol. 70, n° 1, (2005); véase también Kim, H.J. y col., *Changes in Phytonutrient Stability and Food Functionality during Cooking y Processing*, Korean J. Food Cookery Sci., vol. 22, n° 3, 402-417, 2006. En función del fitonutriente/fruta o verdura, el procesado puede destruir o intensificar la presencia y/o la biodisponibilidad. Además, Kalk indica que los carotenoides son relativamente estables a lo largo del procesado, mientras que los antioxidantes fenólicos tienen una mayor tendencia a sufrir pérdidas, véase Kalk, tabla 3.

Además se ha estudiado bien el impacto del procesado en los niveles de fitonutrientes de los tomates, de modo que el procesado térmico aumenta el contenido biodisponible de licopeno, véase Dewanto y col., *Thermal Processing Enhances the Nutritional Value of Tomatoes by Increasing Total Antioxidant Activity*, J. Agric. Food Chem. 50 (10), pp. 3010-3014, 2002. Por otro lado, el procesado térmico de otras frutas y verduras puede degradar estos componentes. Un tratamiento térmico severo del repollo colorado (p. ej. para enlatado) se traduce en una degradación del 73 % de los glucosinolatos, véase Oerlemans y col., *Thermal degradation of glucosinolates in red cabbage*, Food Chemistry 95, 19-29, 2006. Se obtienen resultados similares durante el cocinado del brócoli (pérdida del 74 % por acción de las microondas), véase Vallejo, F. y col., *Glucosinolates and vitamin C content in edible parts of Broccoli florets after domestic cooking*, European Food Research and Technology 215, 310-316, 2002.

Otra manera en la que las composiciones nutritivas pueden imitar las dietas sanas de alimento completo consiste en aumentar la variedad de alimentos consumidos al día. Por ejemplo, con respecto a los macronutrientes, es importante que las composiciones nutritivas incluyan una gran variedad de fuentes de proteínas, grasas e hidratos de carbono. Obviamente, las formulaciones que tienen una gran variedad de fuentes de proteínas, grasas e hidratos de carbono tendrán una mayor similitud a la dieta de alimento completo. Con respecto a los micronutrientes, la fuente de vitaminas y minerales incluirá por lo menos dos fuentes o formas de un nutriente concreto.

Las presentes composiciones nutritivas pueden incluir por lo menos 4 fuentes de macronutrientes diferentes, que abarcan por ejemplo proteínas, grasas e hidratos de carbono. En otra forma de ejecución habrá por lo menos 5, 6, 7 ú 8 fuentes diferentes de macronutrientes. En una forma de ejecución, en las composiciones nutritivas existirá por lo menos una fuente de cada uno de los siguientes: proteína, grasa e hidratos de carbono. Sin embargo, los expertos podrán apreciar que puede haber cualquier combinación de por lo menos 8 fuentes diferentes de macronutrientes. Por ejemplo, puede haber 3 o más fuentes de proteína en las composiciones nutritivas presentes. En una forma de ejecución, puede haber 3 o más fuentes de hidrato de carbono en las composiciones nutritivas. En otra forma de ejecución, puede haber por lo menos 3 o más fuentes de grasa en las composiciones nutritivas. Como alternativa puede haber 4 o más fuentes de proteína, hidrato de carbono, grasa o fibra en la composición. Las fuentes pueden ser la misma fuente o una fuente diferente. En otra forma de ejecución, puede haber por lo menos 3 o más fuentes de fibra en las composiciones nutritivas.

En una forma de ejecución pueden incluirse las proteínas de la verdura para seguir intensificando el perfil alcalino neto de la fórmula entregando mezclas de proteínas de gran calidad que proporcionan los requisitos nutritivos esenciales para apoyar el crecimiento y el desarrollo. En base al perfil nutritivo de las proteínas específicas de la verdura (p. ej., los aislados proteicos de los guisantes) hay limitaciones en la cantidad de fuentes de proteína de la verdura que pueden incluirse en una fórmula. Por ejemplo, el perfil de aminoácidos de la proteína de los guisantes incluye a todos los aminoácidos indispensables. Las proteínas de los guisantes son relativamente ricas en arginina, pero limitadas en aminoácidos azufrados, la metionina y la cisteína. Sin embargo es posible, por ejemplo, mezclar aislados de proteínas de guisante con una fuente completa de proteínas (por ejemplo proteínas lácticas o proteínas de verdura completa) que tengan aminoácidos azufrados suficientes para compensar semejante deficiencia. Las

5 proteínas de berza silvestre (es decir, los aislados, hidrosilatos y concentrados) son proteínas de verdura tales que pueden proporcionar cantidades apreciables de aminoácidos azufrados para seguir aumentando el perfil de aminoácidos y entregar la cantidad necesaria de proteínas al paciente. Además, las proteínas de origen animal tienen normalmente una mayor cantidad de aminoácidos azufrados que las proteínas de la verdura. Por otro lado, dado el potencial de limitaciones de viscosidad que conlleva, por ejemplo, la alimentación por sonda y la necesidad de mantener el valor nutritivo necesario de la proteína, la fórmula puede incluir aprox. del 10 al 50 % proteína procedente de una fuente de verdura.

10 Las presentes composiciones pueden emplear también una mezcla de fuentes de macronutrientes que llevan asociados beneficios para la salud y/o para el atractivo emocional. Por ejemplo, la proteína puede derivarse de fuentes de verdura manteniendo alta la puntuación de aminoácidos corregida con la digestibilidad de la proteína (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Scores, "PDCAAS"). Las fuentes de grasa pueden incluir a los aceites de oliva y de berza silvestre, que podrán ser menos refinados para mantener un contenido alto de polifenoles.

15 Los expertos podrán apreciar que el contenido de proteínas de las composiciones nutritivas presentes puede ser más elevado que el de las formulaciones típicas de alimentación por sonda a largo plazo en las formas de ejecución que tienen cantidades elevadas de proteína. Por ejemplo, la previsión dietética recomendada (Recommended Dietary Allowance, "RDA") de proteínas tanto para hombres como para mujeres es 0,80 g de proteína de buena calidad/kg de peso corporal/día y se basa en un análisis cuidadoso de estudios de equilibrio de nitrógeno disponible, véase el manual de la National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), capítulo 10 (2005). En una forma de ejecución, las composiciones presentes proporcionan proteínas a un paciente en un cantidad situada aprox. entre 1,0 y 2,5 g/kg de peso corporal/día. En otra forma de ejecución, las composiciones presentes proporcionan proteínas a un paciente en un cantidad situada aprox. entre 20 1,5 y 2,0 g/kg de peso corporal/día. Por consiguiente, las composiciones presentes pueden proporcionar proteínas a un paciente en una cantidad que se aproxima al doble de la RDA de proteínas para hombres y mujeres.

25 En otra forma de ejecución, la proteína se proporciona en una cantidad que equivale aprox. del 5 al 40 % de la energía derivada de proteínas al día. En otra forma de ejecución, la proteína se proporciona en una cantidad que equivale aprox. del 10 % al 35 % de la energía derivada de proteínas al día. En otra forma de ejecución, la proteína se proporciona en una cantidad que equivale aprox. del 25 % al 30 % de la energía derivada de proteínas al día.

30 Las fuentes de hidratos de carbono complejos o los cereales enteros, por ejemplo, el salvado, la harina (copos) de avena, la cebada, las alubias, el arroz y los guisantes, pueden emplearse en las composiciones presentes, recomendadas en las directrices dietéticas (Dietary Guidelines del Dietary Guidelines Advisory Committee). Cualquier hidrato de carbono adecuado puede emplearse en las composiciones nutritivas presentes, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la sucrosa, la lactosa, la glucosa, la fructosa, los sólidos del jarabe de maíz, la maltodextrina, el almidón modificado, el almidón de amilosa, el almidón de tapioca, el almidón de maíz o combinaciones de los mismos. Los hidratos de carbono pueden proporcionarse en una cantidad suficiente correspondiente aprox. del 40 % al 70 % de la energía total. En una forma de ejecución, los hidratos de carbono se proporcionan en una cantidad suficiente equivalente aprox. del 45 % al 65 % de la energía total de las composiciones nutritivas.

35 En las composiciones nutritivas presentes puede incluirse también una fuente de grasa. La fuente de grasa puede incluir cualquier grasa apropiada o mezcla de grasas. Por ejemplo, la fuente de grasas pueden incluir, pero no se limita a la grasa de la verdura (por ejemplo el aceite de oliva, el aceite de maíz, el aceite de girasol, el aceite de colza, el aceite de avellana, el aceite de soja, el aceite de palma, el aceite de coco, el aceite de berza silvestre, las lecitinas y similares), las grasas animales (por ejemplo la nata de la leche, el cebo, la manteca de cerdo, la grasa de pollo, el aceite de pescado, etc.) o las combinaciones de los mismos. Además, las grasas de tipo aceite de oliva y aceite de berza silvestre pueden emplearse en las composiciones presentes y por lo general se les atribuyen beneficios para la salud del corazón. Las grasas pueden proporcionarse en una cantidad suficiente para que aporte del 20 % al 40 % de la energía total. En una forma de ejecución, las grasas se proporcionan en una cantidad suficiente para que aporte del 25 % al 35 % de la energía total de las composiciones nutritivas.

40 Con respecto a las frutas y verduras, las composiciones presentes pueden aumentar la variedad de alimentos consumidos al día combinando y empleando diversos tipos diferentes de frutas y verduras. Las composiciones nutritivas de la presente invención pueden proporcionar frutas y verduras en una cantidad recomendada por los individuos que consumen una dieta de alimento completo. En una forma de ejecución, la cantidad eficaz es por lo menos unos 3 servicios de frutas y verduras. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas incluyen de 4 60 a 10 servicios de frutas y verduras. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas incluyen por lo menos 6 ó 7 servicios de frutas y verduras. En una forma de ejecución es beneficioso cualquier incremento de la cantidad de frutas y verduras.

65 Las frutas incluidas en las composiciones nutritivas presentes puede abarcar cualquier fruta conocida, por ejemplo pero sin limitarse a ellas: manzanas, plátanos (bananas), cocos, peras, albaricoques, melocotones, nectarinas, ciruela, bayas, zarzamoras, frambuesas, moras, fresas, arándanos, uvas, ciruelas pasas, pomelos, kiwi, ruibarbo,

papaya, melón, sandía, granada, limón, lima, mandarina, naranja, tangerina, guayaba, piña, etc. De modo similar, las verduras puede incluir cualquier verdura conocida, por ejemplo pero sin limitarse a ellas: amaranto, arugula, coles de Bruselas, col (berza), lechuga romana, radiquio, berro (mastuerzo de agua), espinaca, calabaza, calabaza amarilla (grande), champiñones, guisantes, alubias, remolachas, zanahorias, patatas, rábanos, colinabo, nabo, etc.

También es posible incluir frutas y verduras de las cinco categorías de colores diferentes, que representan una gran variedad de tipos de productos fitoquímicos aportados en la formulación, véase Heber, D. y col., *Applying Science to Changing Dietary Patterns*, J. Nutr, 131, 3078S-3081S, 2001. Los productos fitoquímicos son compuestos no nutritivos que se hallan en muchas frutas y verduras, entre otros alimentos. Hay miles de productos fitoquímicos que pueden clasificarse como flavonoides y compuestos fenólicos y polifenólicos afines, terpenoides, p. ej., los carotenoides y los esteroides o alcaloides vegetales y los compuestos que contienen azufre.

Con respecto a los grupos de color de las frutas y verduras, las composiciones presentes puede incluir por lo menos una fruta/verdura de cada uno de los colores siguientes: verde, azul - púrpura, rojo, anaranjado y blanco. Las frutas/verduras verdes incluyen, por ejemplo, las espinacas, el brócoli, los guisantes, las alubias y el kiwi. Las frutas/verduras de color azul - púrpura incluyen, por ejemplo, las uvas, los arándanos y las berenjenas. Las frutas/verduras rojas incluyen, por ejemplo, las frambuesas, los arándanos americanos y los tomates. Las frutas/verduras de color anaranjado incluyen, por ejemplo, las zanahorias, los mangos, las calabazas, las naranjas y las calabazas grandes. Las frutas/verduras blancas incluyen, por ejemplo, las coliflores, las cebollas y los plátanos. Por consiguiente es posible diversificar el contenido de nutrientes y fitonutrientes incluyendo frutas y verduras de todos los grupos de color. Los expertos podrán apreciar que esta lista no es exhaustiva y que pueden emplearse frutas/verduras de otros colores además de las enumeradas en las listas previas. Los expertos podrán apreciar que cualquiera de las frutas y verduras conocidas puede emplearse en las composiciones nutritivas presentes. Además, los expertos podrán apreciar también que las frutas y/o verduras pueden aportarse en cualquier cantidad eficaz con el fin de lograr las ventajas descritas anteriormente.

Los productos fitoquímicos son activos en el organismo y, en general, actúan de modo similar a los antioxidantes. Pueden aparecer para desempeñar roles beneficiosos en los procesos inflamatorios, la formación de coágulos, el asma y la diabetes. Los investigadores han sugerido la hipótesis de que para recibir el beneficio máximo del consumo de los productos fitoquímicos, estos deberían consumirse como parte de los alimentos completos, debido a la combinación natural compleja y a los efectos potencialmente sinérgicos, véase Liu, R.H., *Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals*, Am. J. Clin. Nutr. 78, 517S-520S, 2003. Esto podría explicar en parte los beneficios para la salud que lleva asociados el consumo de frutas y verduras enteras. El incremento en la ingestión de frutas y verduras lleva asociado un menor riesgo de contraer muchas enfermedades crónicas. Con el fin de intensificar el perfil fitoquímico de las composiciones nutritivas presentes, en una forma de ejecución, dichas composiciones incluyen varias frutas y verduras que contienen estos compuestos.

Otra manera en la que las fórmulas de alimentación por sonda pueden simular dietas sanas de alimento completo consiste en incluir los componentes alimentarios que normalmente están presentes en las dietas sanas de alimentos completos. A tal fin las composiciones presentes pueden contener como aditivos especias, hierbas o condimentos con los beneficios mencionados para la salud, por ejemplo, la actividad antioxidante o que proporcionan un atractivo emocional sobre ciertas poblaciones. Por ejemplo, las composiciones presentes puede incluir ajo y/o canela para reducir el colesterol y bajar la presión sanguínea, ginseng y canela para el control de la glicemia; cúrcuma, curcumina, albahaca, romero, menta y citronela para las propiedades anti-cancerosas, jengibre para el dolor artrítico, ginkgo biloba y ginseng para la función cognitiva, curcumina y jengibre para las propiedades anti-inflamatorias, jengibre para el efecto anti-náusea y hierbas para mejorar el estado general de salud.

La variedad en los alimentos y sabores puede mantener los diversos receptores de sabor del intestino. Se puede suministrar una mayor variedad de alimentos y/o componentes alimentarios y sabores para estimular receptores específicos de sabores del intestino, desencadenando de este modo diferentes respuestas fisiológicas. Por ejemplo, en el tracto gastrointestinal se han identificado receptores de umami (japonés = delicioso), que detecta la presencia de gustos sabrosos (champiñones, mariscos, condimentos de soja fermentada o intensificadores habituales de sabor, por ejemplo el glutamato monosódico ("MSG") y/o el inosina-5'-monofosfato ("IMP")). Los datos animales demuestran que la adición del MSG y/o del IMP a las dietas mejora la secreción mucosa y la protección del intestino delgado. En una forma de ejecución, los champiñones y condimentos de soja fermentada pueden añadirse a las composiciones presentes porque los champiñones y los condimentos de soja fermentada, por ejemplo la salsa de soja, contienen los niveles más elevados de estos compuestos que se conocen en la naturaleza y podrían ser útiles como ingredientes de las formulaciones de alimentación por sonda para apoyar el tracto gastrointestinal. De esta manera, la activación del receptor de umami puede tener beneficios dobles para el metabolismo de la glucosa (aumento de la liberación de la GLP-1) y para la protección y regeneración de la mucosa del duodeno, debido a la GLP-2 segregada por las células L, véase Nakamura, E. y col., *Physiological roles of dietary free glutamate in gastrointestinal functions*, Biol. Pharm. Bull. 31, 10, 1841-1843, 2008; Kojo, A. y col., *Effects of glutamate, the "umami" substance, on development and healing of NSAID-induced small intestinal lesions in rats*, resumen del trabajo presentado en la convención llamada Semana de Enfermedades Digestivas (Digestive Disease Week 2010 (W1345)); Wang, J. y col., *Umami receptor activation increases duodenal bicarbonate secretion via GLP-2 release in rats*, resumen del trabajo presentado en la Digestive Disease Week 2010 (W1719).

Se ha constatado además que la estimulación de otros receptores de sabores puede tener efectos según estudios realizados en animales y en cultivos celulares. Por ejemplo, la estimulación del receptor de sabor amargo en el intestino aumenta la liberación de CCK y retrasa el vaciado gástrico, véase Chen, M.C. y col., Bitter stimuli induce Ca² signaling and CCK release in enteroendocrine STC-1 cells: role of L-type voltagesensitive Ca² channels, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 291, C726-C739, 2006; Jang, H.J. y col., Gut expressed gustacin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide 1., Proc. Natl. Acad. USA 104, 15069-74, 2007; Margolskee, R.F. y col., T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na-glucose cotransporter 1., Proc. Natl. Acad. USA 104, 15075-80, 2007; Mace, O.J. y col., Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose, J. Physiol. 582.1, pp. 379-392, 2007.

En una forma de ejecución, las composiciones presentes incluyen esteroides vegetales para la salud cardíaca que reducen la absorción de colesterol en el intestino. Los fitosteroides (también llamados esteroides vegetales) son un grupo de alcoholos de esteroide que se hallan de modo natural en las plantas. Los fitosteroides se hallan de modo natural en pequeñas cantidades en los aceites de verduras, en especial en el aceite de espinaca, aceite de maíz y aceite de soja. Un ejemplo de un complejo de fitosterol, aislado del aceite de verdura, es la colestatina, que está formada por el campesterol, el estigmasterol y el brasicasterol (esterol de berza). Los expertos podrán apreciar en estas composiciones se puede emplear cualquiera de los fitosteroides conocidos. En una forma de ejecución, se pueden añadir a las composiciones presentes hasta 5 g de esteroides vegetales por alimento completo. En una forma de ejecución, se pueden añadir a las composiciones presentes de 1 a 4 g de esteroides vegetales. En otra forma de ejecución, se pueden añadir a las composiciones presentes 2 g de esteroides vegetales por alimento completo. De esta manera, los esteroides vegetales pueden ser beneficiosos en las composiciones que contienen colesterol o un suplemento nutritivo oral, en el que el consumidor está ingiriendo otros elementos alimentarios que contienen colesterol. Sin embargo, en otra forma de ejecución, algunos pacientes alimentados por sonda a largo plazo reciben cantidades muy pequeñas de colesterol exógeno. En este caso, las composiciones presentes pueden no incluir esteroides que puedan obstaculizar el colesterol.

Tal como se ha debatido previamente, los nucleótidos son componentes alimentarios que se hallan en varios tipos de alimentos, incluidas las carnes rojas, las carnes de órganos, volatería, pescado, moluscos, lentejas, alubias, espárragos y bebidas fermentadas, entre otros. Aunque la síntesis endógena constituye la principal fuente de nucleótidos, los nucleótidos pueden obtenerse también en forma de nucleoproteínas que están presentes de modo natural en todos los alimentos de origen animal y vegetal, incluidos por ejemplo las proteínas animales, los guisantes, la levadura, las alubias y la leche. Además, las concentraciones de RNA y DNA en los alimentos dependen de la densidad de las células. Por lo tanto, la carne, el pescado y las semillas tienen un contenido de nucleótidos mayor que la leche, los huevos y las frutas. Por consiguiente, las carnes de órganos, los mariscos frescos y las legumbres secas son fuentes alimentarias ricas. La síntesis endógena de nucleótidos, aunque es un proceso que requiere una energía elevada, parece ser suficiente en los individuos sanos. No obstante, la necesidad de nucleótidos exógenos (fuente dietética) aparece durante situaciones de crecimiento o estrés, p. ej. en lesiones de intestino, sepsis y retos del sistema inmune, véase Kulkarni y col., The Role of Dietary Sources of Nucleotides in Immune Function: A Review, J. Nutr., vol. 124, pp. 1442S-1446S, 1994. Por lo tanto, varios segmentos de la población sometida a la alimentación por sonda a largo plazo (poblaciones de ancianos, pediátricas, sedentarias, postradas en la cama y las que sufren heridas) o pacientes que requieren suplementos nutritivos orales, pueden resultar especialmente beneficiados de la toma de nucleótidos exógenos.

Los expertos podrán apreciar que, aunque la síntesis endógena constituye la principal fuente de nucleótidos, los nucleótidos pueden obtenerse también en forma de nucleoproteínas que están presentes de forma natural en todos los alimentos de origen animal y vegetal, incluidos por ejemplo las proteínas animales, los guisantes, la levadura, las alubias, la leche, etc.

La carga de energía celular se ha propuesto como un control importante de la célula para favorecer los procesos anabólico o catabólico. La carga de energía celular se define como la carga de energía = (ATP + 1/2 ADP)/(ATP + ADP + AMP), en la que ATP, ADP y AMP significan el adenosina-5'-trifosfato, -difosfato y -monofosfato, respectivamente. El estrés metabólico, el estrés nutritivo y ambos pueden traducirse en una pérdida de nucleótidos del grupo de los adenilatos convertirse condicionalmente en esencial en estas condiciones. El mantenimiento de la carga de energía celular puede atenuar la regulación en sentido creciente de los procesos catabólicos que se originan a partir del estrés metabólico, del estrés nutritivo o de ambos, lo cual implica la rotura de las proteínas.

La AMP-proteína-quinasa ("AMPK") es una proteína que actúa como sensor de la carga de energía celular y que responde a las proporciones cambiantes entre ATP/AMP y también entre la fosfocreatina/creatina ("PCr" / "Cr") para priorizar los procesos celulares basados en la energía disponible. De modo específico, la AMPK puede enfocarse al control translacional de la síntesis de la proteína de los músculos esqueléticos y también a la regulación en sentido creciente del mecanismo de la proteosoma de la ubiquitina.

Además, los nucleótidos pueden ser beneficiosos para la gestión nutritiva de las úlceras de presión mejorando la resistencia a la infección del sitio de la herida. La suplementación crónica con nucleótidos puede contrarrestar la respuesta hormonal asociada con el estrés fisiológico, resultando de ello una respuesta inmune mejorada.

Se ha realizado también una amplia experimentación en modelos de roedores sobre la influencia de los nucleótidos de la dieta en la función de los linfocitos y en la inmunidad celular. Hay indicios que confirman que la ausencia de nucleótidos de la dieta disminuye de modo significativo las respuestas inmunes específicas y no específicas. Los resultados obtenidos incluyen una menor maduración y proliferación de células linfoides en respuesta a los mitógenos, una menor resistencia a las infecciones bacterianas y fúngicas y una mayor supervivencia a los injertos ajenos (allograft).

La diferenciación y proliferación de linfocitos puede estimularse con nucleósidos específicos y, a su vez, el metabolismo de nucleótidos puede influirse con estadios de la activación y función de linfocitos. Además, la síntesis "de novo" y el salvamento de purinas y pirimidinas se incrementa en los linfocitos estimulados. Como confirmación, se ha identificado un marcado establecido para las células T sin diferenciar, la desoxinucleotidil-transferasa terminal ("TdT"), en la médula ósea no diferenciada y en los timocitos de roedores alimentados con dietas carentes de nucleótidos.

Los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados con roedores sobre las dietas sin nucleótidos han demostrado que se suprimen las respuestas inmunes mediadas por las células. Los linfocitos esplénicos de hospedantes sin nucleótidos han puesto de manifiesto que hay una disminución significativa en la respuesta de proliferación a los mitógenos, una menor producción de interleucina-2 ("IL-2") y niveles más bajos de receptor de IL-2 y de marcadores de superficie Lyt-1. La IL-2 es un factor de crecimiento de los linfocitos, mientras que el Lyt-1 es un marcador de la inmunidad de células T cooperadoras-inductoras (helper-inducer). La hipersensibilidad cutánea retardada es también menor.

Estas respuestas se invierten en gran manera con las adiciones de RNA o uracilo, lo cual sugiere un rol formidable de las pirimidinas y/o la capacidad limitada de su salvamento. Además parece que los nucleótidos de la dieta invierten la respuesta inmune perdida, secuela de la nutrición deficiente en proteínas y calorías, en un mayor grado que lo hacen las calorías y las proteínas solas. Sin embargo, esta inversión queda limitada a las pirimidinas.

Las investigaciones del rol de los nucleótidos en las infecciones bacterianas y fúngicas han revelado también un aumento de la resistencia. Los roedores que reciben dietas que contienen nucleótidos han mostrado una resistencia significativa a la infección intravenosa de *Staphylococcus aureus* si se comparan con aquellos que reciben dietas sin nucleótidos. Se observa una menor capacidad de fagocitar el *S. aureus*. Se observan además períodos más cortos de supervivencia en los roedores que reciben dietas sin nucleótidos después de una infección similar con *Candida albicans*. Las adiciones de RNA o de uracilo, pero no las de adenina, ponen de manifiesto un aumento del tiempo de supervivencia.

Los efectos inmunosupresores de las dietas sin nucleótidos producen también supervivencia prolongada después de injerto cardíaco ajeno (allograft) en roedores así como inmunosupresión sinérgica con la ciclosporina A. Estos resultados ponen de manifiesto la influencia en los números y la función de las células T cooperadoras. Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar estos resultados. Se cree que la restricción de nucleótidos exógenos influye en la fase inicial del procesamiento del antígeno y en la proliferación de linfocitos a través de la acción sobre el inductor de las T-helper, como ponen de manifiesto los niveles altos de TdT en los órganos linfoides primarios. Esto sugiere además la supresión de la respuesta de linfocitos T disponibles. La restricción de nucleótidos puede provocar además la interrupción de los linfocitos T en la fase G del ciclo celular, inhibiendo de este modo la transición de los linfocitos a la fase S para emitir las señales inmunológicas necesarias. La restricción de nucleótidos puede además reducir la actividad citolítica de las células asesinas naturales (natural killer, "NK") y reducir la actividad de los macrófagos.

Los nucleótidos de la dieta pueden modular también la producción de anticuerpos mediada por las células T cooperadoras (T-helper cells). Un repaso de los estudios que han investigado las acciones de los nucleótidos en la respuesta inmune humoral permite identificar los efectos en los modelos "in vitro" e "in vivo" en animales, así como las acciones "in vitro" en sistemas humanos. Los resultados "in vitro" en células esplénicas de roedores cebadas con antígenos dependientes de células T ponen de manifiesto aumentos significativos en el número de células productoras de anticuerpos en cultivos que contienen RNA de levadura. Las adiciones de RNA a las cepas normales han demostrado resultados similares y se anulan con la depleción de células T. Por lo tanto, el anticuerpo no aumenta en respuesta a antígenos independientes de células T o a la activación policlonal de células B. La respuesta específica de anticuerpos del RNA de la levadura se atribuye a los nucleótidos.

Se ha puesto también de manifiesto que la producción de inmunoglobulina aumenta en las células mononucleares de la sangre periférica de humanos adultos "in vitro" en respuesta a los antígenos y los estímulos dependientes de las células T. De modo específico, esto implica una mayor producción de inmunoglobulinas M ("IgM") y G ("IgG"). De igual manera, la producción de la IgM aumenta en las células mononucleares del cordón umbilical funcionalmente inmaduras en respuesta a los estímulos dependientes de las células T.

Por consiguiente, en un estado de deficiencia de nucleótidos, los nucleótidos incorporados a través de la dieta podrían ejercer potencialmente efectos inmunes similares a los "in vivo". La respuesta de los anticuerpos a los antígenos dependientes de las células T se suprime en los roedores mantenidos con dietas sin nucleótidos durante

períodos prolongados de tiempo y la función inmune se restablece rápidamente con suplementos de nucleótidos. No obstante, la mezcla empleada para la suplementación no despliega efectos en la producción de anticuerpos "in vitro" contra los antígenos dependientes de antígenos, lo cual sugiere los efectos de los nucleótidos en la respuesta inmune específica local. Se observan además aumentos significativos en los números de células que secretan inmunoglobulinas específicas de antígenos en las células esplénicas de roedores en presencia de nucleótidos. Las adiciones de AMP, GMP o UMP se traducen también en una mayor respuesta de IgG en los roedores. Se ha demostrado que también el GMP aumenta la respuesta de la IgM. Los estudios realizados en bebés prematuros con fórmulas suplementadas con nucleótidos han puesto de manifiesto la existencia de niveles circulantes mayores de IgM y IgA en los tres primeros meses de vida así como concentraciones más altas de IgG específicas contra la α -caseína y la γ -lactoglobulina en el primer mes de vida. Los niveles de las IgG específica para reducir la respuesta a los antígenos pueden aumentar también en bebés normales que reciben fórmulas de dieta que contienen nucleótidos.

Desde el punto de vista mecanístico se piensa que las observaciones "in vitro" e "in vivo" implican efectos de nucleótidos en las células cooperadoras T en la presentación del antígeno, modulaciones a través de interacciones con moléculas de superficie de células T, supresión de la activación no específica de células T en respuesta a los estímulos de los antígenos y mayor respuesta de anticuerpos específicos mediada por el resto de las células T. Por lo tanto, los nucleótidos de la dieta pueden favorecer el equilibrio de la diferenciación de las T en células cooperadoras T-2, que intervienen primariamente en la respuesta de las células B. Por lo tanto, queda claro que los nucleótidos, así como los productos fitoquímicos, pueden presentar diversos beneficios fisiológicos para los pacientes que sufren cualquiera de los estados patológicos mencionados previamente.

Los expertos podrán apreciar que se puede emplear cualquiera de las frutas y verduras conocidas en las composiciones nutritivas presentes. Además, los expertos podrán apreciar también que las frutas y/o verduras pueden aportarse en cualquier cantidad eficaz para proporcionar nutrientes que permitan lograr las ventajas descritas antes. Los expertos podrán apreciar también que las principales fuentes de nucleótidos incluyen carnes rojas, carnes de órganos, volatería, pescado, moluscos, lentejas, alubias, espárragos, etc. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas de la presente invención pueden proporcionar nucleótidos en una cantidad por lo menos de 10 mg/100 kcal. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas incluyen de 13 mg/100 kcal a 19 mg/100 kcal de nucleótidos. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas proporcionan aprox. 16 mg/100 kcal de nucleótidos.

En otra forma de ejecución, las composiciones nutritivas pueden incluir formas poliméricas de nucleótidos. Los nucleótidos pueden estar presentes en cantidades comprendidas entre 0,9 y 1,5 g/1000 kcal. En una forma de ejecución, los nucleótidos pueden estar presentes en cantidades de hasta 1,2 g/1000 kcal. Tal como se ha debatido antes, los expertos podrán apreciar que aunque las frutas y verduras pueden proporcionar una cantidad de nucleótidos, la síntesis exógena puede constituir también una fuente principal de nucleótidos.

En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas de la presente invención pueden ser hipocalóricas (p. ej. caracterizadas por un número bajo de calorías dietéticas) con el fin de proporcionar al paciente los nutrientes apropiados pero gestionando el aumento de peso sin comprometer la salud musculoesquelética. Lo normal es que las dietas hipocalóricas aporten habitualmente entre 1.000 y 1.200 kcal/día. Las composiciones nutritivas presentes pueden tener densidades calóricas que se sitúen entre 0,3 y 1,0 kcal/ml. En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas tienen una densidad calórica comprendida entre 0,5 y 0,8 kcal/ml. La fórmula de alimentación por sonda puede tener también una densidad energética entre media y alta, entre 1,0 kcal/ml y 2,0 kcal/ml.

La osmolalidad es una medida de los osmoles de soluto por kilogramo de disolvente (osmol/kg de alimentación por sonda o Osm/kg de alimentación por sonda). En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas presentes pueden tener una osmolalidad menor o igual a 800 mOsm/kg de agua. En otra forma de ejecución, las composiciones nutritivas presentes tienen una osmolalidad menor o igual a 400 mOsm/kg de agua. En otra forma de ejecución, las composiciones nutritivas presentes tienen una osmolalidad menor o igual a 380 mOsm/kg de agua.

En una forma de ejecución, las composiciones nutritivas incluyen además uno o varios prebióticos. Los ejemplos no limitantes de prebióticos incluyen la goma acacia, el alfa-glucano, los arabinogalactanos, el beta-glucano, los dextranos, los fructooligosacáridos, la fucosil-lactosa, los galactooligosacáridos, los galactomananos, los gentiooligosacáridos, los glucooligosacáridos, la goma guar, la inulina, los isomaltooligosacáridos, la lactonatetraosa, la lactosucrosa, la lactulosa, el levano, las maltodextrinas, los oligosacáridos de la leche, la goma guar parcialmente hidrolizada, los pecticoligosacáridos, los almidones resistentes, el almidón retrogradado, los sialooligosacáridos, la sialil-lactosa, los oligosacáridos de soja, los alcoholes de azúcar, los xilooligosacáridos, sus hidrolizados o combinaciones de los mismos.

Las composiciones nutritivas pueden incluir además uno o más probióticos. Los ejemplos no limitantes de probióticos incluyen al *Aerococcus*, *Aspessgillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Candida*, *Clostridium*, *Debaromyces*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Micrococcus*, *Mucor*,

Oenococcus, Pediococcus, Penicillium, Peptostreptococcus, Pichia, Propionibacterium, Pseudocatenulatum, Rhizopus, Saccharomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Torulopsis, Weissella o combinaciones de los mismos.

5 Uno o más aminoácidos pueden estar también presentes en las composiciones nutritivas. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos incluyen la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenil-alanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina o combinaciones de los mismos.

10 Las composiciones nutritivas pueden incluir además uno o más simbióticos. Los ejemplos pueden incluir, por ejemplo, las bifidobacterias y los fructo-oligosacáridos ("FOS"); el *Lactobacillus rhamnosus* GG y las inulinas; las bifidobacterias o los lactobacilos con FOS; o las inulinas o los galactooligosacáridos ("GOS").

15 Uno o más antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones nutritivas. Los ejemplos no limitantes de ingredientes con actividades antioxidantes se eligen entre el grupo formado por las hierbas, las especias y los condimentos, los carotenoides, los flavonoides, los polifenoles, el lignano, la luteína, el licopeno, la quercetina, el limoneno, la coenzima Q10 ("CoQ10"), la glucationa, el Goji (wolfberry), el lactowolfberry, la hesperidina, el selenio, la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E o combinaciones de los mismos. En una forma de ejecución, las hierbas, las especias y los condimentos puede elegirse entre el grupo formado por el ajo, la canela, el ginseng, la cúrcuma, la curcumina, el romero, la menta, la citronela, el ginkgo, el jengibre o combinaciones de los mismos.

20 Las composiciones nutritivas pueden incluir además fibra o una mezcla de diferentes tipos de fibras. La mezcla de fibras puede contener una mezcla de fibras solubles e insolubles. Las fibras solubles pueden incluir, por ejemplo, los fructooligosacáridos, la goma acacia, la inulina, etc. Las fibras insolubles pueden incluir, por ejemplo, las fibras externas de los guisantes.

30 Tal como se ha debatido antes, las composiciones presentes pueden incluir también una gran variedad de hierbas, especias y/o condimentos. Las hierbas que se incluyen pueden elegirse entre la angélica, el laurel cerezo (laurel real), el cebollino (ajo morisco), el eneldo, la hierba gatera (menta gatuna), el hinojo, el espliego (lavanda), el bálsamo de limón, la mejorana, la menta, el orégano, el perejil, el romero, la ruda, la salvia, el estragón, el tomillo, la verbena (curalotodo) o combinaciones de los mismos. Las especias puede elegirse entre el grupo formado por la pimienta negra, el comino, el cardamomo, el pimiento, las semillas de apio, la guindilla, la canela, el clavo, el comino, el ajo, el jengibre, la mostaza, la nuez moscada, la cebolla, el pimentón, los granos de pimienta, el tabasco, la cúrcuma o combinaciones de los mismos. Los condimentos pueden ser cualquier sabor natural o artificial o intensificadores de sabor, por ejemplo, MSG, extracto de vainilla, etc. Los expertos podrán apreciar que muchas hierbas, especias y condimentos pueden solaparse en los usos, de modo que por ejemplo una hierba típica pueda emplearse también como especia.

40 Las composiciones presentes pueden contener además una fuente de ácidos grasos ω -3 poliinsaturados que incluyen, pero no se limitan al ácido α -linolénico ("ALA"), el ácido eicosatetraenoico ("ETA"), el ácido eicosapentaenoico ("EPA"), el ácido docosapentaenoico ("DPA"), el ácido docosahexaenoico ("DHA"), el ácido tetracosapentaenoico, el ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) o combinaciones de los mismos. Las fuentes de ácidos grasos ω -3 incluyen el aceite de pescado, la volatería, los huevos o otras fuentes vegetales o de nueces, por ejemplo las semillas de lino, nueces, almendras, algas, kril (pequeños crustáceos marinos), plantas modificadas o combinaciones de los mismos. Las composiciones presentes pueden incluir también al ácido linoleico conjugado ("CLA"). El CLA es un lípido de origen natural que favorece la masa muscular del organismo y la función inmune. La ternera alimentada con pastos es una buena fuente de CLA.

50 Las composiciones presentes puede contener también ácidos grasos monoinsaturados que incluyen, por ejemplo, al ácido palmitoleico, el ácido cis-vaccénico (ácido graso omega-7) y el ácido oleico. Las fuentes habituales de ácidos grasos monoinsaturados incluyen, pero no se limitan a los alimentos naturales, tales como las nueces y avocados y los ácidos grasos monoinsaturados son el principal componente del aceite de té y el aceite de oliva (ácido oleico). El aceite de berza silvestre contiene un 57 % - 60 % de grasa monoinsaturada, el aceite de oliva contiene aprox. un 75 % de grasa monoinsaturada mientras que el aceite de semillas de té contiene por lo general más del 80 % de grasa monoinsaturada. Otras fuentes de ácidos grasos monoinsaturados incluyen el aceite de nueces de macadamia, el aceite de pepita de uva, el aceite de cacahuete, el aceite de sésamo, el aceite de maíz, el trigo de grano entero, la harina de avena (copos de avena), el aceite de cártamo, el aceite de girasol, el aceite de té y el aceite de aguacate.

60 Tal como se ha debatido antes, la presente invención proporciona también composiciones y métodos que aportan un atractivo emocional para los pacientes alimentados por sonda y/o sus cuidadores, así como posibles beneficios fisiológicos al paciente. Con el fin de aportar dicho atractivo emocional, las fórmulas de la presente invención pueden, por ejemplo, 1) incorporar ingredientes orgánicos, naturales y sostenibles, 2) proporcionar formulaciones que son específicas de ciertas étnicas, emplear ingredientes naturales que proporcionan colorido, 3) proporcionar mezclas y/o envases de alimentos agradables para los pacientes pediátricos que los padres considerarían "normales" para niños que consumen una dieta oral, 4) proporcionar un componente que permita la estimulación oral

y una respuesta natural a la comida y/o 5) proporciona métodos de alimentación por sonda que simulen las horas típicas de las comidas o un menú cíclico.

5 Una manera, en la que una composición nutritiva (p. ej. una formulación de alimentación por sonda) puede evocar un atractivo emocional (y/o un potencial beneficio fisiológico), consiste en proporcionar ingredientes orgánicos, naturales y sostenibles. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden incluir frutas y/o verduras 100 % orgánicas y productos cárnicos orgánicos, por ejemplo pollo o ternera. Para que lleven el certificado de orgánicos, los ingredientes tienen que cultivarse y fabricarse con arreglo a las leyes nacionales específicas. Las frutas y verduras o la carne certificadas como “orgánicas” por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (“USDA”) están controladas para que contengan frutas y verduras cultivadas sin pesticidas, insecticidas ni herbicidas sintéticos o no orgánicos.

15 En cuanto a la carne orgánica, el USDA controla que dicha carne se ha generado sin emplear antibióticos ni hormonas de crecimiento. Los productos orgánicos normalmente no contienen aditivos artificiales y se procesan con pocos métodos artificiales, por ejemplo la maduración química, la irradiación de los alimentos, los organismos modificados genéticamente, etc. En una forma de ejecución, las composiciones de la presente invención pueden incluir carne obtenida de pollos de granja y/o de ternera alimentada con pasto y de leche. Las normas de este tipo, aunque no son necesarias, guardan una mejor relación con el mensaje actual de comercialización que dice “criados de manera natural”. Obviamente, todos sabemos que el estómago de la vaca no está diseñado para procesar cereales y estas normas aseguran que la carne se ha criado sin emplear antibióticos ni hormonas de crecimiento, véase Steve Windley, Grass-fed Beef, PureHealthMD.com (2008).

25 De modo similar, todos los ingredientes naturales se pueden emplear para dar colorido a las composiciones presentes y evitar los productos químicos para darles un colorido artificial. Por ejemplo, para lograr una composición de color rojo, se pueden añadir a las composiciones el amaranto, las remolachas o el hibisco. Como alternativa, para conseguir una composición de color amarillo/anaranjado, se puede añadir cúrcuma a las composiciones. Los expertos podrán apreciar que estos ejemplos meramente ilustrativos de colorear las frutas/verduras y que para este fin se puede emplear cualquiera de las frutas o verduras capaces de conferir color.

30 Otra manera, en la que una composición nutritiva puede suscitar un atractivo emocional (y/o un potencial beneficio fisiológico), consiste en crear fórmulas específicas étnicas de alimentación por sonda. En una forma de ejecución, las composiciones presentes se formulan con frutas, verduras, fuentes de macronutrientes y especias que se consumen típicamente en regiones específicas del mundo. Por ejemplo, una formulación de alimentación por sonda puede incluir curcumina o cúrcuma y comercializarse como formulación gastronómica hindú. La curcumina es un componente de la especia cúrcuma (*Curcuma longa*) y genera el color amarillo del curry. Se ha demostrado que la curcumina posee específicamente propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiproteolíticas. En lo que respecta a los pacientes pediátricos alimentados por sonda a largo plazo, que experimentan profundos retrocesos en la masa muscular del organismo, por ejemplo, la curcumina puede proporcionar una cierta atenuación de la proteólisis de los músculos esqueléticos. Lo que es importante es que se ha demostrado que la curcumina antagoniza la regulación en sentido creciente del factor-K β nuclear (NF-K β) y este gen es indispensable para iniciar la cascada de señalización intracelular que desencadena la atrofia de los músculos esqueléticos durante las condiciones de ausencia de carga, véase Farid y col., Effects of dietary curcumin o N-acetylcystein on NF-kB activity and contractile performance in ambulatory and unloaded murine soleus, J. Clin. Invest. 114(10), 1504-11, 2005.

45 De manera similar, el comino, el orégano y la guindilla en polvo pueden incluirse en las composiciones que se comercializan como formulación gastronómica mexicana. Otras opciones de cocinas mundiales incluyen, pero no se limitan a la tailandesa, la italiana, la mediterránea o la americana.

50 Otra manera, en la que una composición nutritiva puede generar un atractivo emocional, consiste en incluir mezclas de alimentos agradables para pacientes pediátricos o alimentos que los padres podrían considerar como “normales” para chavales que consumen dieta oral. Los alimentos populares que llevan marcas registradas incluyen, por ejemplo, el Cheerios[®], Juicy Juice[®], Campbell’s Alphabet Soup[™], las pepitas de pollo, la torta de fresas, los plátanos, la compota de manzana, etc.

55 Otra manera adicional, en la que una composición nutritiva puede generar un atractivo emocional (y/o un potencial beneficio fisiológico), consiste en proporcionar un componente extra, suplementario, que es por lo menos uno característico, elegido entre el grupo formado por los visualmente atractivos o apetecibles, un aroma atractivo, un sabor atractivo o una fragancia que estimule la respuesta natural a la comida o combinaciones de los mismos. Estos componentes (fragancias, sabores, pensamientos, etc.) pueden tener también beneficios fisiológicos, por ejemplo desencadenar la fase cefálica o la primera parte de la digestión, que permitirá al paciente empezar los procesos digestivos de un modo más similar a una dieta oral. Por lo tanto, los procesos digestivos comienzan con la vista, el olor o el pensamiento del alimento y los procesos fisiológicos tienen lugar para inclinar el organismo a la digestión (p. ej. salivación, secreción de ácido gástrico, secreción pancreática endocrina y exocrina).

El componente añadido puede ser una tableta, una pastilla, una tira soluble o una goma de mascar. Puede ser nutritiva o no y contener calorías. Se pretende que para un paciente estrictamente no oral (Nothing Per Orem, "NPO"), el componente añadido pueda diseñarse a medida para asegurar una buena tolerancia (p. ej. proporcionar una forma de tira soluble).

5 El aroma puede ser cualquier aroma ya conocido en la técnica. Por ejemplo, el aroma puede ser el aroma de un postre, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos: vainilla, chocolate, fresas, limón, natillas, etc. El aroma puede guardar también relación con un alimento étnico, por ejemplo curry, guindilla en polvo, pimiento rojo tostado, albahaca, etc. En otra forma de ejecución, el aroma puede ser un aroma asociado con alimentos habituales de América, por ejemplo pero sin limitarse a ellos: el chuletón de carne, el pollo, el asado, el puré de patatas, etc. Proporcionando un amplio abanico de aromas, los pacientes podrán elegir un aroma que les suele como satisfactorio en el momento de tomar la alimentación por sonda. El aroma puede liberarse al abrir el envase o el olor puede esparcirse mediante un dispositivo de rasgar y oler ("scratch-and-sniff").

15 El envase de la fórmula de alimentación por sonda, por ejemplo y el dispositivo de adición pueden diseñarse para simular una comida. Por ejemplo, la fórmula de alimentación por sonda podría simular el aspecto de un plato, presentándola en forma de un envase plano circular, con fotografías del contenido de la comida. El paciente podría sentarse para cenar un "plato de alimento". El envase añadido puede adoptar cualquier forma o tamaño conocidos en la técnica y puede dimensionarse y configurarse para simular el aspecto de un elemento alimentario o un utensilio gastronómico. De este modo, el envase de alimentación por sonda simularía una comida e incluiría un componente extra suplementario (p. ej. una pastilla, una tira soluble, una goma de mascar) que, al abrir y consumir, desprendería el aroma del alimento. El paciente podría introducir la pastilla, tira soluble, goma de mascar en su boca para sentir el sabor. Esto le permitiría comer de manera más "natural" y estimular la respuesta natural a la comida (p. ej. la fase cefálica, el olor, el sabor, el pensamiento, etc.). Los expertos podrán apreciar el envase añadido no necesita tener una forma particular, sino que puede tener cualquier tamaño y forma ya conocidos en la técnica y que puede venderse por separado de la fórmula de alimentación por sonda.

Los beneficios del componente añadido se refieren a la simulación de la fase cefálica y a la promoción de la salud oral. Los métodos de entrega de las fórmulas presentes incluyen la entrega directa al tracto GI que obviaría esta primera fase de la digestión, la fase cefálica. La fase cefálica de la digestión se traduce en la secreción de ácido gástrico, la liberación de enzimas pancreáticas, incluida la insulina, y por lo tanto, puede mejorar la digestión y la tolerancia de la fórmula. Obviando esta primera fase de la digestión se podría tomar como hipótesis que hay varias consecuencias fisiológicas. En primer lugar, obviando los movimientos peristálticos del esófago, se podría suponer que el "marcar el paso" se efectúa mediante el tracto GI. En segundo lugar, sin uso, podría producirse la atrofia de los músculos orales/GI, que se traduciría en una recuperación retardada o podría ser problemática después de la resorción de la dieta oral. En tercer lugar, con el descubrimiento de los receptores de sabor del intestino, podría haber una falta de comunicación entre los receptores de sabor de la boca y del intestino. Finalmente, en particular en los pacientes diabéticos y en relación con la liberación temprana de la insulina durante la fase cefálica, podría haber una ausencia de regulación en el control glicémico.

Además, el uso del componente añadido puede intensificar también la salud oral (componentes que incluyen la producción de saliva y los microbióticos orales), que es importante para varios ámbitos de la salud y se ha encontrado que son predictores de la mortalidad, véase Awano, S. y col., Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly, J. Dent. Res. 87(4), 334-339, 2008; Ide, R. y col., Oral symptoms predict mortality: a prospective study in Japan, J. Dent. Res. 87(5), 485-489, 2008. Los pacientes de alimentación por sonda, por ejemplo, corren un mayor riesgo de salud oral pobre y tienen una mayor predisposición con respecto a las bacterias gram-negativas, véase Leibovitz, A. y col., Saliva secretion and oral flora in prolonged nasogastric tube-fed elderly patients, IMAJ 5, 329-332, 2003. La reducción del flujo salival o la salud oral pobre están asociados con diversos estados patológicos, que pueden ser comunes en individuos que toman la alimentación por sonda a largo plazo, incluida la historia de radiación sobre la cabeza y el cuello, las enfermedades de las glándulas salivales, la fibrosis quística, la cirrosis alcohólica, así como el uso de medicación que incluya anticolinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, diuréticos, antihipertensivos, antihistaminas y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

El sabor y el aroma del componente añadido puede ser similar o no al de los alimentos presentes en la alimentación por sonda. De esta manera, el componente añadido interviene con una variedad de colores para el atractivo emocional, que permite al paciente elegir los que más le apetecen. Por ejemplo, si la formulación de alimentación por sonda contiene pollo, el componente añadido puede tener un aroma similar al pollo. El componente añadido puede tener un sabor fuerte para estimular la producción de saliva. El sabor fuerte puede ser, por ejemplo, picante, jengibre, etc.

Dado que el componente añadido puede colocarse directamente en la boca del paciente, dicho componente añadido puede incluir también ingredientes funcionales. Por ejemplo, Los ingredientes funcionales pueden incluir probióticos para mantener sana la microflora oral y capsaicina para disparar el reflejo de la deglución.

En una forma de ejecución, se empleará la tira soluble cuando la ingestión oral sea contraindicada (p. ej. en caso de disfagia, de desequilibrio neurológico).

Estos tipos de componentes añadidos suplementarios pueden emplearse cuando la ingestión oral sea contraindicada y pueden permitir las formulaciones de alimentación por sonda diseñadas específicamente para simular el proceso de ingestión, que induce el organismo a absorber y utilizar los nutrientes. En una forma de ejecución, el componente añadido puede ser una lengüeta (tira) de sabor, que se envasa en una envoltura que, al abrirse, libera el aroma. La tira de sabor puede crear también un abanico de sabores para el paciente, que incluyen, por ejemplo el pollo sazonado con perejil, el puré de patatas, etc. En base a los aromas y sabores percibidos, el paciente puede elegir qué tipos de sabores le resultan más “apetecibles”. En una forma de ejecución, el componente añadido (p. ej. la tira de sabor) se emplea inmediatamente antes y durante la administración de la alimentación por sonda. La tira de sabor puede ser acalórica y puede contener solo los ingredientes permitidos en una dieta estrictamente no oral (Nothing Per Orem, “NPO”).

La alimentación fisiológica incluye la introducción de rutina y variedad en la dieta. La idea incluye la alimentación con bolo, que parece un modelo de desayuno, comida, cena o de tapas, en el que se diseña una formulación enteral para incluir una gran variedad de componentes alimentarios representativos de una dieta variada, mixta, de menú cíclico. La variedad de alimentación por bolo puede cambiarse en función de la comida o de la semana. La variedad de alimentos del menú cíclico puede además especializarse y diversificarse incluyendo alimentos étnicos y varias especias. Este régimen incorpora los beneficios del alimento completo más allá de los nutrientes básicos y proporciona una fuente de productos fito- y zooquímicos con beneficios para la salud. Los beneficios incluyen, pero no se limitan a la modulación del estrés oxidante, con beneficios relativos a la salud de los músculos esqueléticos, la presión sanguínea, los niveles de colesterol, el control glicémico, el cáncer, la función cognitiva, la inflamación.

A lo largo de esta líneas, otra manera en la que se puede suscitar el atractivo emocional consiste en proporcionar métodos de administrar las composiciones nutritivas (p. ej. alimentación por sonda) que simulan los tiempos regulares de comida o que crean un menú cíclico con alimentos únicos, tal como se ha mencionado antes. Por ejemplo, en una forma de ejecución, las formulaciones de alimentación por sonda pueden administrarse tres veces al día en los tiempos de comida normales de desayuno, comida y cena y/o en diversas tomas de tapas. De manera similar, las composiciones presentes pueden envasarse con una etiqueta o nombre de producto que resulte atractivo y apetecible.

En otra forma de ejecución, las alimentaciones por sonda pueden administrarse de manera que la administración genere un menú cíclico con alimentos únicos que tienen, por ejemplo, diferentes fuentes de proteínas y diferentes frutas y verduras. Los expertos podrán apreciar que en las composiciones presentes pueden emplearse muchas combinaciones diferentes de alimentos completos. Los diferentes ejemplos de tales combinaciones incluyen, pero no se limitan a los productos Clinutren Mix, el pavo con verduras mixtas, la carne de ternera con brócoli, el estofado de verduras de primavera, el bacalao con puerro, la ternera húngara, el salmón con espinacas, el pollo con verduras y la ternera con zanahorias.

En otro ejemplo, las alimentaciones por sonda pueden administrarse en los tiempos de comida normales. Por ejemplo, una primera alimentación puede administrarse a la hora normal del desayuno por la mañana. Una segunda alimentación puede administrarse en la hora típica del almuerzo al mediodía y una tercera alimentación puede administrarse en la hora típica de la cena por la noche. La fórmula de la alimentación por sonda puede administrarse también en diversos tiempos adicionales, simulando tiempos intermedios para la comida de tapas.

Las formulaciones de composiciones nutritivas de la presente invención pueden variarse entre las diversas alimentaciones, entre los diversos días, entre las diversas semanas, entre los diversos meses, para proporcionar al paciente una gran variedad de alimentos, que proporcionan una gran variedad de nutrientes diferentes. Por ejemplo, las comidas diarias pueden variarse del modo siguiente: la primera comida del día (p. ej. a la hora del desayuno) puede ser la misma o diferente de la segunda comida del día (p. ej. a la hora del almuerzo), que puede ser la misma o diferente de la tercera comida del día (p. ej. a la hora de la cena). Las comidas diarias pueden variar para proporcionar una primera alimentación (p. ej. en la hora del desayuno) del día primero que sea la misma o diferente de la primera alimentación (p. ej. de la hora del desayuno) del día segundo. Lo mismo se diga de las alimentaciones segunda y tercera de cada día.

En otra forma de ejecución, las alimentaciones pueden variar de una semana a la siguiente o de un mes al siguiente. En este sentido se puede administrar a un paciente una formulación específica de alimentación por sonda durante una semana o durante un mes antes de cambiar la formulación por una segunda formulación. De manera similar se puede administrar al paciente un menú diario con alimentaciones primera, segunda y tercera, en el que cada primera alimentación sea la misma durante una semana o durante un mes, cada segunda alimentación sea la misma durante una semana o durante un mes y cada tercera alimentación sea la misma durante una semana o durante un mes y a continuación se cambian las alimentaciones a una segunda formulación.

El cambio de la primera formulación a la segunda formulación, con independencia de la frecuencia con la que se cambian las formulaciones, puede incluir el cambio de un componente específico de la formulación. Por ejemplo, se puede administrar una formulación de alimentación por sonda a un paciente en el primer día que tenga ciertas cantidades de proteínas, hidratos de carbono y grasas. El segundo día puede administrarse al paciente una

formulación similar de alimentación por sonda que tenga la misma cantidad de proteínas e hidratos de carbono, pero una cantidad mayor o menor de grasas. De este modo, las cantidades de macro- y micronutrientes de las composiciones nutritivas de las reivindicaciones presentes podrán variar de una fórmula a la siguiente. En una forma de ejecución, por lo menos una fuente de proteínas de una composición nutritiva será diferente de la segunda composición nutritiva. En una forma de ejecución, por lo menos una fuente de hidratos de carbono de una composición nutritiva será diferente de la segunda composición nutritiva. En una forma de ejecución, por lo menos una fuente de grasas de una composición nutritiva será diferente de la segunda composición nutritiva.

Las composiciones nutritivas pueden administrarse a un individuo que padezca un estado patológico previo o que corra el riesgo de desarrollar un estado patológico o que presente las características comunes a los pacientes que toman fórmulas de alimentación por sonda a largo plazo. El estado patológico subyacentes puede ser, por ejemplo, la parálisis cerebral, el fallo en el desarrollo, los trastornos neuromusculares, la lesión cerebral, el retraso en el desarrollo, la deficiencia o la desregulación inmune, la salud musculoesquelética o intestinal comprometida, la baja densidad ósea, las úlceras de presión, las heridas crónicas, la resistencia a la insulina o combinaciones de los mismos. La composición nutritiva puede ser una formulación diseñada para cualquier mamífero, por ejemplo un ser humano o un animal. En una forma de ejecución, la composición nutritiva es formulación de alimentación por sonda.

Se proporcionan también métodos para mejorar el estado general de salud de un paciente que sufre un estado patológico. Los métodos incluyen la administración a un paciente que sufre un estado patológico de una formulación de alimentación por sonda que contenga por lo menos cinco componentes diferentes de alimento completo, una fuente de proteína, una fuente de grasa, una fuente de hidrato de carbono, una fuente de fibra y una fuente de vitaminas o minerales. La formulación incluye por lo menos cinco, seis, siete u ocho componentes diferentes de alimento completo y los componentes de alimento completo pueden elegirse entre el grupo formado por una fruta procesada, una verdura procesada, una carne procesada, cereales procesados o combinaciones de los mismos.

Se proporcionan también métodos para mejorar el estado general de salud de un paciente que sufra un estado patológico. Los métodos consisten en administrar a un paciente que sufre un estado patológico una formulación de alimentación por sonda que contiene un alimento completo procesado, por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes elegidos entre el grupo formado por proteínas, hidratos de carbono, grasas, fibras o combinaciones de los mismos y una fuente de vitaminas o minerales. Las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes incluyen por lo menos una proteína, por lo menos un hidrato de carbono y por lo menos una grasa. Las por lo menos siete fuentes diferentes de macronutrientes puede incluir también por lo menos tres proteínas diferentes y/o por lo menos tres hidratos de carbono diferentes y/o por lo menos tres grasas diferentes.

Se proporcionan también métodos para la administración de formulaciones de alimentación por sonda. Los métodos incluyen la administración de una primera formulación de alimentación por sonda que contiene un alimento completo a un paciente en una primera hora del día correspondiente a la hora típica del desayuno, la administración de una segunda formulación de alimentación por sonda que contiene un alimento completo a un paciente en una segunda hora del día correspondiente a la hora típica del almuerzo y la administración de una tercera formulación de alimentación por sonda que contiene un alimento completo a un paciente en una tercera hora del día correspondiente a la hora típica de la cena. La primera, la segunda y la tercera formulaciones de alimentación por sonda incluyen por lo menos una proteína y por lo menos una fruta o una verdura. Las proteínas de cada una de las primera, segunda y tercera formulaciones de alimentación por sonda pueden ser diferentes. La por lo menos una fruta o una verdura de cada una de las primera, segunda y tercera formulaciones de alimentación por sonda pueden ser también diferentes. La alimentación por sonda fórmula puede administrarse también en diversas horas adicionales con diferentes frutas y verduras y fuentes de macronutriente, simulando las horas de la comida de tapas. De este modo, los métodos pueden incluir la administración de una cuarta, una quinta, una sexta, etc., formulaciones correspondientes a las horas típicas de comida de tapas del día.

Las composiciones nutritivas de las reivindicaciones presentes pueden administrarse a una temperatura que sea caliente o fría. Pueden lanzarse hipótesis acerca de si las diferencias de temperatura de los alimentos de una comida, que contiene proteína, grasa, hidrato de carbono y componentes de alimento completo, pueden tener su impacto en la digestión y en la respuesta fisiológica. Obviamente, la investigación anterior ha puesto de manifiesto que la temperatura (muy caliente, caliente, fría) de una bebida alimentaria simple, café instantáneo edulcorado, administrada a través de la sonda nasogástrica no tiene ningún impacto en la secreción del ácido gástrico, las concentraciones de gastrina en suero o el vaciado gástrico, véase K. McArthur y col., Gastric acid secretion, gastrin release and gastric emptying in humans as affected by liquid meal temperature, Am. J. Clin. Nutr. 49, 51-54, 1989.

La presente invención proporciona también envases de alimentación por sonda. Los envases incluyen un primer componente que es una formulación de alimentación por sonda. El envase puede tener una forma parecida a un plato o elemento de alimentación o combinaciones de los mismos. El envase puede incluir un segundo componente dentro o junto al primer componente o adquirido por separado. El segundo componente está formado por una sustancia que se consume por la boca y tiene un sabor o gusto y un aroma y se halla envasado por separado del primer componente. El segundo componente puede ser una tableta o pastilla, una cinta soluble o una goma de mascar y podría diseñarse a medida para que fuera bien tolerado para la administración exclusivamente no oral (NPO), si fuera necesario, y puede estar contenido en un envase de un tamaño y forma particulares.

- 5 Empleando las composiciones y métodos de administración mejorados, la misma empresa solicitante es capaz de proporcionar composiciones nutritivas mejoradas a los adultos y los pacientes pediátricos, que contienen un mayor número y variedad de frutas y verduras, una mayor variedad de fuentes de macronutrientes y la adición de otros componentes que están presentes en los alimentos completos. Las formulaciones mejoradas permiten simular una alimentación de "alimento completo" por sonda que satisface del mejor modo posible las necesidades nutritivas de la población a la que van dirigidas y además proporcionan beneficios fisiológicos y un atractivo emocional.
- 10 Se da por supuesto que los expertos podrán ver con facilidad los diversos cambios y modificaciones que pueden introducirse en las formas de ejecución preferidas de la presente descripción. Dichos cambios y modificaciones pueden llevarse a cabo sin apartarse del alcance de la presente invención y sin disminuir las ventajas pretendidas. Se da por supuesto, pues, que dichos cambios y modificaciones están contemplados en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un envase de alimentación por sonda que consta de:
- 5 un primer componente contenido en un envase y que contiene una formulación de alimentación por sonda que contiene un alimento completo procesado; y un segundo componente incluido en el envase, dicho segundo componente puede ingerirse y está envasado por separado del primer componente.
- 10 2. El envase de alimentación por sonda según la reivindicación 1, en el que el segundo componente es una tableta, una pastilla, una tira soluble o una goma de mascar que contiene un sabor y/o aroma.
3. El envase de alimentación por sonda según la reivindicación 2, en el que el sabor del segundo componente corresponde al alimento completo procesado de la formulación de alimentación por sonda.
- 15 4. El envase de alimentación por sonda según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que el sabor y/o aroma del segundo componente corresponde a una fuente de nutriente que los individuos de una región específica del mundo consumen habitualmente.
- 20 5. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que el segundo componente cumple con una dieta estrictamente no oral (nothing per orem, "NPO").
6. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que el segundo componente incluye un ingrediente funcional elegido entre el grupo formado por los probióticos, la capsaicina, una fuente de sabor intenso y las combinaciones de los mismos.
- 25 7. El envase de alimentación por sonda según la reivindicación 6, en el que es sabor intenso es uno de los siguientes: picante y jengibre.
- 30 8. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que el segundo componente está contenido en el envase que tiene la forma de un utensilio de cocina, elegido entre el grupo formado por un plato, una cuchara, un tenedor, un cuchillo y las combinaciones de los mismos.
9. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que el segundo componente es acalórico.
- 35 10. Un envase de alimentación por sonda que consta de: un primer componente alojado en el envase y que contiene una formulación de alimentación por sonda que tiene un alimento completo procesado; y un segundo componente alojado en el envase y envasado por separado del primer componente, el segundo componente contiene una sustancia que tiene un aroma.
- 40 11. El envase de alimentación por sonda según la reivindicación 10, en el que el segundo componente no es comestible.
- 45 12. El envase de alimentación por sonda según las reivindicaciones 10 ó 11, en el que el aroma del segundo componente corresponde al aroma típico del alimento completo procesado de la formulación de alimentación por sonda.
- 50 13. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 12, en el que aroma del segundo componente corresponde a la fuente de nutriente que los individuos de una región específica del mundo consumen habitualmente.
14. El envase de alimentación por sonda según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 13, en el que el segundo componente consta de un componente de rasgar y oler (scratch and sniff).
- 55 15. Un método para estimular la fase cefálica de la digestión de un paciente, el método consiste en los pasos siguientes: proporcionar un envase de alimentación por sonda que contiene un primer componente formado por una formulación de alimentación por sonda que tiene un alimento completo procesado y un segundo componente que no puede ingerirse y está envasado por separado del primer componente; e instruir al paciente para que ingiera el segundo componente con el fin de estimular la fase cefálica de digestión del paciente.
- 60 16. El método según la reivindicación 15 que consiste además en administrar la formulación de alimentación por sonda al paciente después de que el paciente haya ingerido el segundo componente.
- 65 17. El método según las reivindicaciones 15 ó 16, en el que el segundo componente contiene por lo menos uno de los siguientes: una hierba, una especia o un condimento.

- 5 18. Un método para estimular la fase cefálica de la digestión de un paciente, el método consiste en los pasos siguientes: proporcionar un envase de alimentación por sonda que contiene un primer componente que consta de una formulación de alimentación por sonda que tiene un alimento completo procesado y un segundo componente envasado por separado del primer componente, el segundo componente contiene una sustancia que tiene un aroma; y e instruir al paciente para que huelga el segundo componente con el fin de estimular la fase cefálica de digestión del paciente.
- 10 19. El método según la reivindicación 18 que consiste además en administrar la formulación de alimentación por sonda al paciente después de que dicho paciente haya olido el segundo componente.
20. El método según las reivindicaciones 18 ó 19, en el que el aroma del segundo componente corresponde a una fuente de nutriente que los individuos de una región específica del mundo consumen habitualmente.