

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 076**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/202** (2006.01)

**A23L 33/115** (2006.01)

**A23L 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2011 PCT/US2011/061881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2011 E 11794895 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2648549**

54 Título: **Composiciones y métodos para la administración de nutrientes**

30 Prioridad:

**09.12.2010 US 963762**

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

**02.04.2020**

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 D.,;  
BERSETH, CAROL LYNN,;  
SCHADE, DEBORAH, y  
MORRIS, KRISTIN,**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 752 076 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

Composiciones y métodos para la administración de nutrientes

**Campo técnico**

5 La presente descripción se refiere a composiciones nutricionales enterales mejoradas que comprenden ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) y también a métodos para proporcionar soporte nutricional en forma de una emulsión estabilizada a una población de sujetos que padecen deficiencias nutricionales, tales como bebés pretérmino y/o de bajo peso al nacer. La composición nutricional líquida de la presente descripción puede contener un componente lipídico que contiene una emulsión de DHA y/o ácido araquidónico (ARA) que se dispersa en un componente acuoso que comprende nutrientes tales como aminoácidos, vitaminas, minerales y nutrientes  
10 adicionales, o combinaciones de los anteriores. La composición nutricional puede ser adecuada para la administración enteral por sonda nasogástrica, alimentación intragástrica, administración transpilórica y/o cualquier otro medio de administración que resulte en la introducción de la composición nutricional directamente en el tracto digestivo de un sujeto. En algunas realizaciones, la composición nutricional es un fortificante adecuado para la adición a la leche humana o fórmula infantil para alimentación oral.

**Antecedentes**

15 La presente descripción se refiere a una composición nutricional enteral mejorada que aborda deficiencias nutricionales en poblaciones enfermas, así como las consecuencias fisiológicas y de otro tipo que a menudo surgen de esas deficiencias. En particular, la descripción aborda las deficiencias nutricionales que pueden surgir en bebés pretérmino y/o de bajo peso al nacer.

20 El apoyo nutricional para un bebé pretérmino es de gran importancia ya que están en juego la supervivencia a corto plazo y el crecimiento y desarrollo a largo plazo. Los objetivos importantes al proporcionar apoyo nutricional a los bebés pretérmino incluyen promover tasas de crecimiento y acumulación de nutrientes que sean equivalentes a las logradas durante el desarrollo fetal, optimizando así los resultados del desarrollo neurológico y sentando bases sólidas para la salud a largo plazo. Estos objetivos no se alcanzan fácilmente, ya que el lactante críticamente enfermo, de bajo peso al nacer y prematuro a menudo no puede tolerar la alimentación enteral tradicional debido a patologías concomitantes o inmadurez del tracto intestinal y otros sistemas orgánicos. Por lo tanto, la nutrición parenteral total (NPT) se indica como el único o el método preferido para proporcionar apoyo nutricional. Y aunque la TPN puede salvar vidas, no es un medio perfecto de soporte nutricional. La TPN carece de muchos nutrientes críticos, y sus limitaciones pueden tener consecuencias fisiológicas y de desarrollo duraderas para los bebés.

30 Los bebés con bajo peso al nacer y con muy bajo peso al nacer son particularmente susceptibles tanto al fallo de crecimiento postnatal como a las deficiencias de nutrientes. Sin embargo, la TPN no proporciona una administración adecuada de nutrientes valiosos, tales como el ácido docosahexaenoico y/o el ácido araquidónico. En consecuencia, muchos bebés pretérmino no reciben una administración adecuada de DHA y/o ARA.

35 En sujetos sanos que consumen una dieta normal, en los que la dieta normal proporciona suficiente DHA y ARA, generalmente no hay necesidad de suplementos de DHA o ARA porque se depositan cantidades considerables de ARA y DHA en el cerebro humano y otros tejidos durante el crecimiento intrauterino y postnatal. (Clandinin MT et al., "Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids". Acta Paediatr Scand 1989; 351 Suppl:63-71.): De hecho, el feto acumula ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) tales como DHA y ARA durante el último trimestre del embarazo, ya que la placenta proporciona al feto DHA y ARA. (A. Lapitlonne et al., "Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant", Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 81 (2009) 143-150.) Pero en casos de parto pretérmino, un bebé se enfrenta a la pérdida repentina de la administración de LCPUFA placentario. Los bebés prematuros a menudo están gravemente enfermos y se enfrentan a numerosas tensiones fisiológicas que pueden agotar rápidamente sus reservas de LCPUFA disponibles, y el déficit resultante de LCPUFA puede aumentar cuanto más prematuro sea el bebé.

45 Satisfacer las necesidades nutricionales de los bebés pretérmino es problemático debido a su inmadurez gastrointestinal, las reservas de nutrientes pobres y la alta demanda de nutrientes para apoyar el crecimiento. (L.G. Smithers et al., "Effect of two doses of docosahexaenoic acid (DHA) in the diet of preterm infants on infant fatty acid status: Results from the DINO trial", Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 79 (2008) 141-146.): Sin embargo, en bebés pretérmino críticamente enfermos y prematuros, parece que una administración inadecuado de ácidos grasos esenciales y sus derivados puede conducir a alteraciones a largo plazo en la función visual y en el desarrollo neurológico. (D. Driscoll et al., "Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology", Clinical Nutrition (2008) 27, 497-503.) Estos problemas se exacerban por la ausencia de ácidos poliinsaturados de cadena larga, como DHA y ARA, en soluciones de nutrición parenteral y TPN.

55 De hecho, la TPN y otros suplementos nutricionales parenterales que están actualmente en el mercado proporcionan, en el mejor de los casos, solo cantidades insignificantes de DHA y ARA preformados. El DHA es un ácido graso omega-3 y es el ácido graso poliinsaturado de cadena larga más abundante en el cerebro y la retina y se cree que es esencial para el desarrollo adecuado del cerebro y la visión de los bebés. Aunque existe una ruta metabólica para la biosíntesis a partir del ácido linolénico de la dieta, la ruta es bioenergéticamente desfavorable, y

los mamíferos obtienen la mayor parte de su DHA de DHA preformado proporcionado a través de fuentes dietéticas. Para los bebés, entonces, la fuente de DHA es típicamente la leche humana; sin embargo, el DHA generalmente está ausente de las fórmulas parenterales proporcionadas a los bebés pretérmino.

5 Las fórmulas parenterales tampoco suelen proporcionar cantidades suficientes de ácido araquidónico. ARA es un LCPUFA omega-6 que cumple una función principal como lípido estructural asociado con fosfolípidos en la sangre, el hígado, los músculos y otros sistemas de órganos principales. El ARA se sintetiza por el alargamiento y la desaturación del ácido linoleico. Sin embargo, la mayoría de los ARA se deben proporcionar en la dieta. El ARA es especialmente importante durante los períodos de rápido crecimiento del cuerpo y, por lo tanto, es un componente importante de la nutrición infantil.

10 Numerosos estudios han indicado que la leche pretérmino no suplementada que se proporciona a los lactantes proporciona cantidades inadecuadas de varios nutrientes necesarios para satisfacer las necesidades de los bebés pretérmino (Davis, D.P., "Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants", Archives of Disease in Childhood, 52, p. 296-301, 1997) Si bien las necesidades exactas varían entre los bebés debido a las diferencias en la actividad, el gasto de energía, la eficiencia de la absorción de nutrientes, la enfermedad y la capacidad de utilizar energía para la síntesis de tejidos, las fuentes nutricionales parenterales disponibles actualmente son inadecuadas.

Se han realizado estudios para analizar la suplementación de fórmulas de alimentación para bebés pretérmino. Clandinin et al (Pediatric Research. Diciembre de 1997, vol. 6, no. 42) describe una comparación de la composición de ácidos grasos y fosfolípidos de membrana de los lactantes alimentados con leche humana y alimento de fórmula que comprende DHA y ARA para determinar la dosis requerida de DHA y ARA que se añadirá al alimento de fórmula. En una publicación posterior de Clandinin et al (Journal of Pediatrics, abril de 2005, Vol. 146, Número 4, páginas 461-488) se descubrió que las fórmulas de alimentación con DHA y ARA a partir de aceites de algas y hongos dieron como resultado un mayor crecimiento del sujeto. En Innis et al (Journal of Pediatrics, mayo de 2002, vol. 140, número 5, páginas 547-554) se demostró que la alimentación de DHA y ARA a partir de triglicéridos unicelulares mejora el aumento de peso en bebé pretérmino alimentados con fórmula sin evidencia de efectos adversos. Henriksen et al (Pediatrics, June 2008, Volume 121/Issue 6) encontraron que la suplementación con DHA y ARA para bebés pretérmino alimentados con leche humana en el período neonatal temprano se asoció con una mejor memoria de reconocimiento y puntuaciones más altas de resolución de problemas a los 6 meses.

El documento WO2010134800 describe la administración de una leche humana fortificada que tiene proteínas y grasas que comprenden DHA, pero que previene la adiposidad visceral. La patente de EE.UU. número 6753350 describe un método para reducir la incidencia de hemorragia intraventricular en bebés prematuros mediante la administración de una combinación de DHA y ARA. La publicación de EE.UU. no. 2010267830 describe un método para promover el desarrollo neurológico de un bebé mediante la administración de ácidos grasos enriquecidos con DHA.

Además, el volumen de alimentación a menudo no se tolera bien en los bebés pretérmino, y los nutrientes se deben proporcionar en un volumen aceptable, a menudo a través de la administración enteral. Un método apropiado de alimentación enteral para un bebé pretérmino se basa en la edad gestacional, el peso al nacer, el estado clínico y la opinión del personal médico que preside. Las decisiones específicas de alimentación se toman en función de la capacidad del bebé para coordinar la succión, la deglución y la respiración. Con frecuencia, los bebés pretérmino o los bebés menos maduros, débiles o críticamente enfermos requieren alimentación por sonda para evitar los riesgos de aspiración y conservar la energía.

La alimentación nasogástrica se usa comúnmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales y se puede lograr con bolo o infusiones continuas de leche humana fortificada u otros suplementos nutricionales. La alimentación continua puede ser mejor tolerada por bebés de muy bajo peso al nacer y bebés que no hayan tolerado previamente la alimentación con bolo; sin embargo, como se discutió anteriormente, la entrega de nutrientes reducida o deficiente es un problema asociado con los métodos de alimentación continua conocidos en la técnica.

Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones nutricionales estables que sean bien toleradas por los bebés pretérmino y que se puedan administrar fácilmente a sujetos que padecen deficiencias nutricionales en formas y modales que sean fácilmente aceptados por el sujeto y el cuidador.

Las poblaciones, tales como los bebés pretérmino, a menudo sufren deficiencias nutricionales porque reciben dietas que carecen de nutrientes críticos como se describió anteriormente. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de proporcionar una composición nutricional que comprenda nutrientes valiosos que apoyen el desarrollo infantil, tales como DHA y ARA. Por lo tanto, las composiciones nutricionales y los métodos de la presente descripción proporcionan soporte nutricional enteral a sujetos que padecen deficiencias nutricionales para promover una salud y un desarrollo óptimos al proporcionar nutrientes importantes que están ausentes o que se proporcionan en cantidades inadecuadas en nutrición parenteral y otras fórmulas infantiles.

### Descripción de la invención

Brevemente, por lo tanto, la presente descripción está dirigida a una composición nutricional como se describe en la reivindicación 1. Características adicionales se describen en las reivindicaciones 2 a 6.

5 En lo sucesivo, la "administración enteral" incluye, pero no se limita a, alimentación por sonda nasogástrica, alimentación orogástrica, alimentación intragástrica o administración transpilórica. La "administración enteral" también puede incluir cualquier otro método conocido en la técnica para introducir una composición nutricional directamente en el tracto digestivo que no sea mediante alimentación oral.

10 La frase "composición nutricional" incluye suplementos nutricionales, fortificadores de leche humana, fortificadores de fórmula infantil y similares, pero no se limita a lo mismo. Las composiciones nutricionales de la presente descripción pueden ser adecuadas para administración enteral u oral.

"Bebé pretérmino" significa un sujeto nacido antes de las 37 semanas de edad gestacional. La frase "bebé pretérmino" se usa indistintamente con la frase "bebé prematuro".

"Bebé de bajo peso al nacer" significa un bebé nacido que pesa menos de 2500 gramos (aproximadamente 5 lbs, 8 onzas).

15 "Bebé de muy bajo peso al nacer" significa un bebé nacido que pesa menos de 1500 gramos (aproximadamente 3 lbs, 4 onzas).

"Bebé de peso extremadamente bajo al nacer" significa un bebé nacido que pesa menos de 1000 gramos (aproximadamente 2 lbs, 3 onzas).

20 "Bebé" significa un sujeto humano que varía en edad desde el nacimiento hasta no más de un año e incluye bebés de 0 a 12 meses corregidos. La frase "edad corregida" significa la edad cronológica de un bebé menos la cantidad de tiempo que el bebé nació prematuro. Por lo tanto, la edad corregida es la edad del bebé si se hubiera llevado a término. El término bebé incluye bebés con bajo peso al nacer, bebés con muy bajo peso al nacer, bebés con muy bajo peso al nacer y bebés pretérmino.

25 "Emulsión" significa una mezcla de dos o más líquidos inmiscibles que comprende una fase dispersa y una fase continua. En una emulsión, un líquido, llamado fase dispersa, se dispersa en el otro líquido, llamado fase continua, fase a granel o componente acuoso.

"Dosis unitaria" se refiere a un paquete único de una composición nutricional.

Todos los porcentajes, partes y relaciones como se usan en este documento son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario.

30 La composición nutricional de la presente descripción para su uso en la administración de soporte nutricional también puede estar sustancialmente libre de cualquier ingrediente opcional o seleccionado descrito en este documento, siempre que la composición nutricional restante todavía contenga todos los ingredientes o características requeridos descritos en este documento. En este contexto, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sustancialmente libre" significa que la composición 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 dicha opción o ingrediente seleccionado.

40 La composición nutricional de la presente descripción para su uso en la administración de soporte nutricional a los bebés pretérmino está diseñada para satisfacer las necesidades nutricionales específicas de los bebés pretérmino, en composiciones líquidas estables de dosis unitarias estandarizadas a un contenido calórico específico y/o como un concentrado.

45 Además, la presente descripción proporciona que la composición nutricional es útil para combatir la insuficiencia nutricional en la administración de nutrientes a aquellos sujetos que dependen de la nutrición parenteral parcial o total, promoviendo así el desarrollo saludable de un sujeto. De hecho, la composición nutricional proporciona cantidades eficaces de nutrientes, como DHA y/o ARA, que promoverán, por ejemplo, el desarrollo visual y neuronal en un bebé.

50 La composición nutricional para usar en la presente descripción se administra enteralmente para proporcionar nutrientes a un sujeto que requiere que los nutrientes se administren en volúmenes muy pequeños. Como se usa en este documento, la administración enteral incluye alimentación por sonda nasogástrica, alimentación orogástrica, alimentación intragástrica, administración transpilórica o cualquier otro método conocido en la técnica para introducir una composición nutricional directamente en el tracto digestivo.

Así, la presente divulgación aborda las necesidades de cualquier población que pueda requerir un apoyo nutricional enteral de pequeño volumen, que incluye, pero no se limita a, entre otros, sujetos perisúrgicos, sujetos con síndrome

de intestino corto, sujetos de cuidados intensivos pediátricos y/o cualquier población de cualquier edad que sea incapaz de alimentarse completamente por vía oral o que recibe un apoyo nutricional enteral mínimo o NPT.

5 Específicamente, la composición nutricional de la presente descripción puede proporcionar a los bebés nutrientes beneficiosos que de otro modo estarían ausentes debido a una variedad de afecciones, tales como prematuridad o trauma. Dichos nutrientes incluyen, pero no se limitan a, nutrientes solubles en agua o solubles en lípidos.

10 En al menos una realización, una composición nutricional para usar en proporcionar la administración de soporte nutricional, en un pequeño volumen, un conjunto de nutrientes específicos a un sujeto. La composición nutricional resultante puede ser comercialmente viable y es práctica para su uso en entornos de cuidados críticos que incluyen, pero no se limitan a, la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La composición nutricional se puede administrar mediante un sistema de administración de nutrientes enterales mediante el cual se introducen volúmenes pequeños pero precisos de composiciones nutricionales en el tracto digestivo de un sujeto. La composición nutricional se administra en una dosis en volumen de entre 0,7 y 1,3 ml. En ciertas realizaciones, la composición nutricional se administra en un volumen de aproximadamente 1 ml.

15 En algunas realizaciones, la composición nutricional administra nutrientes valiosos a un bebé pretérmino en una dosis líquida de pequeño volumen de 1 ml. Mientras que los bebés pretérmino a menudo están demasiado enfermos para tolerar la alimentación enteral completa, las composiciones nutricionales de la presente divulgación están diseñadas para administrarse como un suplemento nutricional de pequeño volumen que se puede administrar directamente a un bebé a través de, por ejemplo, una sonda nasogástrica colocado en lactantes en la UCIN.

Así, la administración de la composición nutricional actualmente descrita puede comenzar el primer día posparto.

20 Además, la composición nutricional se puede administrar una o dos veces al día o con mayor frecuencia según lo indique un profesional médico. De hecho, la composición nutricional se puede administrar tres veces al día, cuatro veces al día o incluso con mayor frecuencia según las indicaciones de un profesional médico. La administración puede comenzar inmediatamente después del nacimiento y puede continuar mientras un sujeto tenga necesidades nutricionales. En algunas realizaciones, la composición nutricional se administra diariamente a bebés pretérmino hasta un tiempo igual a la gestación a término. En otras realizaciones, la composición nutricional se administra a sujetos durante un período de tiempo igual al tiempo que el paciente recibe nutrición parenteral total o parcial.

30 La composición nutricional de la presente descripción puede comprender un suplemento nutricional, un fortificante de leche humana, un fortificante de fórmula infantil o cualquier otro producto nutricional ingerible. Además, la composición nutricional descrita se puede proporcionar en cualquier forma conocida en la técnica, tal como un polvo, un gel, una suspensión, una pasta, un sólido, un líquido, un concentrado líquido, un sustituto de leche en polvo reconstituible o un producto preparado para usar. En algunas realizaciones, la composición nutricional es un suplemento nutricional líquido adecuado para administración enteral. En otras realizaciones, la composición nutricional es un fortificante líquido que se puede mezclar fácilmente con leche humana o fórmula infantil.

35 La composición nutricional comprende un componente lipídico que contiene una grasa o una combinación de grasas para proporcionar una mezcla deseada de ácidos grasos a un sujeto. Las fuentes de grasa o lípidos adecuadas para practicar la presente descripción pueden comprender cualquier fuente de lípidos conocida en la técnica, que incluye pero no se limita a fuentes animales, por ejemplo, grasa de leche, mantequilla, grasa de mantequilla, lípido de yema de huevo; fuentes marinas, tales como aceites de pescado, aceites marinos, aceites unicelulares; aceites vegetales y plantas, como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soja, palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol alto oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza (linaza), aceite de algodón, alto oleico aceite de cártamo, estearina de palma, lecitina de soja, aceite de almendra de palma, aceite de germen de trigo, aceite de triglicéridos de cadena media.

45 En algunas realizaciones, el componente lipídico de la composición nutricional comprende un único ácido graso, tal como un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) o una combinación de LCPUFA. Los LCPUFA generalmente tienen una longitud de cadena de carbono de al menos 18. Los LCPUFA adecuados para su inclusión en la composición nutricional incluyen, pero no se limitan a, ácidos poliinsaturados de cadena larga  $\omega$ -3 o  $\omega$ -6, tales como el ácido araquidónico (20:4n-6) y ácido docosahexaenoico (22:6n-3). El componente lipídico de la composición nutricional comprende tanto DHA como ARA. Las formas preferidas de DHA y ARA incorporadas en la composición nutricional son DHA y ARA libres no esterificados.

50 Todo o parte del componente lipídico puede comprender una emulsión lipídica. En ciertas realizaciones, el componente lipídico puede comprender entre 2,5 y 5 g por 100 ml de composición nutricional. En algunas realizaciones, la composición nutricional puede comprender entre 5 y 20% p/p del componente lipídico.

55 La presente descripción describe composiciones para su uso en la administración de emulsiones lipídicas de composición de aceite variable a bebés pretérmino para satisfacer sus necesidades esenciales de ácidos grasos y necesidades energéticas. La enfermedad general y los órganos inmaduros de los bebés prematuros, junto con una administración endógena reducida de ácidos grasos esenciales, requieren la administración de emulsiones lipídicas muy pronto después del nacimiento. En algunas realizaciones, la presente divulgación enseña una composición nutricional no farmacéutica que comprende DHA y ARA preformados, administrados en una emulsión lipídica. Por lo

tanto, la composición nutricional aborda las necesidades nutricionales insatisfechas y apoya el crecimiento y desarrollo óptimo de los bebés pretérmino.

5 El componente lipídico de la composición nutricional comprende al menos 2% de DHA. La fuente de DHA puede ser cualquier fuente conocida en la técnica, tales como, por ejemplo, aceite marino, aceite de pescado, aceite de células individuales, lípido de yema de huevo y lípido cerebral. El DHA puede estar en forma natural o refinada. Además, en una realización, la composición nutricional comprende una fuente de DHA que comprende DHASCO® y/o una mezcla de aceite fúngico.

10 Asimismo, en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para suministrar al menos 50 mg/kg/día de DHA. En otras realizaciones, la composición nutricional puede suministrar al menos 60 mg/kg/día de DHA al sujeto. En realizaciones adicionales, la composición nutricional está formulada para suministrar al menos 100 mg/kg/día de DHA. Por consiguiente, como muchos bebés pretérmino pesan entre 500 g y 2000 g, la composición nutricional se puede formular para administrar, por ejemplo, entre 12 mg y 200 mg de DHA por día. En algunas realizaciones, la composición nutricional comprenderá entre 12 y 200 mg de DHA por 100 ml.

15 El componente lipídico de la composición nutricional comprende al menos 0,64% de ARA. En algunas realizaciones, el componente lipídico comprende al menos 1% de ARA. En realizaciones adicionales, el componente lipídico comprende al menos 1,5% de ARA. Aún en otras realizaciones, el componente lipídico de la composición nutricional comprende al menos 2% de ARA. La fuente de ARA puede ser cualquier fuente de ARA conocida en la técnica. En algunas realizaciones, la composición 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 el 30% de una mezcla de aceite fúngico.

20 La composición nutricional se puede formular para administrar al menos 40 mg/kg/día de ARA. En otras realizaciones, la composición nutricional puede suministrar al menos 50 mg/kg/día de ARA al sujeto. Y en algunas realizaciones, la composición nutricional se puede formular para administrar al menos 60 mg/kg/día de ARA al sujeto. Por consiguiente, como muchos bebés pretérmino pesan entre 500 g y 2000 g, la composición nutricional se puede formular para administrar, por ejemplo, entre 12 mg y 120 mg de ARA por día.

En algunas realizaciones, la relación DHA:ARA está entre 1:6 y 6:1. En otras realizaciones, la relación DHA:ARA está entre 1:2 y 2:1. En otras realizaciones adicionales, la relación DHA:ARA es 1:1. En otras realizaciones más, la relación DHA:ARA puede ser de 3:1 a 1:9.

30 En algunas realizaciones, la composición nutricional comprende además un componente proteico. El componente de proteína puede comprender, pero no se limita a, proteína de leche en polvo, concentrados de proteína de leche, aislados de proteína de leche, sólidos de leche sin grasa, leche sin grasa, leche en polvo sin grasa, proteína de suero, aislados de proteína de suero, concentrados de proteína de suero, suero dulce, ácido suero de leche, caseína, caseína ácida, caseinato (por ejemplo, caseinato de sodio, caseinato de calcio y sodio, caseinato de calcio) y cualquier combinación de los mismos.

35 En una realización, las proteínas se proporcionan como proteínas intactas. En otras realizaciones, las proteínas se proporcionan como una combinación de proteínas intactas y proteínas parcialmente hidrolizadas, con un grado de hidrólisis de entre 4% y 10%. En ciertas otras realizaciones, las proteínas se hidrolizan más completamente. En otra realización más, la fuente de proteína se puede complementar con péptidos que contienen glutamina.

40 En algunas realizaciones, la composición nutricional comprende un componente de carbohidrato. Los carbohidratos utilizados en la composición nutricional pueden ser carbohidratos digeribles, como dextrosa, fructosa, sacarosa, maltosa, maltodextrina, sólidos de jarabe de maíz o mezclas de los mismos, dependiendo del uso. Las proteínas y/o carbohidratos hidrolizados o parcialmente hidrolizados pueden ser deseables debido a su fácil digestibilidad. Además, la composición nutricional también puede contener una fuente de nitrógeno adicional además de los aminoácidos y proteínas identificados.

45 La composición nutricional puede incluir un componente vitamínico y mineral. El componente vitamínico y minerales puede incluir opcionalmente, pero no se limita a, uno o más de los siguientes minerales o derivados de los mismos: boro, calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, cloruro, cromo, cloruro de cromo, picolonato de cromo, cobre, sulfato de cobre, gluconato de cobre, sulfato cúprico, fluoruro, hierro, carbonil hierro, hierro férrico, fumarato ferroso, ortofosfato férrico, trituración de hierro, polisacárido de hierro, yoduro, yodo, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, fosfato de potasio, yoduro de potasio, cloruro de potasio, acetato de potasio, selenio, azufre, sodio, docusato de sodio, cloruro de sodio, selenato de sodio, molibdato de sodio, zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc y sus mezclas. Los derivados ejemplares no limitantes de compuestos minerales incluyen sales, sales alcalinas, ésteres y quelatos de cualquier compuesto mineral.

55 Los minerales se pueden añadir al producto nutricional en forma de sales como fosfato de calcio, fosfato de glicerol de calcio, citrato de sodio, cloruro de potasio, fosfato de potasio, fosfato de magnesio, sulfato ferroso, sulfato de zinc,

sulfato cúprico, sulfato de manganeso y selenito de sodio. Se pueden añadir vitaminas y minerales adicionales como se conoce en la técnica.

El componente vitamínico de la composición nutricional puede incluir opcionalmente, pero no se limitan a, una o más de las siguientes vitaminas o derivaciones de las mismas: vitamina B<sub>1</sub> (tiamina, pirofosfato de tiamina, TPP, trifosfato de tiamina, TTP, clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina), vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina, mononucleótido de flavina, FMN, dinucleótido de adenina de flavina, FAD, lactoflavina, ovoflavina), vitamina B<sub>3</sub> (niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, nicotinamida adenina dinucleótido, NAD, mononucleótido de ácido nicotínico, NicMN, ácido piridina-3-carboxílico), vitamina B<sub>3</sub>-precursor de triptófano, vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina, piridoxal, piridoxamina, clorhidrato de piridoxina), ácido pantoténico (pantotenato, pantenol), ácido fólico (ácido fólico, folacina, ácido pteroilglutámico), vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina, metilcobalamina, desoxiadenosilcobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina), biotina, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ésteres de retinilo con otros ácidos grasos de cadena larga, ácido retinal, retino, retino, retino, retino, retino, retino, retino ésteres), vitamina D (calciferol, colecalciferol, vitamina D<sub>3</sub>, 1,25, -dihidroxitiamina D), vitamina E (α-tocoferol, acetato de α-tocoferol, succinato de α-tocoferol, nicotinato de α-tocoferol, γ-tocoferol), vitamina K (vitamina K<sub>1</sub>, filoquinona, naftoquinona, vitamina K<sub>2</sub>, menaquinona-7, vitamina K<sub>3</sub>, menaquinona-4, menadiona, menaquinona-8, menaquinona-8H, menaquinona-9, menaquinona-9H, menaquinona-10, menaquinona-11, menaquinona-12, menaquinona-13), colina, inositol, β-caroteno y cualquier combinación del mismo.

En ciertas realizaciones, la composición nutricional de la presente descripción puede comprender al menos un prebiótico. En esta realización, se puede añadir cualquier prebiótico conocido en la técnica. En una realización particular, el prebiótico se puede seleccionar del grupo que consiste en fructo-oligosacárido, gluco-oligosacárido, galacto-oligosacárido, polidextrosa, isomalto-oligosacárido, xilo-oligosacárido y lactulosa.

En ciertas realizaciones de la descripción, la composición nutricional puede contener uno o más probióticos. Cualquier probiótico conocido en la técnica puede ser aceptable en esta realización siempre que logre el resultado deseado. En una realización particular, el probiótico se puede seleccionar de cualquier *Lactobacillus* especies, *Lactobacillus rhamnosus* GG (número de acceso de la Colección Americana de Cultivos Tipo ATCC 53103), *Bifidobacteria* especies, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (DSM No. 10140) o combinaciones de los mismos.

En una realización, los probióticos pueden ser viables o no viables. Como se usa en este documento, el término "viable" se refiere a microorganismos vivos. El término "no viable" o "probiótico no viable" significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y/o sus metabolitos. Tales probióticos no viables pueden haber sido eliminados por calor o inactivados de otra manera, pero conservan la capacidad de influir favorablemente en la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente divulgación pueden ser de origen natural, sintéticos o desarrollados a través de la manipulación genética de organismos, ya sea que se conozca o se desarrolle dicha nueva fuente.

Muchas fórmulas conocidas en la técnica son propensas a la inestabilidad física debido a la sinéresis y a la formación de sedimentos no dispersables. La inestabilidad es causada por los altos niveles de proteínas, grasas y minerales que contienen las fórmulas nutricionales conocidas para proporcionar una nutrición adecuada en un volumen razonable. En particular, la acidificación de las fórmulas enterales tradicionales también puede conducir a la precipitación de proteínas y la separación de fases. Los nutrientes precipitados generalmente no se pueden volver a mezclar en solución, y no proporcionan los beneficios nutricionales necesarios para promover la salud de un sujeto.

Sin embargo, la composición nutricional de la presente descripción comprende una emulsión estable que comprende además un emulsionante. El emulsionante puede comprender microencapsulantes, tensioactivos, estabilizantes de emulsión o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el emulsionante puede comprender, por ejemplo, lecitina, monoglicéridos o diglicéridos. En algunas realizaciones, el componente lipídico de la composición nutricional proporciona ácido (s) graso (s) en forma de una emulsión estable. En otras realizaciones, la composición nutricional puede comprender un estabilizante, tal como carragenano, en lugar de o además de un emulsionante.

En algunas realizaciones, la etapa de emulsificación se puede lograr mediante agitación mecánica, vibración ultrasónica, calentamiento o una combinación de los mismos. La emulsificación se puede lograr usando cualquier método de emulsión conocido en la técnica. En una realización, la emulsificación puede comprender homogeneización. En algunas realizaciones, se pueden aplicar múltiples pasos de homogeneización para producir el componente lipídico emulsionado de la composición nutricional.

En algunas realizaciones de la emulsión estable, las proteínas pueden actuar como tensioactivos. Los tensioactivos proteicos tienen la capacidad de propagarse en una interfaz lípido-agua para reducir la fusión de las gotas. De hecho, un tensioactivo proteico puede reducir la tensión interfacial entre dos líquidos, lo que da como resultado la miscibilidad de los dos líquidos. La composición nutricional puede comprender cualquier emulsionante que sea soluble en agua. La composición nutricional puede comprender más de un emulsionante y/o estabilizante en algunas realizaciones.

En una realización, la composición comprende una emulsión de al menos un LCPUFA que se estabiliza mediante un sustrato de proteína que comprende  $\alpha$ -lactalbúmina. El LCPUFA emulsionado puede comprender DHA. La  $\alpha$ -lactoalbúmina actúa como un agente estabilizante, específicamente como un tensioactivo. Se pueden utilizar tensioactivos adicionales, estabilizantes de emulsión y microencapsulantes en el componente lipídico, pero no son necesarios para producir la emulsión estable de la composición nutricional de la presente descripción. En algunas realizaciones, la emulsión lipídica de la composición nutricional contiene gotas de aceite/lípidos que varían de 0,070  $\mu\text{m}$  a 1  $\mu\text{m}$  de diámetro.

Además, algunas realizaciones de la composición nutricional, tales como las que están optimizadas para bebés pretérmino o bebés críticamente enfermos, pueden imitar ciertas características de la leche materna humana. De hecho, la fórmula nutricional puede comprender  $\alpha$ -lactalbúmina, que es la proteína de suero dominante en la leche materna humana. Añadir  $\alpha$ -lactalbúmina a una composición para bebés pretérmino puede proporcionar varios beneficios fisiológicos y nutricionales. Sin embargo, para cumplir con los requisitos específicos de DHA de los bebés pretérmino, la composición nutricional comprende un mayor contenido de DHA que la leche humana. El nivel mejorado de DHA de la composición nutricional compensa cualquier déficit de DHA en un bebé pretérmino y/o previene la aparición de un déficit de DHA.

Se pueden incorporar otros nutrientes e ingredientes, tales como aminoácidos, vitaminas y minerales en la fase líquida, o elemento acuoso, de la emulsión. Puede ser ventajoso agregar otros ingredientes directamente mezclándolos con la emulsión después de la homogeneización. De hecho, la emulsión estabilizada permite la incorporación de otros nutrientes en el elemento acuoso sin desorción, interrupción o coalescencia de las gotas de lípidos.

Además, en algunas realizaciones, la composición nutricional que comprende la emulsión es nutricionalmente completa y contiene tipos y cantidades adecuados de lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales para ser la única fuente de nutrición del sujeto. De hecho, la composición nutricional puede incluir opcionalmente cualquier cantidad de proteínas, péptidos, aminoácidos, ácidos grasos, probióticos y/o sus subproductos metabólicos, prebióticos, carbohidratos y cualquier otro nutriente u otro compuesto que pueda proporcionar muchos beneficios nutricionales y fisiológicos para un sujeto. Además, la composición nutricional de la presente descripción puede comprender sabores, potenciadores del sabor, edulcorantes, pigmentos, vitaminas, minerales, ingredientes terapéuticos, ingredientes alimentarios funcionales, ingredientes alimentarios, ingredientes de procesamiento o combinaciones de los mismos.

La composición nutricional se utiliza para proporcionar apoyo nutricional a un bebé pretérmino que recibe nutrición parenteral parcial o total. La duración de la administración de la composición nutricional puede variar, pero la composición nutricional debe administrarse mientras el bebé no puede alimentarse por completo y/o recibe nutrición parenteral total o parcial.

La composición nutricional de la presente divulgación puede empaquetarse comercialmente de modo que pueda interactuar directamente con aparatos de nutrición enteral que incluyen, pero no se limitan a, tubo nasogástrico, gastronomía endoscópica percutánea, yeyunostomía endoscópica percutánea, tubo transpilórico y similares. Sin embargo, el empaquetamiento debe ser incompatible con las líneas de alimentación intravenosa para minimizar el riesgo de administración intravenosa. Tal diseño es conveniente para garantizar la entrega completa del contenido del paquete, para minimizar el riesgo de contaminación y para aumentar el cumplimiento. Además, la composición nutricional se empaqueta en un único empaquetamiento de administración de dosis unitarias de 1,5 ml de volumen total. Se prefiere un sistema de envasado de dosis unitarias para minimizar los errores de dosificación y reducir los riesgos de contaminación.

La composición nutricional puede ser expulsada directamente al tracto intestinal de un sujeto. En algunas realizaciones, la composición nutricional se expulsa directamente al intestino. En algunas realizaciones, la composición se puede formular para ser consumida o administrada enteralmente bajo la supervisión de un médico y puede estar destinada al tratamiento dietético específico de una enfermedad o afección para la cual se establecen por evaluación médica requisitos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos.

La composición nutricional de la presente divulgación no se limita a composiciones que comprenden nutrientes específicamente enumerados aquí. Cualquier nutriente puede ser entregado como parte de la composición con el fin de satisfacer las necesidades nutricionales y/o para optimizar el estado nutricional de un sujeto.

En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede administrar a un bebé desde el nacimiento hasta un momento que coincida con la gestación a término. En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede administrar a un bebé hasta al menos tres meses de edad corregida. En otra realización, la composición nutricional se puede administrar a un sujeto siempre que sea necesario para corregir deficiencias nutricionales. En otra realización más, la composición nutricional se puede administrar a un bebé desde el nacimiento hasta al menos un año de edad corregida.

La composición nutricional de la presente descripción se puede estandarizar a un contenido calórico específico, se puede proporcionar como un producto listo para usar, o se puede proporcionar en una forma concentrada.

5 En algunas realizaciones, la composición nutricional es un fortificante de leche humana y/o un fortificante de fórmula infantil. La composición nutricional comprende DHA y ARA en forma de una emulsión estabilizada que se puede mezclar fácilmente con leche humana o fórmula infantil. A medida que un bebé pasa del soporte nutricional parenteral a una combinación de alimentación oral (fórmula infantil o leche humana) en combinación con un soporte nutricional parenteral parcial, la composición nutricional en forma de un fortificante se puede añadir a los alimentos orales en un esfuerzo por garantizar que niveles adecuados de DHA y ARA están disponibles para apoyar el crecimiento óptimo y el desarrollo neurológico en el sujeto.

10 Las composiciones nutricionales de la presente descripción proporcionan beneficios significativos sobre la técnica anterior al abordar y corregir las deficiencias nutricionales en los productos disponibles actualmente. Además, la composición nutricional de la presente descripción proporciona nutrientes valiosos a los bebés pretérmino que de otro modo no recibirían dichos nutrientes al depender de las fuentes existentes de NPT.

**Ejemplos**

15 En una realización, la composición nutricional de la presente descripción se puede formular para administrarse dos veces al día a un bebé que pesa 1 kg. El bebé puede recibir dos porciones de 1,5 ml de la composición nutricional. La composición nutricional se puede formular para administrar 25,5 mg de DHA por día y 17 mg de ARA por día al bebé. A continuación, se expone un ejemplo de la composición nutricional adecuada para usar en este ejemplo:

**Composición Nutricional 1**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
DATEM (diacetil tartárico (ácido) éster de monoglicérido)	0,165 gramos
Ácido cítrico	0,40 gramos
DHASCO	4,25 gramos
ARASCO	2,84 gramos
Agua	92,0 mL

20 Además, en otra realización, la composición nutricional se puede administrar al bebé cuatro veces al día en una cantidad de 1,5 ml por porción. La composición nutricional se puede formular para administrar 25,5 mg de DHA por día y 17 mg de ARA por día al bebé. A continuación, se expone un ejemplo de la composición nutricional adecuada para usar en este ejemplo:

**Composición nutricional 2**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad</b>
DATEM (diacetil tartárico (ácido) éster de monoglicérido)	0,083 gramos
Ácido cítrico	0,40 gramos
DHASCO	2,12 gramos
ARASCO	1,42 gramos
Agua	92,0 mL

**REIVINDICACIONES**

1. Composición nutricional para uso en proporcionar soporte nutricional a un sujeto nacido antes de las 37 semanas de edad gestacional que recibe nutrición parenteral, en la que dicha composición nutricional comprende un componente lipídico que comprende una emulsión estable de ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico y un emulsionante en el que el emulsionante comprende lecitina, mono- glicéridos o diglicéridos;  
5 en la que el componente lipídico  
  
comprende al menos 0,64% de ácido araquidónico y al menos 2,0% de ácido docosahexaenoico en peso de la composición total, en la que dicha composición nutricional se administra enteralmente al sujeto en una dosis de volumen entre 0,7 y 1,3 ml, además en la que la composición nutricional se empaqueta en un  
10 empaquetamiento de administración de dosis unitarias únicas de 1.5 ml de volumen total
2. Composición nutricional para uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional se administra al sujeto en una cantidad suficiente para administrar al menos 50 mg/kg/día de ácido docosahexaenoico.
3. Composición nutricional para uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional se administra al sujeto en una cantidad suficiente para administrar al menos 60 mg/kg/día de ácido docosahexaenoico.
- 15 4. Composición nutricional para uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional se administra al sujeto en una cantidad suficiente para suministrar al menos 40 mg/kg/día de ácido araquidónico.
5. Composición nutricional para uso según la reivindicación 1, en la que la composición nutricional comprende además un componente vitamínico y mineral.
- 20 6. Composición nutricional para uso según la reivindicación 5, en la que el componente vitamínico y minerales comprende además uno o más de los siguientes: boro, calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, cloruro, cromo, cloruro de cromo, picolonato de cromo, cobre, sulfato de cobre, gluconato de cobre, sulfato cúprico, fluoruro, hierro, carbonil hierro, hierro férrico, fumarato ferroso, ortofosfato férrico, trituración de hierro, polisacárido de hierro, yoduro, yodo, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio , óxido de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, fosfato de potasio, yoduro de potasio, cloruro de potasio, acetato de potasio, selenio, azufre, sodio, docusato de sodio, cloruro de sodio, selenato de sodio, molibdato de sodio, zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc y mezclas de los mismos.
- 25