

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 774**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)	<b>A23L 33/21</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/195</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/202</b>	(2006.01)		
<b>A23L 29/10</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/12</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/15</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/16</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/175</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/18</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/19</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2011 PCT/US2011/026000**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11106482**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011 E 11706451 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2538803**

54 Título: **Formulaciones y métodos de suministro de nutrientes**

30 Prioridad:

**24.02.2010 US 711376**

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

**17.07.2017**

73 Titular/es:

**MJN U.S. HOLDINGS LLC (100.0%)  
225 North Canal Street 25th Floor  
Chicago, Illinois 60606, US**

72 Inventor/es:

**ALVEY, JOHN;  
GONZALEZ, JUAN M.;  
TAYLOR, BRADLEY J.;  
MORRIS, KRISTIN L.;  
ANTHONY, JOSHUA C.;  
TUCKER, HUGH N. y  
POELS, EDUARD K.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 624 774 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

Formulaciones y métodos de suministro de nutrientes

## 5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a formulaciones nutritivas entéricas mejoradas, que comprenden uno o más de arginina, glutamina, ácido docosahexaenoico (DHA,) y ácido araquidónico (ARA) y también a métodos para proporcionar un soporte nutritivo de pequeño volumen en la forma de nutrientes solubles en lípidos y solubles en agua a una población de sujetos que sufren deficiencias nutricionales, tal como bebés prematuros, como se especifica en las reivindicaciones adjuntas.

La formulación nutricional puede ser adecuada para administración a través del tubo nasogástrico, alimentación intragástrica, administración transpilórica y/o cualquier otro medio de administración que resulte en la introducción de la formulación nutricional en el tubo digestivo de un sujeto

Técnica anterior

La presente divulgación se refiere a una formulación nutricional entérica mejorada que supera las deficiencias nutricionales en poblaciones críticamente enfermas así como otras consecuencias fisiológicas que frecuentemente surgen de aquellas deficiencias. En particular, la divulgación supera las deficiencias nutricionales que pueden surgir en sujetos que reciben nutrición parenteral total o parcial.

El soporte nutricional de los bebés prematuros es de gran importancia, en razón a que la supervivencia a corto plazo y el crecimiento a largo plazo y el desarrollo están en juego. Las metas importantes cuando se proporciona soporte nutricional a bebés prematuros incluye promover tasas de crecimiento y captación de nutrientes que son equivalentes a aquellos alcanzados durante desarrollo fetal, optimizando el resultado de neurodesarrollo y estableciendo bases sólidas para la salud a largo plazo. Sin embargo, estas metas no se logran fácilmente, ya que los bebés prematuros de bajo peso críticamente enfermos, frecuentemente no pueden tolerar la alimentación entérica tradicional debido a patologías con concomitantes o inmadurez del tubo intestinal y otros sistemas de órganos. De esta manera, se indica la nutrición parenteral total (TPN,) como el único o método preferido para proporcionar soporte nutricional. Y aunque el TPN puede salvar vidas, no es un medio perfecto de soporte nutricional. El TPN carece de muchos nutrientes críticos, y sus limitaciones pueden tener consecuencias fisiológicas y de desarrollo duraderas para los bebés.

De hecho, el TPN no proporciona nutrientes valiosos, tal como glutamina. La glutamina se ha clasificado tradicionalmente como un aminoácido "no esencial" porque se puede sintetizar endógenamente en casi todos los tejidos. La glutamina es importante en el desarrollo porque es el combustible principal para que las células se dividan rápidamente, tal como los enterocitos intestinales y linfocitos.

En sujetos saludables que consumen una dieta normal no existe necesidad de suplemento de glutamina. Sin embargo, en pacientes críticamente enfermos que experimentan catabolismo severo, tal como bebés prematuros y/o muy enfermos, los depósitos de glutamina intracelulares se pueden agotar, y frecuentemente las rutas biosintéticas no pueden satisfacer el aumento de la demanda de tejidos que metabolizan glutamina; de esta manera la glutamina se vuelve un aminoácido "condicionalmente esencial".

En partos prematuros, los bebés prematuros enfrentan pérdida repentina de suministro de glutamina placentaria. Adicionalmente, dichos bebés son críticamente enfermos y enfrentan diversos tipos de estrés fisiológico que pueden agotar rápidamente sus depósitos de glutamina disponibles. Este problema se exagera por la ausencia de glutamina en la nutrición parenteral y las soluciones de aminoácidos TPN. Fuentes nutricionales parenterales carecen frecuentemente de glutamina debido a su inestabilidad en la solución.

De la misma manera, existen diversos factores que colocan a los bebés prematuros que reciben soporte TPN, en riesgo de deficiencia de arginina. La arginina es un aminoácido esencial para el crecimiento máximo de mamíferos jóvenes. La L- arginina se sintetiza a partir de la glutamina, glutamato y prolina a través del eje intestinal- renal en humanos. Más específicamente, la citrulina se sintetiza a partir de glutamina, glutamato y prolina en la mitocondria de los enterocitos intestinales, liberada del intestino delgado, y captada principalmente por los riñones para la producción de arginina. En los bebés humanos, la mayor parte de la citrulina sintetizada en enterocitos se convierte localmente en arginina. La L- arginina es el sustrato para la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador en la circulación sistémica, gastrointestinal y pulmonar. El óxido nítrico (NO) endotelial es un regulador importante de la perfusión vascular, y NO ejerce acciones antiinflamatorias y vasodilatadoras que están implicadas en el mantenimiento de la integridad de la mucosa, función de barrera intestinal, regulación del flujo sanguíneo de la mucosa intestinal en el frente de inflamación o lesión, y la transición normal de circulación fetal a neonatal.

La arginina también se requiere para la destoxificación de amoníaco. Por consiguiente, puede ocurrir hiperamonemia letal en bebés prematuros como resultado de la deficiencia de arginina. Los bebés prematuros que tienen rutas

sintéticas de arginina subdesarrolladas y masa intestinal reducida para citrulina, tienen por consiguiente capacidad reducida para la producción de arginina endógena, y requieren complementación de arginina para su dieta. De manera importante, entonces, el complemento de arginina puede evitar hiperamonemia en bebés prematuros que reciben TPN.

Adicionalmente, el estrés resulta frecuentemente en la privación tanto de arginina como de glutamina en bebés prematuros que experimentan cuidados intensivos. (Neu J. Glutamine supplements in premature infants: why and how. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):533-535.). Aun, como se discutió anteriormente, las soluciones TPN comerciales no contienen glutamina, ni incluyen cantidades suficientes de arginina.

No obstante, la evidencia sugiere que la arginina es un aminoácido esencial para bebés prematuros que reciben TPN. Por ejemplo, los bebés prematuros con enterocolitis necrotizante e hipertensión pulmonar persistente tienen concentraciones reducidas de arginina en plasma, y la disponibilidad de la arginina puede ser un factor importante en limitar la formación de NO en esta población. Se muestran niveles de L-arginina en plasma que son bajos en bebés prematuros y este asociado con la severidad del síndrome de dificultad respiratoria. También se encuentra que los niveles de L-arginina en plasma son bajos en bebés prematuros al momento del diagnóstico con enterocolitis necrotizante. De acuerdo con lo anterior, la complementación con arginina en bebés de bajo peso al nacer, muestra una reducción en los niveles de enterocolitis necrotizante, debido posiblemente a la mejora en el flujo sanguíneo a la microvasculatura del intestino, debido al aumento de producción de óxido nítrico local, a través de la ruta de la sintasa de óxido nítrico L-arginina. (Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr.* 2002;140(4):425-431.) 1 y la complementación de glutamina y arginina han mostrado ser seguras en bebés de bajo peso al nacer en ensayo multicentro de complementaciones de glutamina entérica e intravenosa (Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Lupton AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(5):1209-1215 and Vaughn P, Thomas P, Clark R, Neu J. Enteral glutamine supplementation and morbidity in low birth weight infants. *J Pediatr.* 2003;142(6):662-668.)

Es bien sabido que las proteínas se convierten en aminoácidos en el sistema digestivo, y que los aminoácidos resultantes son utilizados por el cuerpo para el crecimiento y desarrollo. Las proteínas y péptidos administrados para medidas preventivas o terapéuticas también son bien conocidos. Los oligopéptidos se absorben mejor en los intestinos que los aminoácidos individuales. De acuerdo con lo anterior, se puede utilizar arginil-glutamina o alanil-glutamina como una fuente de dipéptidos de arginina y glutamina; a diferencia de aminoácidos individuales arginina y glutamina con el fin de mejorar la estabilidad de una fórmula o debido al aumento de solubilidad y capacidad de absorción de los dímeros sobre los monómeros.

El TPN y otros complementos nutricionales parenterales también proporcionan cantidades insignificantes de ARA y DHA preformados. El DHA es un ácido graso omega 3 y es el ácido graso poli insaturado de cadena larga más abundante (LCPUFA) en el cerebro y la retina, y se considera que es esencial para el desarrollo adecuado del cerebro y la visión de los bebés. Aunque existe una ruta metabólica para la biosíntesis de ácido linoléico dietario, la ruta es bioenergéticamente desfavorable, y los mamíferos obtienen la mayor parte de su DHA del DHA preformado suministrado a través de fuentes dietarias. Para los bebés, entonces, la fuente de DHA normalmente es la leche humana; sin embargo, el DHA normalmente está ausente de las fórmulas parenterales proporcionadas a los bebés prematuros.

Fórmulas parenterales generalmente no proporcionan cantidades suficientes de ácido araquidónico (ARA). El ARA es un LCPUFA omega-6 que tiene una función principal como lípido estructural asociado con fosfolípidos en la sangre, hígado, músculos y otros sistemas de órganos principales. El ARA se sintetiza mediante el alargamiento y desaturación del ácido linoleico. Aun, se puede proporcionar la mayor parte del ARA en la dieta. El ARA es especialmente importante durante periodos de rápido crecimiento corporal, y por lo tanto, es un componente importante de la nutrición infantil.

Numerosos estudios han indicado que la leche para prematuros no complementada, suministrada a los bebés, proporciona cantidades inadecuadas de diversos nutrientes que cumplen las necesidades de los bebés prematuros (Davis, D.P., "Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants", *Archives of Disease in Childhood*, 52, p. 296-301, 1997). Aunque las necesidades exactas varían entre los bebés debido a diferencias en actividad, gasto energético, eficiencia de absorción de nutrientes, enfermedad y capaz de utilizar energía para síntesis de tejidos, actualmente son inadecuadas las fuentes nutricionales parenterales disponibles.

Más aun, el volumen de alimentación frecuentemente no es bien tolerado en bebés prematuros, y se deben proporcionar nutrientes en un volumen aceptable, frecuentemente a través de administración entérica. Un método adecuado de alimentación entérica para un bebé prematuro se basa en la edad gestacional, peso al nacer, condición clínica y según el concepto del personal médico que atiende. Se toman decisiones de alimentación específicas en función de la capacidad de los bebés de coordinar la succión, respiración y tragado. Frecuentemente, los bebés o

bebés prematuros que son menos maduros, débiles o enfermos críticos, requieren alimentación por tubo para evitar riesgo de aspiración y para conservar energía.

5 La alimentación nasogástrica se utiliza comúnmente en unidades de cuidado intensivo neonatal y se puede lograr con bolo o infusiones continuas de leche humana fortificada u otros complementos nutricionales. La alimentación continua se puede tolerar mejor por bebés de bajo peso al nacer y bebés que no han tolerado previamente alimentación por bolo; sin embargo, como se discutió anteriormente; la administración de nutrientes deficiente o reducida es un problema asociado con los métodos de alimentación continua conocidos en la técnica

10 Por lo tanto, subsiste la necesidad de formulaciones nutricionales estables y métodos que sean bien tolerados por los bebés prematuros y que se pueden administrar fácilmente a sujetos que sufren de deficiencias nutricionales en formas y maneras que son fácilmente aceptadas por el sujeto y el cuidador.

15 Poblaciones, tales como bebés prematuros, frecuentemente sufren deficiencia nutricional debido a que se les suministra dietas que carecen de nutrientes críticos como se describió anteriormente. Sin embargo, subsiste una necesidad en la técnica de proporcionar una formulación nutricional que comprenda nutrientes valiosos que soportan el desarrollo infantil, tal como DHA, ARA, arginina y glutamina. Por lo tanto, las formulaciones y métodos nutricionales de la presente divulgación proporcionan soporte nutricional entérico a sujetos que sufren de deficiencias nutricionales, con el fin de promover la salud óptima y el desarrollo mediante el suministro de nutrientes importantes que están ausentes de o se proporcionan en cantidades inadecuadas en fórmulas de nutrición parenteral conocidas.

#### Descripción de la Invención

25 En resumen, por lo tanto, la presente divulgación se dirige a una formulación nutricional estable para superar deficiencias nutricionales en sujetos, tal como bebés prematuros, que requieren soporte nutricional de volumen pequeño como se especifica en la reivindicación 1 y los métodos para proporcionar soporte nutricional como se especifica en las reivindicaciones 5 y 9.

30 En una realización la presente divulgación comprende una formulación nutricional, que comprende una emulsión de ácido docosahexaenoico (DHA) disperso en un componente acuoso que comprende por lo menos uno de un componente de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste de arginina, arginil-glutamina, y alanil-glutamina, y un surfactante que comprende  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada.

35 En otra realización, la presente divulgación comprende un método para proporcionar soporte nutricional a un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una formulación nutricional que comprende una emulsión de ácido docosahexaenoico disperso en un componente acuoso que comprende por lo menos uno de un componente de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste de arginina, arginil- glutamina, y alanil-glutamina, y un surfactante que comprende  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada.

40 Aun otra realización comprende un método proporcionar soporte nutricional a bebés prematuros, en el que el método comprende administrar enteralmente a un bebé prematuro una formulación nutricional que comprende una emulsión de ácido docosahexaenoico disperso en un componente acuoso que comprende por lo menos uno de un componente aminoácidos seleccionado del grupo que consiste de: arginina, arginil-glutamina, y alanil-glutamina, junto con un emulsificador que comprende por lo menos aproximadamente 95% p/p de  $\alpha$ - lactalbúmina.

45 Cabe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada presentan realizaciones de la divulgación y no se pretende que proporcionen una visión general o marco para comprensión de la naturaleza y carácter de la divulgación como se reivindica. La descripción sirve para explicar los principios y operaciones de la materia objeto reivindicada. Otras características adicionales y ventajas de la presente divulgación serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica luego de la lectura de la siguiente divulgación.

#### Breve descripción de las figuras

55 La figura 1 es un diagrama de barras que muestra el efecto sinérgico de la administración del dipéptido Arg-Gln y DHA, para promover el desarrollo de la salud ocular al reducir la neovascularización preretinal en un modelo de ratón. La figura 1 proporciona un resumen gráfico del análisis de los niveles de neovascularización preretinal en el modelo de ratón, después de tratamientos de alimentación forzada. Los números en paréntesis en la leyenda se refieren a dosis de alimentación forzada en g/kg de peso corporal/día. Un \* indica valores de  $P < 0.05$ .

60 Mejor modo para llevar a cabo la invención

65 La presente divulgación proporciona formulaciones nutricionales y métodos para proporcionar soporte nutricional en forma de nutrientes solubles en lípidos y solubles en agua a cualquier población de sujetos que sufren de deficiencias nutricionales, tal como bebés prematuros. Una divulgación completa y habilitante de la presente

divulgación, que incluye el mejor modo de la misma, dirigida a un experto común en la técnica, se establece en la especificación adelante.

5 La presente divulgación proporciona adicionalmente una formulación nutricional entérica mejorada para corregir deficiencias nutricionales y un método para proporcionar soporte nutricional entérico a un sujeto, en la forma de nutrientes solubles en lípidos y solubles en agua. La presente divulgación proporciona formulaciones para administrar nutrientes críticos, tal como DHA y ARA, aminoácidos, tal como arginina y glutamina, y otros nutrientes, con el fin de evitar el desarrollo de deficiencias nutricionales, corregir deficiencias nutricionales existentes, y/o promover el desarrollo saludable de un sujeto.

10 En lo sucesivo, “emulsión” significa una mezcla de dos o más líquidos inmiscibles, que comprenden una fase dispersa y una fase continua. En una emulsión, un líquido, denominado la fase dispersa, se dispersa en el otro líquido, denominado la fase continua, la fase de volumen o el componente acuoso.

15 “Surfactante” o “emulsificador” significa una sustancia de superficie activa que puede aumentar la estabilidad de una emulsión. El surfactante se posiciona sobre la interfaz entre la fase dispersa y la fase acuosa de una emulsión. Los surfactantes pueden aumentar la estabilidad de una emulsión de tal manera que, una vez formada, la emulsión no se separa con años de almacenamiento.

20 “Bebe prematuro” significa un sujeto que nace antes de 37 semanas de edad gestacional. La frase “bebe prematuro” se utiliza intercambiamente con la frase “bebe prematuro”.

25 “Bebe de bajo peso al nacer” significa un bebe que nace pesando menos de 2500 gramos (aproximadamente 5 libras, 8 onzas).

“Bebe de muy bajo peso al nacer” significa un bebe que nace pesando menos de 1500 gramos aproximadamente 3 libras, 4 onzas).

30 Bebe significa un sujeto que varía en edad desde el nacimiento hasta más de aproximadamente un año e incluye bebes de 0 aproximadamente 12 meses de edad corregida. El termino bebe incluye bebes de bajo peso al nacer, bebes de muy bajo peso al nacer, y bebes prematuros.

35 Todos los porcentajes, partes y relaciones como se utilizan aquí, son en peso de la formulación total, a menos que se especifique otra cosa.

40 La formulación nutricional de la presente divulgación también puede estar sustancialmente libre de cualesquier ingredientes opcionales o seleccionados descritos aquí, siempre que el resto de la formulación nutricional contenga aun todos los ingredientes requeridos o características descritas aquí. En este contexto, y a menos que se especifique otra cosa, el término “sustancialmente libre” significa que la formulación seleccionada contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, normalmente menos de 0.1% en peso, y también, incluyendo cero por ciento en peso de dicho ingrediente opcional o seleccionado.

45 Todas las referencias a limitaciones o características singulares de la presente invención incluirán la imitación o característica plural correspondiente, y viceversa, a menos que se especifique otra cosa o sea claramente implícito en contrario por el contexto en el que se hace la referencia.

50 Todas las combinaciones de método o etapas del proceso como se utiliza aquí, se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o sea claramente implícito en contrario por el contexto en el que se hace la combinación referenciada.

55 Los métodos y formulaciones de la presente invención, que incluyen los componentes de los mismos, pueden comprender, consistir de, o consistir esencialmente de los elementos esenciales y limitaciones de la invención descrita aquí, así como cualquier ingrediente adicional u opcional, componentes o limitaciones aquí o de otra forma útiles en formulaciones nutricionales.

Como se utiliza aquí, el término “aproximadamente” se debe interpretar que se refieren a ambos números especificados en cualquier rango. Cualquier referencia a un rango se debe considerar que proporciona soporte para cualquier subconjunto dentro de ese rango.

60 La formulación nutricional de la presente divulgación puede proporcionar soporte nutricional y nutrición personalizada a bebes prematuros, a bebes o a cualquier otro paciente con necesidades nutricionales insatisfechas. De esta manera, en algunas realizaciones, la formulación nutricional se diseña para cumplir necesidades nutricionales específicas de sujetos individuales, tal como bebes o bebes prematuros, en formulaciones líquidas de dosis unitaria, estable, estandarizadas a un contenido calórico y/o como un concentrado que cumple necesidades nutricionales particulares de un sujeto.

65

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona una formulación nutricional para combatir la insuficiencia nutricional en el suministro de nutrientes a aquellos que se basan en nutrición parenteral o parenteral total, promoviendo por lo tanto el desarrollo saludable de un sujeto. De hecho, la información nutricional proporciona nutrientes, tal como DHA, que promoverán, por ejemplo, el desarrollo visual y neuronal en un bebé.

La presente divulgación también proporciona un método para suministrar entéricamente nutrientes a un sujeto que requiere que los nutrientes se administren en volúmenes muy pequeños. Como se utiliza aquí, administración entérica incluye, alimentar a través de un tubo nasogástrico, alimentación intragástrica, administración transpilórica o cualquier otro método conocido en la técnica para introducir una formulación nutricional directamente en el tubo digestivo.

De esta manera, la presente divulgación supera las necesidades de cualquier población que puede requerir soporte nutricional entérico de volumen pequeño, que incluye pero no se limita a sujetos perquirúrgicos, sujetos con síndrome de intestino delgado, sujetos de cuidados intensivos pediátricos, y/o cualquier población de cualquier edad que no sea capaz de alimentarse oralmente completamente o que reciba soporte de nutrición entérica mínima o TPN. Adicionalmente, en algunas realizaciones, la presente invención puede proporcionar soporte nutricional a animales de compañía o a primates no humanos.

Específicamente, la formulación de nutrición de la presente divulgación puede proporcionar a los bebés nutrientes beneficiosos que de otra forma no se encontrarían debido a una variedad de condiciones, tal como premadurez o trauma.

La presente divulgación se dirige a una formulación nutricional que administra, en un volumen pequeño, un grupo de nutrientes específicos a un sujeto. La formulación nutricional resultante puede ser comercialmente viable y es práctica de uso en instalaciones de cuidado crítico que incluyen, pero no se limitan a, unidades de cuidado intensivo neonatal (NICU). En algunas realizaciones, la formulación nutricional de la presente divulgación comprende un sistema de suministro de nutrientes entérico mediante el cual volúmenes precisos pero muy pequeños de formulaciones nutricionales se introducen en el tubo digestivo de un sujeto. En algunas realizaciones, se suministra la formulación en una dosis de volumen de aproximadamente 1 ml. En otra realización, la formulación nutricional se puede suministrar en volúmenes de hasta 1.5 mL o aproximadamente 2 mL.

En algunas realizaciones, la formulación nutricional suministra nutrientes valiosos a un bebé o bebé prematuro en una dosis líquida de volumen pequeño de aproximadamente 1 mL. Aunque los bebés prematuros frecuentemente se enferman mucho toleran completamente los alimentos entéricos, las formulaciones nutricionales de la presente divulgación se diseñan para que sean administrados como un complemento nutricional de volumen pequeño que se puede administrar directamente a un bebé a través, por ejemplo, de un tubo nasogástrico que se coloca en todos los bebés en el NICU. De esta manera, la administración de la formulación nutricional divulgada actualmente puede empezar en el primer día después del parto.

Más aún, la formulación nutricional se puede administrar una a dos veces al día o más frecuentemente según lo indica un profesional médico, la administración puede empezar inmediatamente después del nacimiento y puede continuar mientras un sujeto este en necesidad nutricional.

El DHA y ARA se incorporan en la formulación nutricional.

En algunas realizaciones la formulación nutricional puede comprender entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20% p/p de lípidos. Adicionalmente, en una realización, la formulación nutricional comprende una fuente de DHA que comprende DHASCO® y/o una mezcla de aceite fúngico. La formulación nutricional puede comprender entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % p/p de DHA en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, el DHASCO® comprende aproximadamente 40% de DHA, y la mezcla de aceite fúngico comprende aproximadamente 15 % de DHA. La fuente de DHA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica.

En una realización, la formulación nutricional comprende una fuente de ARA que comprende ARASCO® y/o una mezcla de aceite fúngico. En algunas realizaciones, el componente ARA del suplemento nutricional comprende aproximadamente 30% de una mezcla de aceite fúngico. La formulación nutricional puede comprender entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 % p/p de ARA en algunas realizaciones, la fuente de ARA puede ser cualquier fuente de ARA conocida en la técnica.

Fórmulas conocidas en la técnica son propensas a inestabilidad física debido a la sinéresis y a la formación de sedimentos no dispersables. La inestabilidad se provoca por los altos niveles de proteína, grasas y minerales que las fórmulas nutricionales conocidas deben contener, con el fin de proporcionar nutrición adecuada en un volumen razonable. Notablemente, la acidificación de fórmulas entéricas tradicionales también puede conducir a precipitación de proteínas y separación de fase. Los nutrientes precipitados no pueden ser agitados generalmente en la solución, y no proporcionan los beneficios nutricionales requeridos para promover la salud de un sujeto.

Sin embargo, la formulación nutricional de la presente divulgación proporciona una fórmula entérica mejorada que proporciona una dosis unitaria de volumen pequeño, aceptable para bebés prematuros, contiene proteínas valiosas, aminoácidos y ácidos grasos, y tiene una vida útil de por lo menos aproximadamente un año debido a excelente estabilidad física. Adicionalmente, la presente divulgación proporciona un sistema de estabilización novedoso que generalmente evita que los nutrientes se precipiten o separen de la fórmula entérica, y un método para preparar una formulación nutricional que contiene la misma.

La formulación nutricional de la presente divulgación puede comprender una emulsión estable adicional que comprende un agente de estabilización, también denominado como un emulsificante. El emulsificante puede comprender microencapsulados, surfactantes, estabilizantes de emulsión o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los lípidos en la formulación nutricional están en la forma de una emulsión estable. Las emulsiones se pueden estabilizar mediante diversos mecanismos que pueden afectar la viscosidad, densidad, tamaño de partículas y tensión superficial.

En algunas realizaciones, la etapa de emulsificación puede ser mediante agitación mecánica, vibración ultrasónica, calefacción o una combinación de los mismos. La emulsificación se puede lograr utilizando cualquier método para emulsificación conocido en la técnica. En una realización, la emulsificación puede comprender la homogenización. En algunas realizaciones, se pueden aplicar las múltiples etapas de homogenización.

En algunas realizaciones de la emulsión estable, las proteínas pueden actuar como surfactantes. Las proteínas surfactantes tienen la capacidad de dispersarse en una interfaz lípido-agua con el fin de reducir la coalescencia de la gota. De hecho, un surfactante de proteína puede reducir la tensión interfacial entre dos líquidos, que resulta en la miscibilidad de los dos líquidos. La formulación nutricional puede comprender cualquier emulsificante que sea soluble en agua.

La  $\alpha$ -lactalbúmina actúa como un agente estabilizante, específicamente como un surfactante. Surfactantes adicionales, estabilizantes de emulsión y microencapsulantes se pueden utilizar pero no se requieren con el fin de producir la formulación nutricional emulsificada, estable de la presente divulgación.

La estructura de  $\alpha$ -lactalbúmina confiere la capacidad de migrar y desdoblarse en una interfaz agua-lípido, creando por lo tanto una emulsión termodinámicamente estable. La estructura también confiere la capacidad de unión cooperativa con sí misma en la interfaz lípido-agua, creando de esta manera un efecto sinérgico de adsorción de superficie que permite la formación de emulsiones fuertes, estables.

Algunas realizaciones de la formulación nutricional, tal como aquellas que se optimizan para bebés prematuros o bebés críticamente enfermos, pueden imitar determinadas características de la leche humana. De hecho, la formulación nutricional puede comprender  $\alpha$ -lactalbúmina, que es la proteína de trigo dominante en la leche materna humana. La adición de  $\alpha$ -lactalbúmina a una formulación para bebés prematuros puede proporcionar diversos beneficios nutritivos y fisiológicos. De la misma forma, la adición de DHA, ARA, y arginina y glutamina proporcionarían beneficios fisiológicos a un bebé.

La presente divulgación proporciona un método para utilizar  $\alpha$ -lactalbúmina como un surfactante para estabilizar una emulsión, reduciendo por lo tanto la coalescencia de la gota y por consiguiente la separación de la emulsión de la formulación nutricional. En algunas realizaciones, la formulación nutricional comprende entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 1.0% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina.

La  $\alpha$ -lactalbúmina de la formulación nutricional puede ser  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada. La  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada contiene por lo menos aproximadamente 90% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina, que contiene preferentemente por lo menos aproximadamente 95% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina e incluso más preferiblemente contiene por lo menos aproximadamente 98% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina. El uso de  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada para crear un sistema de emulsión estabilizado, es único y ventajoso, particularmente cuando aplica a bebés prematuros y críticamente enfermos.

La incorporación de  $\alpha$ -lactalbúmina en la presente formulación nutricional puede implicar crear una dispersión acuosa de  $\alpha$ -lactalbúmina a una concentración en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/L en la fase de volumen, es decir, en un componente acuoso tal como agua. Más aún, la proteína de fuente puede tener una concentración mayor de aproximadamente 95% p/p y una concentración de  $\alpha$ -lactalbúmina mayor de aproximadamente 90% p/p. En algunas realizaciones, la formulación nutricional comprende entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 1.0% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina.

La pureza de la  $\alpha$ -lactalbúmina es crítica, ya que uno de los objetivos de la invención es proporcionar una formulación de administración de nutrientes de volumen pequeño. De esta manera, es imperativo que la selección de ingredientes para la formulación nutricional se dirija a aquellos nutrientes que sean fisiológicamente más relevantes. La fracción más altamente purificada de  $\alpha$ -lactalbúmina disponible para los procesos de crear la emulsión, se deben utilizar para minimizar la probabilidad de aumentar la cantidad de  $\alpha$ -lactalbúmina, requerida para

estabilizar la emulsión, que finalmente impacta adversamente la eficacia de la dosis de nutrientes fisiológicamente relevantes que se pueden incluir en una porción de volumen pequeño o dosis de la formulación nutricional.

5 Adicionalmente, la selección de  $\alpha$ -lactalbúmina altamente purificada, mejora la hipoalergenicidad de una formulación nutricional. Cuando la pureza de un sustrato de proteína se reduce, la probabilidad de inclusión de alérgenos, tal como  $\beta$ -lactoglobulina aumenta. Un sujeto que ingiere la formulación nutricional descrita actualmente puede ser un bebe prematuro o un paciente críticamente enfermo que tiene un intestino muy inmaduro. Por lo tanto, la exposición a cualesquiera alérgenos o impurezas pueden estresar la respuesta inmunitaria del sujeto, y cualquiera de dichas reacciones es indeseable. La proteína más pura disponible se debe utilizar con el fin de evitar una repuesta inmunitaria en un sujeto. El sustrato de proteína utilizado en la formulación nutricional puede comprender proteína pretratada o hidrolizada. El sustrato de proteína puede haber sido hidrolizado mediante un método de hidrólisis enzimática, interrupción química, interrupción físico-mecánico, interrupción no mecánica o combinaciones de las mismas.

15 El pH de la dispersión mencionada anteriormente se puede ajustar a niveles cercanos al punto isoeléctrico de aproximadamente 4.2 a aproximadamente 4.5 utilizando un acidulante. Ácidos alimenticios, tal como ácido cítrico, se pueden utilizar como acidulantes para ajustar el pH de la formulación nutricional. Acidulantes que se pueden utilizar en la presente formulación nutricional incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y ácido fosfórico.

20 La fase lipídica de la dispersión, tal como DHA, se puede agregar a la dispersión en una concentración en el rango de aproximadamente 75 aproximadamente 300 mg por 100 mL, con el fin de administrar un objetivo de aproximadamente 34 mg del componente lipídico por día a un sujeto. En algunas realizaciones, la formulación nutricional comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% p/p de DHA.

25 El elemento acuoso que comprende la fase de volumen de la emulsión puede ser cualquier sustancia adecuada conocida en la técnica. En una realización, la fase de volumen de la emulsión comprende agua.

30 Para alcanzar una emulsión estabilizada, los procesos de emulsificación se pueden llevar a cabo utilizando un homogenizador de etapa sencilla con índices de flujo de hasta de aproximadamente 250 mL/min y entre aproximadamente 5000 a aproximadamente 15000 psi a temperaturas que varían de entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 40 °C,  $\pm$  2 °C.

35 Se aplican altas presiones a la dispersión con el fin de proporcionar homogenización. Se puede utilizar Sonicación para dispersar la  $\alpha$ -lactalbúmina y forzarla en la interfaz de las gotas de emulsificación que ellas forman.

La emulsión obtenida de acuerdo con los procesos descritos anteriormente contiene gotas de aceite/lípido que varían de aproximadamente 0.070  $\mu$ m a aproximadamente 1  $\mu$ m de diámetro.

40 Otros nutrientes e ingredientes, tal como aminoácidos, vitaminas, y minerales se pueden incorporar en la fase, o elementos acuosos, de la emulsión. Puede ser ventajoso agregar dichos otros ingredientes directamente a mezclarlos en la emulsión después de homogenización. De hecho, la emulsión estabilizada con  $\alpha$ -lactalbúmina permite la incorporación de otros nutrientes en el elemento acuoso sin deserción, interrupción o coalescencia de gotas de lípidos.

45 Más aún, en algunas realizaciones, la formulación nutricional que comprende la emulsión, es nutricionalmente completa, contiene tipos adecuadas y cantidades de lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales que van a ser una única fuente de nutrición del sujeto.

50 La formulación puede comprender adicionalmente aminoácidos esenciales tal como arginina y/o glutamina. Los aminoácidos se pueden proporcionar en cualquier forma que se pueda ingerir y absorber. De acuerdo con lo anterior, la arginina-glutamina y alanil-glutamina se pueden utilizar como una fuente de dipéptidos de arginina y glutamina, a diferencia de los aminoácidos individuales arginina y glutamina, con el fin de mejorar la estabilidad de una fórmula o debido al aumento de solubilidad y capacidad de absorción de los dímeros sobre los monómeros.

55 En algunas realizaciones, la formulación nutricional comprende dipéptidos glutamina-glutamina, dipéptido glicil-glutamina, N-acetil-glutamina u otros análogos acuosos de glutamina.

60 La arginina es un aminoácido esencial para los bebes. Los niveles de arginina en plasma reducidos pueden reflejar el síndrome de dificultad respiratoria o se puede asociar con enterocolitis necrotizante; sin embargo, los síntomas de la enterocolitis necrotizante se pueden aliviar mediante la suplementación con arginina. Como tal, la formulación nutricional de acuerdo con la presente divulgación puede comprender hasta aproximadamente 250 mg/mL de arginina. En algunas realizaciones, la formulación comprende menos de aproximadamente 225 mg/mL de arginina, y en otras realizaciones, la formulación comprende menos de aproximadamente 216 mg/mL de arginina.

Más aún, en algunas realizaciones, la formulación nutricional puede comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20 % p/p de arginina. En una realización, la formulación nutricional proporciona 500 mg/kg/día de arginina a un sujeto.

5 De la misma forma, la glutamina tiene efectos importantes en la función inmunitaria y es particularmente beneficiosa para las células intestinales. Más aún, los bebés de bajo peso al nacer que reciben glutamina pueden tener necesidad reducida de ventilación mecánica. De esta manera, la formulación nutricional puede comprender una forma acuosa estable de glutamina, que se puede suministrar en la forma de un dipéptido de alanil-glutamina o un dipéptido de arginil-glutamina. El dipéptido de alanil-glutamina se puede preferir sobre el dipéptido de arginil-glutamina debido a su disponibilidad comercial y proceso de síntesis relativamente eficiente.

10 En una realización, es útil proporcionar arginina y glutamina en la forma de un dipéptido de arginil-glutamina, que tiene excelente solubilidad en agua y biodisponibilidad para humanos y animales. En una forma, el dipéptido arginil-glutamina tiene un aminoácido N-terminal, que es arginina, y un aminoácido de terminal C que es glutamina. El uso de Arg-Gln como un dipéptido, a diferencia de aminoácidos individuales, se debe a estabilidad mejorada, aumento de solubilidad y aumento de absorción del dímero sobre los monómeros

15 En una realización, de la invención, la arginina, glutamina, y/o arginil-glutamina o dipéptidos alanil-glutamina se pueden utilizar para evitar la proliferación de vasos sanguíneos retinales anormales en un bebé o bebé prematuro. La frase "dipéptidos" se refiere a, por lo menos, dipéptidos de arginil-glutamina y dipéptidos de alanil-glutamina. De esta manera, en algunas realizaciones, la formulación nutricional soporta el desarrollo visual saludable.

20 En una realización, la combinación de arginina y glutamina o los dipéptidos de arginil-glutamina se administran a un sujeto en una cantidad que es efectiva para evitar la proliferación vascular anormal. Esta cantidad puede ser de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10000 mg/kg-día (en donde las unidades de mg/kg -día se refieren a los mg de la combinación de arginina y glutamina en cantidades aproximadamente equimolares o mg del dipéptido Arg-Gln, por kg de peso corporal del sujeto, por día).

25 La formulación nutricional puede comprender menos de aproximadamente 400 mg/mL de arginil-glutamina, que comprende hasta 375 mg/mL de arginil -glutamina en algunas realizaciones, y hasta aproximadamente 387 mg/mL en otras realizaciones. En determinadas realizaciones, la formulación nutricional puede comprender entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg/mL de arginil-glutamina.

30 La formulación nutricional puede comprender menos de aproximadamente 300 mg/mL de alanil-glutamina, que comprende hasta aproximadamente 280 mg/mL de alanil-glutamina en algunas realizaciones, y a lo sumo 269 mg/mL en otras realizaciones.

35 En algunas realizaciones, la formulación nutricional comprende entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12% p/p de alanil-glutamina. En una realización, la formulación nutricional proporciona a un sujeto 300 mg/kg/día de alanil- glutamina.

40 La adición de nutrientes que tienen altos valores nutricionales, tal, por ejemplo, arginina y dipéptido alanil -glutamina, a la formulación nutricional después de homogenización, se prefieren con el fin de minimizar cualquier pérdida de dichos componentes nutricionales valiosos.

45 Más aún, en algunas realizaciones, la formulación nutricional contiene tanto DHA como Arg-Gln. Realizaciones de la formulación nutricional que comprenden tanto DHA como Arg-Gln pueden proporcionar desarrollo neuronal y visual saludable en un bebé.

50 Por ejemplo, como se muestra en la figura 1, el dipéptido Arg-Gln administrado junto con DHA puede presentar un efecto sinérgico que reduce significativamente la neovascularización pre-retinal en bebés. La figura 1 muestra los efectos de los compuestos cuando se administran en un modelo de ratón OIR, visualizando el resumen de los resultados del análisis de niveles de neovascularización pre-retinal en modelos de ratón OIR.

55 La alimentación forzosa con dipéptidos Arg-Gln muestra una reducción dependiente de dosis en neovascularización pre-retinal similar a la inyección intraperitoneal del dipéptido Arg-Gln con 5 g/kg de peso corporal/día, lo que reduce la neovascularización pre-retinal a  $39 \pm 6\%$  ( $P < 0.05$ ) con relación al vehículo de control. La alimentación forzosa con DHA en 2.5g/kg de peso corporal/día también reduce la neovascularización pre -retinal a  $49 \pm 4\%$  ( $P < 0.05$ ) La alimentación forzosa con el dipéptido Arg-Gln (5 g/kg de peso corporal/día) y DHA (2.5 g/kg de peso corporal/día) muestra un efecto sinérgico con reducción de neovascularización pre-retinal a  $31 \pm 4\%$  ( $P < 0.05$ )

60 Junto con los aminoácidos o dipéptidos, la composición de la invención puede contener una fuente de nitrógeno adicional (es decir otros aminoácidos y/o proteínas).

La formulación nutricional de la presente divulgación puede comprender adicionalmente saborizantes, mejoradores de sabores, endulzantes, pigmentos, vitaminas, minerales, ingredientes terapéuticos, ingredientes alimenticios funcionales, ingredientes alimenticios, ingredientes de procesamiento o combinaciones de los mismos.

5 La formulación nutricional también puede incluir opcionalmente cualquier número de proteínas, péptidos, aminoácidos, ácidos grasos, probióticos y/o subproductos metabólicos, prebióticos, carbohidratos y cualquier otro nutriente u otro compuesto que pueda proporcionar muchos beneficios nutricionales y fisiológicos a un sujeto. Los carbohidratos utilizados en la formulación nutricional pueden ser cualesquier carbohidratos digeribles, tal como dextrosa, fructosa, sacarosa, maltosa, maltodextrina, sólidos de jarabe de maíz, o mezclas de los mismos, dependiendo del uso. Pueden ser deseables carbohidratos hidrolizados debido a su fácil digeribilidad.

15 En determinadas realizaciones, la formulación nutricional de la presente divulgación comprende adicionalmente por lo menos un prebiótico. En esta realización, cualquier prebiótico conocido en la técnica se puede agregar. En una realización particular, el prebiótico se puede seleccionar del grupo que consiste de fructo-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, xilooligosacáridos y lactulosa.

20 La presente divulgación proporciona adicionalmente un método para producir una formulación nutricional que comprende una emulsión. El método incluye emulsificar un componente lípido con un surfactante de proteína para formar un producto estable como se describió anteriormente. De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona los métodos para minimizar la degradación de nutrientes, que incluyen los LCPUFA, en una formulación estable tal como una formulación nutricional.

25 La formulación nutricional de la presente divulgación se puede empacar comercialmente de tal manera que pueda haber una interfaz con los aparatos de nutrición entérica, que incluyen, pero no se limitan a, tubos nasogástricos, gastronomía endoscópica percutánea, yeyunostomía endoscópica percutánea, tubos transpirólicos y similares. Dicho diseño es conveniente para asegurar la administración completa de los contenidos del empaque, para minimizar el riesgo de contaminación e incrementar la conformidad. Adicionalmente, en determinadas realizaciones, la formulación nutricional se puede empacar en un empaque de suministro de dosis única de aproximadamente 1 mL de volumen total, aproximadamente 1.5 mL de volumen total o aproximadamente 2 mL de volumen total.

30 La formulación nutricional se puede expeler directamente en el tubo intestinal de un sujeto. En algunas realizaciones, la formulación nutricional se expelle directamente en el intestino. En algunas realizaciones, la formulación se puede formular para que sea consumida o administrada entéricamente bajo la supervisión de un médico, y puede estar destinada para el manejo dietario específico de una enfermedad o afección para la cual los requerimientos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos, se establecen mediante evaluación médica.

35 La formulación nutricional de la presente divulgación no se limita a formulaciones que comprenden nutrientes específicamente numerados aquí. Cualesquier nutrientes se pueden suministrar como parte de la formulación con el propósito de satisfacer necesidades nutricionales y/o con el fin de optimizar el estado nutricional en un sujeto.

40 En algunas realizaciones, la formulación nutricional se puede suministrar a bebés prematuros desde nacimiento hasta por lo menos aproximadamente tres meses de edad corregida. En otra realización, la formulación nutricional se puede suministrar a un sujeto mientras sea necesario corregir las deficiencias nutricionales. En otras realizaciones, la formulación nutricional se puede suministrar a un bebé desde el nacimiento hasta por lo menos aproximadamente un año de edad corregida.

45 La formulación nutricional de la presente divulgación se puede estandarizar a un contenido calórico específico, y se puede proporcionar como un producto listo para uso, o se puede proporcionar en forma concentrada.

50 En una realización la presente divulgación proporciona un método para preparar una formulación nutricional, que comprende las etapas de (i) crear una dispersión acuosa de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/L de un sustrato de proteína que comprende por lo menos 90% p/p de  $\alpha$ -lactalbúmina en la fase de volumen, (ii) ajustar el pH de la dispersión entre aproximadamente 4.2 y aproximadamente 4.5, (iii) agregar entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300 mg/100 mL de un componente de lípido, y (iv) emulsificar el componente lípido para crear gotas del componente lípido que varían en tamaño de aproximadamente de 0.070 a aproximadamente 1  $\mu$ m de diámetro.

55 En otra realización, a presente divulgación proporciona un complemento nutricional para administración entérica que comprende una emulsión de un ácido graso nutritivo en un componente acuoso que comprende nutrientes adicionales que se diseñan para cumplir las necesidades nutricionales de un bebé.

60 Las formulaciones nutricionales y los métodos de la presente divulgación proporcionan beneficios significativos sobre la técnica anterior al superar y corregir las deficiencias nutricionales en productos actualmente disponibles. Adicionalmente la formulación nutricional de la presente invención proporciona nutrientes valiosos para bebés

65

prematuros quienes de otra forma no podrían recibir dichos nutrientes cuando se basan en fuentes de TPN existentes.

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención de la presente divulgación pero no se deben interpretar como una limitación a estos.

Ejemplos

10 La tabla 1 proporciona cuatro realizaciones de ejemplo de la formulación nutricional líquida de acuerdo con la presente divulgación. Se enumeran las concentraciones de cada ingrediente en la tabla y tiene unidades de g/kg/día. Adicionalmente, cada formulación descrita en la tabla 1 se ha normalizado para que sea equimolar con arginil-glutamina. Las realizaciones de la formulación nutricional descrita en la tabla 1 son adecuadas para administración en animales, tal como modelos de roedores o cerditos.

15 Tabla 1: Realización de la formulación nutricional

Formulación	Ácido cítrico	α-lactalbúmina	DHASCO®	Arginil Glutamina	Alanil Glutamina	Arginina
1	0.03	0.01	0.25	0.00	0.72	0.58
2	0.00	0.01	0.25	1.00	0.00	0.00
3	0.04	0.01	0.25	0.00	1.80	1.44
4	0.00	0.01	0.25	2.50	0.00	0.00

20 DHASCO® se refiere a una mezcla de aceite extraído de algas unicelulares *Cryptocodinium cohnii* y aceite de girasol rico en oleicos. El aceite mezclado resultante contiene aproximadamente 40-45 % de peso de producto como DHA. El DHASCO® está disponible comercialmente de Martek Biosciences Corporation.

25 La tabla 2 proporciona otra formulación de ejemplo de la formulación nutricional de líquido de acuerdo con la presente divulgación. La tabla 2 proporciona una realización de la formulación nutricional que es adecuada para administración a un bebe humano. Las concentraciones de cada ingrediente se enumeran en la tabla y tienen unidades de símbolo % p/p.

Tabla 2: Realización de la formulación nutricional que comprende ARA

Ácido cítrico	α-lactalbúmina	DHASCO®	ARASCO®	Alanil Glutamina	Arginina
0.67	0.7	9.3	4.6	14.6	24.3

30 ARASCO® se refiere a una mezcla de un aceite extraído del hongo unicelular *Mortierella alpina* y HOSO y contiene 38 -33% ARA en peso.

ARASCO® contiene niveles no detectables de ácido eicosapentaenoico (EPA) u otros LCPUFA. DHASCO® y ARASCO® son absorbidos por los bebes saludables en la misma forma que otros triglicéridos dietarios.

35 La tabla 3 proporciona una realización de formulación nutricional que se optimiza para administración de volumen pequeño a un bebe humano. La realización de la tabla 3 se puede administrar, por ejemplo, en una dosis de aproximadamente 1.5 mL, dos veces al día, a un bebe que pesa aproximadamente 1 kg, que consume aproximadamente 100 kcal/día. Se proporcionan concentraciones de cada ingrediente como un rango de % p/p.

Tabla 3: Realización de la formulación nutricional para bebes humanos de 1kg

α-lactalbúmina	DHA	ARA	Alanil Glutamina	Arginina
0.28-.70	0.8-3.8	1.3-1.9	12-18	20-30

40 Más específicamente, la formulación nutricional descrita en la tabla 3 puede comprender aproximadamente 24.3 % de arginina, aproximadamente 14.6 % de glutamina, aproximadamente 13.8 % de un componente lípido, y aproximadamente 0.69 % de α-lactalbúmina. En otra realización, la formulación nutricional descrita en la tabla 3 puede comprender aproximadamente 0.250 g de arginina, aproximadamente 0.150g de alanil-glutamina, aproximadamente 0.0955g de DHASCO, aproximadamente 0.0469g de ARASCO, y aproximadamente 0.007 g de α-lactalbúmina.

5 En aun otra realización, la formulación nutricional se puede ajustar para suministro a un bebe humano que pesa aproximadamente 1 kg, en el que él bebe recibe 2 dosis de aproximadamente 1 mL de la formulación nutricional por día, y en el que él bebe recibe aproximadamente 150 kcal /día. En dicha una realización, la formulación nutricional puede comprender aproximadamente 0.250g de arginina, aproximadamente 0.150g de alanil-glutamina, aproximadamente 0.0955g de DHASCO, aproximadamente 0.0469g de ARASCO, y aproximadamente 0. 007g de  $\alpha$ -lactalbúmina.

Reivindicaciones

1. Una formulación nutricional, que comprende:
  - 5 una emulsión que comprende ácido docosahexaenoico, en el que la emulsión se dispersa en un componente acuoso que comprende un componente de aminoácidos que comprende i) arginina y dipéptido alanil-glutamina, o ii) dipéptido arginil-glutamina;
  - 10 un emulsificante que comprende  $\alpha$ -lactoalbúmina altamente purificada que contiene por lo menos 95% en peso de  $\alpha$ -lactoalbúmina, y
  - ácido araquidónico, en el que la formulación nutricional comprende 0.1 a 1.0% p/p de la  $\alpha$ -lactoalbúmina y se empaqueta en un empaque de administración de dosis única de hasta 2mL.
- 15 2. La formulación nutricional líquida de reivindicación 1, en el que la  $\alpha$ -lactoalbúmina altamente purificada contiene por lo menos el 98% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina.
3. La formulación nutricional líquida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente por lo menos un prebiótico.
- 20 4. La formulación nutricional líquida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente vitaminas y minerales.
5. Un método para proporcionar soporte nutricional a un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una formulación nutricional que comprende:
  - 25 una emulsión que comprende ácido docosahexaenoico, en el que la emulsión se dispersa en un componente acuoso que comprende un componente de aminoácidos que comprende i) arginina y dipéptido alanil-glutamina, o ii) dipéptido arginil-glutamina; y
  - 30 un emulsificante que comprende  $\alpha$ -lactoalbúmina altamente purificada que contiene por lo menos 95% p/p  $\alpha$ -lactoalbúmina, y
  - ácido araquidónico, en el que la formulación nutricional comprende de 0.1 a 1.0% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina, en el que el sujeto está en necesidad de soporte de nutrición entérica de volumen pequeño, y en el que el volumen pequeño es de hasta 2 mL por dosis de volumen.
  - 35 6. El método de la reivindicación 5, en el que el emulsificador comprende por lo menos 95% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina, preferiblemente por lo menos 98% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina.
  - 40 7. El método de la reivindicación 5, en el que la formulación nutricional comprende adicionalmente por lo menos un prebiótico.
  8. El método de la reivindicación 5, en el que la formulación nutricional comprende adicionalmente vitaminas y minerales.
  - 45 9. Un método para proporcionar soporte nutricional a un bebe prematuro, en el que el método comprende administrar enteralmente al bebe prematuro una formulación nutricional que comprende:
    - 50 una emulsión que comprende ácido docosahexaenoico, en el que la emulsión se dispersa en un componente acuoso que comprende un componente de aminoácidos que comprende i) arginina y dipéptido Alanil-glutamina o ii) dipéptido arginil-glutamina;
    - un emulsificador que comprende por lo menos 95% p/p  $\alpha$ -lactoalbúmina, y ácido araquidónico,
    - 55 en el que la formulación nutricional comprende 0.1 a 1.0% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina, y en el que la formulación se administra en un volumen pequeño de hasta 2 mL por dosis de volumen.
    10. El método de la reivindicación 9, en el que el emulsificador comprende por lo menos 98% p/p de  $\alpha$ -lactoalbúmina.
    - 60 11. El método de la reivindicación 9, en el que la formulación nutricional comprende adicionalmente por lo menos un prebiótico.
    12. El método de la reivindicación 9, en el que la formulación nutricional comprende adicionalmente vitaminas y minerales.
    - 65

13. El método de la reivindicación 9, en el que la formulación nutricional se administra en una dosificación de volumen de 1 mL, 1.5 mL o 2 mL.

Figura 1

