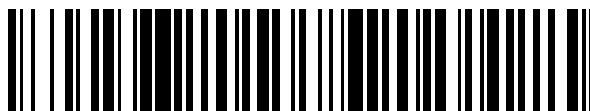


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 112**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23C 9/152 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 11809044 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2658404**

54 Título: **Productos nutricionales que incluyen un nuevo sistema lipídico que incluye monoglicéridos**

30 Prioridad:

29.12.2010 US 201061428168 P

29.12.2010 US 201061428173 P

29.12.2010 US 201061428176 P

29.12.2010 US 201061428177 P

29.12.2010 US 201061428185 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2016

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road, Dept. 377/AP6A-1
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es:

LAI, CHRON-SI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 558 112 T3

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

DESCRIPCIÓN

Productos nutricionales que incluyen un nuevo sistema lipídico que incluye monoglicéridos

5 Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a productos nutricionales que comprenden lípidos predigeridos y a los métodos para utilizar los productos nutricionales. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a productos para bebés, niños en edad de empezar a caminar, y pediátricos que comprenden monoglicéridos que contienen ácidos grasos y un componente de ácidos grasos que proporcionan beneficios nutricionales que incluyen la mejora de la digestión, tolerancia y absorción de nutrientes así como la reducción de la incidencia de la colitis necrotizante, cólico, y síndrome de intestino corto.

15 Antecedentes de la divulgación

Los líquidos y polvos nutricionales, incluyendo las fórmulas para bebés y pediátricas, que comprenden una selección dirigida de nutrientes se conocen bien y están ampliamente disponibles, algunos de las cuales pueden proporcionar una sola fuente de nutrición, mientras que otros pueden proporcionar una fuente suplementaria. Estos líquidos nutricionales incluyen polvos que se pueden reconstituir con agua u otros líquidos acuosos, así como líquidos nutricionales concentrados y listos para beber tales como leche o emulsiones basadas en proteínas. Estos líquidos nutricionales son especialmente útiles cuando se formulan con ingredientes nutricionales seleccionados.

Aunque la leche materna se reconoce generalmente como la mejor nutrición para los bebés recién nacidos, no todas las madres pueden amamantar satisfactoriamente. Los sustitutos de la leche materna (fórmulas para bebés) pueden proporcionar una nutrición completa, y se ha probado que satisfacen las necesidades nutricionales de crecimiento normal y desarrollo de los bebés. Desafortunadamente, un pequeño porcentaje de bebés alimentados con la fórmula para bebés puede experimentar problemas de intolerancia gastrointestinal (GI), incluyendo heces blandas, gases, enterocolitis necrotizante, cólico, y similares.

El problema de intolerancia GI puede ser, al menos en parte, debido a una digestión y absorción de nutrientes incompleta por el bebé. Para afrontar este problema de tolerancia, algunas fórmulas para bebés excluyen la lactosa como ingrediente, mientras que otros rempazan la proteína de leche intacta con proteína hidrolizada para disminuir la carga sobre el sistema de digestión del bebé.

De manera adicional, algunos bebés recién nacidos alimentados con la fórmula tienen una menor tasa de absorción de lípidos que los bebés alimentados con leche materna. Esta discrepancia en la tasa de absorción de lípidos disminuye según los bebés maduran. Presumiblemente, los bebés recién nacidos son deficientes en lipasa, y por lo tanto, no digieren ni absorben lípidos tan bien como los bebés alimentados con leche materna que reciben lipasa en la leche de la madre.

El sistema de digestión de un bebé prematuro está menos desarrollado que el de un bebé a término, y necesitan más nutrientes (calorías) que los bebés a término para mantener el crecimiento y desarrollo. Los triglicéridos de cadena media (aceites MCT) son fáciles de digerir y absorber, y se han incluido en fórmulas para bebés prematuros para mejorar la fórmula en absorción de lípidos, proteína y calcio. Los ácidos grasos de cadena media incluidos en los triglicéridos de cadena media, sin embargo, no se utilizan en la re-síntesis de triglicéridos para formar quilomicrones después de que el aceite MCT sea digerido y absorbido. Como se cree que muchos nutrientes liposolubles, tales como los carotenoides y las vitaminas A, D, E, y K, se encajan en los quilomicrones antes de entrar en la circulación sistémica, el beneficio que proporciona el aceite MCT sobre la absorción de nutrientes liposolubles, que es también importante para el crecimiento y desarrollo, puede estar muy limitado.

Aunque se han hecho intentos en el pasado dirigidos a los problemas GI y otros que se han expuesto anteriormente, sería deseable proporcionar fórmulas para bebés y pediátricas que puedan proporcionar beneficios nutricionales similares a la leche materna, y también que proporcionen una buena tolerancia, digestión y absorción de los nutrientes hidrófobos insolubles en agua, así como una reducción de la incidencia de las afecciones tales como enteritis necrotizante, cólico, y síndrome de intestino corto. Adicionalmente, sería beneficioso si estas fórmulas pudieran estar libres de estabilizantes, y específicamente libres de carragenanos. Las fórmulas entéricas para disminuir la incidencia de enterocolitis necrotizante se desvelan, por ejemplo, en el documento US 6 306 908. Productos nutricionales que comprenden monoglicéridos como parte del sistema lipídico se desvelan, por ejemplo, en el documento DE 28 44 861. Murota et al, J. Nutr. 2005; 135: 1626-1630 (documento XP 002671787) menciona que los isómeros sn-1 de los monoacilglicéridos son captados por los enterocitos.

Sumario de la divulgación

La presente divulgación se refiere a productos nutricionales, y específicamente a fórmulas para bebés, que incluyen lípidos predigeridos que incluyen monoglicéridos que contienen ácidos grasos y/o un componente de ácidos grasos. Estas composiciones nutricionales se pueden utilizar ventajosamente para proporcionar una mejora en la tolerancia,

digestión y absorción de nutrientes, incluyendo los nutrientes liposolubles/insolubles en agua, y para reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante, cólico, y síndrome de intestino corto.

Una realización es un producto nutricional que se selecciona de entre una emulsión líquida o un polvo reconstituible en una emulsión líquida, que comprende proteínas, carbohidratos, y un sistema lipídico, incluyendo el sistema lipídico al menos un 10% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos. Al menos un 70% de los ácidos grasos de los monoglicéridos están en la posición Sn-1.

Otra realización es una fórmula para bebés que se selecciona de entre una emulsión líquida o un polvo reconstituible en una emulsión líquida, que comprende proteínas, carbohidratos, y un sistema lipídico, incluyendo el sistema lipídico al menos un 10% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos. Al menos un 70% de los ácidos grasos de los monoglicéridos están en la posición Sn-1.

Se ha descubierto que los productos nutricionales tales como las fórmulas para bebés, niños en edad de comenzar a caminar, y pediátricas que incluyen lípidos predigeridos, tales como los monoglicéridos y ácidos grasos que se describen en el presente documento, pueden reducir la carga total de lípidos en un sistema digestivo de un bebé para mejorar la digestión y absorción de lípidos en bebés, incluyendo la absorción de nutrientes liposolubles/insolubles en agua. Específicamente, la absorción de lípidos predigeridos en la parte proximal del intestino delgado estimula la secreción de CCK, que promueve la maduración de las células alfa pancreáticas y la secreción de enzimas digestivas. También se estimula la secreción de GLP-1 y GLP-2, que promueven además la maduración del intestino.

Sorprendentemente, el uso de lípidos predigeridos y la posterior secreción de CCK y GLP-1 retrasa el tránsito GI y estimula la secreción de enzimas pancreáticas lo que permite la digestión y absorción completa de nutrientes. La reducción de la cantidad de nutrientes que entran en el colon del bebé da como resultado una reducción de la fermentación cólica, que es parte de la causa de los problemas de gases y heces blandas. Además, se ha descubierto que el uso de lípidos predigeridos puede reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante, cólico, y/o síndrome de intestino corto.

Breve descripción de los dibujos

Las FIG. 1A y 1B muestran un dibujo de una emulsión de control y una emulsión experimental que se prepara como en el Ejemplo 19.

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

Descripción detallada de la divulgación

Los productos nutricionales que se describen en el presente documento comprenden lípidos predigeridos como un sistema lipídico que comprende al menos un 10% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos, donde al menos el 70% de los ácidos grasos de los monoglicéridos están en la posición Sn-1. Los productos nutricionales se seleccionan de entre emulsiones líquidas o polvos reconstituibles en emulsiones líquidas, y que además comprenden proteínas y carbohidratos. Reduciendo la carga del sistema digestivo del bebé, el niño en edad de comenzar a caminar o el niño, se obtienen varios beneficios, a la vez que se proporciona un producto estable, biodisponible. Estas y otras características de los productos nutricionales, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen en detalle de aquí en adelante.

Las expresiones “envasado esterilizado en autoclave” y “esterilización en autoclave” se utilizan en el presente documento de manera intercambiable, y a menos de que se especifique otra cosa, se refieren a la práctica común de llenar un envase, más típicamente una lata metálica u otro envase similar, con un líquido nutricional y luego someter el envase lleno de líquido a la etapa necesaria de esterilización por calor, para formar un producto líquido nutricional, envasado esterilizado en autoclave, estéril.

La expresión “envasado aséptico” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a la fabricación de un producto envasado sin dependencia de la etapa de envasado esterilizado en autoclave descrito anteriormente, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado antes del llenado, y luego se combinan bajo condiciones de proceso asépticas o estériles para formar un producto líquido esterilizado, envasado asépticamente.

Los términos “grasa” y “aceite” como se utilizan en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se utilizan de manera intercambiable para referirse a materiales lipídicos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos siempre que tales materiales sintéticos sean adecuados para la administración oral en seres humanos.

La expresión “estable en almacén” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a un producto nutricional que permanece comercialmente estable tras ser envasado y luego almacenado a 18-24 °C durante al menos 3 meses, incluyendo desde aproximadamente 6 meses a

aproximadamente 24 meses, y también incluyendo desde aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

5 Las expresiones “formulación nutricional” o “producto nutricional” o “composición nutricional” como se utilizan en el presente documento, se utilizan de manera intercambiable y, a menos de que se especifique otra cosa, se refieren a fortificantes de leche humana líquidos o sólidos (incluyendo semi-líquidos y semi-sólidos), fórmulas para bebés prematuros líquidas y sólidas, fórmulas para bebés líquidas y sólidas, fórmulas de continuación líquidas y sólidas, fórmulas pediátricas líquidas y sólidas, y fórmulas para niños en edad de comenzar a caminar líquidas y sólidas. Los sólidos pueden ser polvos que se pueden reconstituir para formar un líquido nutricional, todos los cuales
10 comprenden uno o más lípidos, proteínas y carbohidratos y son adecuados para el consumo vía oral por un ser humano.

La expresión “líquido nutricional” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales en forma de líquido listo para beber, forma concentrada, y líquidos nutricionales obtenidos por reconstitución de los polvos nutricionales que se han descrito en el presente documento antes de su uso.

La expresión “polvo nutricional” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales en una forma que puede fluir y se puede servir con una cuchara, que se pueden reconstituir con agua u otro líquido acuoso antes del consumo e incluyen tanto polvos secados por pulverización como mezclados en seco/combinados en seco.

El término “bebé” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a una persona de 12 meses o más joven. La expresión “bebé prematuro” como se utiliza en el presente documento, se refiere a un bebé que nació antes de las 36 semanas de gestación.

La expresión “niño en edad de comenzar a caminar” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a una persona mayor de un año de edad a tres años de edad.

30 El término “niño” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a una persona mayor de tres años de edad a doce años de edad.

La expresión “lípidos predigeridos” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a monoglicéridos que contienen ácidos grasos y/o un componente de ácidos grasos.

35 La expresión “fórmula para bebés” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales líquidos o sólidos adecuados para el consumo por un bebé como fuente principal de nutrición.

40 La expresión “fórmula para bebés prematuros” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales líquidos o sólidos adecuados para su consumo por un bebé prematuro como fuente principal de nutrición.

45 La expresión “fortificador de leche humana” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales líquidos o sólidos adecuados para mezclarlos con leche materna o fórmulas para bebés prematuros o fórmulas para bebés para su consumo por un bebé prematuro o a término.

50 La expresión “monoglicérido que contiene ácidos grasos” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a un glicérido que consiste en una cadena de ácido graso unido covalentemente a una molécula de glicerol por medio de un enlace éster en una de las posiciones Sn-1 (α), Sn-2 (β) o Sn-3 (α') de la molécula de glicerol.

55 La expresión “componente de ácidos grasos” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a ácidos grasos libres o sales de ácidos grasos tales como sales de calcio o magnesio de ácidos grasos derivados de una fuente que tiene menos del 20% (por peso) de ácido mirístico, palmítico, y esteárico en total.

60 La expresión “nutriente liposoluble” como se utiliza en el presente documento, a menos de que se especifique otra cosa, se refiere a nutrientes insolubles en agua tales como vitaminas solubles en aceites (liposolubles) (por ejemplo, vitaminas A, D, E, y K), carotenoides (por ejemplo, luteína, beta-caroteno, licopenos, etc.), glucolípidos (gangliósidos), esteroides, y fitoquímicos.

65 Las distintas realizaciones de los productos nutricionales de al presente divulgación también pueden estar sustancialmente libres de cualquier ingrediente o característica opcional o seleccionada, siempre que el producto nutricional que permanece contenga aún todos los ingredientes o características necesarias que se describen en el

presente documento. En este contexto, a menos de que se especifique otra cosa, la expresión “sustancialmente libre” significa que el producto nutricional seleccionado contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos de un 1%, incluyendo menos de un 0,5%, incluyendo menos de un 0,1%, y también incluyendo un cero por ciento, por peso de tal ingrediente opcional o seleccionado.

5

Forma del producto

Los productos nutricionales que contienen lípidos predigeridos y los métodos asociados de la presente invención se pueden formular en forma de emulsiones líquidas o polvos reconstituibles en emulsiones líquidas, siempre que tales formas permitan un suministro oral seguro y eficaz al individuo de los ingredientes como también se define en el presente documento.

10

Los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen lípidos predigeridos como se describe en el presente documento. Los productos incluyen monoglicéridos que contienen ácidos grasos o un componente de ácidos grasos en combinación con otras fuentes de lípidos como se señala posteriormente.

15

Los productos pueden incluir cualquier forma de producto que comprende los ingredientes descritos en el presente documento y que sean seguros y eficaces por administración oral. Los productos nutricionales se pueden formular para incluir solamente los ingredientes descritos en el presente documento, o se pueden modificar con ingredientes opcionales para formar varias formas de producto diferentes.

20

Los productos nutricionales de la presente divulgación se formulan preferentemente como formas de productos dietéticos, que se definen en el presente documento como las realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente invención en forma de producto que contiene entonces al menos un lípido, proteína y carbohidrato, y preferentemente también contiene vitaminas, minerales, o combinaciones de los mismos. En muchas realizaciones, el producto comprenderá lípidos predigeridos en combinación con proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales para producir un producto nutricional.

25

Los productos nutricionales se pueden formular con suficientes clases y cantidades de nutrientes para proporcionar una única, primaria, o suplementaria fuente de nutrición, o para proporcionar un producto nutricional especializado para su uso en individuos afectados de enfermedades o afecciones específicas o con un beneficio nutricional dirigido.

30

Ejemplos específicos no limitantes de las formas de producto adecuados para su uso con el lípido predigerido que se desvela en el presente documento incluyen, por ejemplo, fortificadores de leche humana en polvo o líquidos, fórmulas para bebés prematuros líquidos o en polvo, fórmulas para bebés líquidos o en polvo, fórmulas elementales o semi-elementales líquidas o en polvo, fórmulas pediátricas líquidas o en polvo, y fórmulas para niños en edad de comenzar a caminar líquidas o en polvo.

35

Líquidos nutricionales

40

Los líquidos nutricionales incluyen tanto los líquidos concentrados como los listos para tomar. Estos líquidos nutricionales se formulan como emulsiones.

Las emulsiones nutricionales adecuadas para su uso son emulsiones acuosas que comprenden proteínas, lípidos y carbohidratos. Estas emulsiones son en general líquidos bebibles o fluidos a desde aproximadamente 1 °C a aproximadamente 25 °C y son típicamente emulsiones acuosas en forma de aceite en agua, agua en aceite o complejas, aunque tales emulsiones son más típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase oleosa discontinua.

45

50

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

55

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica a medida de las necesidades nutricionales del usuario final, aunque, en muchos casos las emulsiones comprenden en general al menos 18 kcal/fl oz (660 kcal/litro), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/litro), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/litro). En general las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz (740-810 kcal/litro) se utilizan más comúnmente en los bebés prematuros o con bajo peso al nacer, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se utilizan más a menudo en bebés a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una

60

65

densidad calórica de desde aproximadamente 100 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo desde aproximadamente 150 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro.

- 5 La emulsión nutricional puede tener un pH que varía desde aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero están más ventajosamente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluyendo desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,3, incluyendo desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2.

- 10 Aunque el tamaño de cada toma de la emulsión nutricional puede variar dependiendo de un número de variables, un tamaño de toma típica está generalmente al menos en aproximadamente 2 ml, o incluso al menos aproximadamente 5 ml, o incluso al menos aproximadamente 10 ml, o incluso al menos aproximadamente 25 ml, incluyendo intervalos desde aproximadamente 2 ml a aproximadamente 300 ml, incluyendo desde aproximadamente 4 ml a aproximadamente 250 ml, e incluyen desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 240 ml.

- 15 Como se ha señalado anteriormente, los productos nutricionales también pueden estar en forma de un semi-líquido, que incluye las formas que son intermedias en sus propiedades, tales como las propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Los semi-líquidos ejemplares incluyen los batidos espesos y los geles líquidos.

Sólidos nutricionales

- 20 Los sólidos nutricionales pueden estar en cualquier forma sólida pero típicamente están en forma de composiciones particuladas fluidas o sustancialmente fluidas, o al menos composiciones particuladas. Las formas nutricionales de producto sólidas incluyen las composiciones en polvo secadas por pulverización, aglomeradas o mezcladas en seco. Las composiciones se pueden servir y medir con una cuchara u otro dispositivo similar, donde las composiciones pueden reconstituirse fácilmente por el pretendido usuario con un líquido acuoso adecuado, típicamente agua, para formar un producto nutricional en forma de emulsión líquida para su uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" generalmente significa en aproximadamente 48 horas, más típicamente en aproximadamente 24 horas, preferentemente justo tras la reconstitución.

- 30 Los polvos nutricionales se pueden reconstituir con agua antes de su uso con una densidad calórica a medida de las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos los polvos se reconstituyen con agua para formar composiciones que comprenden al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/litro), más típicamente desde aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/litro) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/litro). En general, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz (740-810 kcal/litro) se utilizan más comúnmente en los bebés prematuros o con bajo peso al nacer, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/litro) se utilizan más a menudo en bebés a término. En algunas realizaciones, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de desde aproximadamente 50 kcal/litro a aproximadamente 660 kcal/litro, incluyendo desde aproximadamente 100 kcal/litro a aproximadamente 500 kcal/litro.

- 40 Como se ha señalado anteriormente, los productos nutricionales también pueden estar en forma de un semi-sólido, que incluye las formas que son intermedias en sus propiedades, tales como rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semi-sólidos incluyen los pudines, gelatinas, y masas.

Sistema de lípido predigerido

A. Monoglicéridos que contienen ácidos grasos

- 50 Los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen los monoglicéridos que contienen ácidos grasos, también conocidos como monoacilglicerol. Los monoglicéridos son metabolitos normales del cuerpo que se forman durante la rotura de triglicéridos y diglicéridos. Como se señala, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos pueden incluirse en los productos nutricionales en combinación con un componente de ácidos grasos, tal como los ácidos grasos y/o sales de ácidos grasos que se han descrito anteriormente, o se pueden incluir en los productos nutricionales en ausencia del componente de ácidos grasos.

- 55 Los monoglicéridos que contienen ácidos grasos para su uso en los productos nutricionales pueden incluir ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de desde 4 a 22 átomos de carbono, incluyendo los ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de desde 14 a 20 átomos de carbono, e incluyen el ácido palmítico (16 átomos de carbono). De acuerdo con la invención al menos el 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos están en la posición Sn-1 (también denominada posición alfa), incluyendo el palmitato de monoglicerol que tiene al menos un 70% de los restos de ácido palmítico en la posición Sn-1, incluyendo al menos aproximadamente un 80% en la posición Sn-1, e incluyendo desde aproximadamente un 85% a aproximadamente el 100% en la posición Sn-1. Además, en algunas realizaciones, los monoglicéridos incluidos en los productos nutricionales que se describen en el presente documento pueden incluir cantidades traza de diglicéridos, glicerol libre, y/o ácidos grasos libres. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidades traza" significa cantidades que no exceden del 10% pp, pero más comúnmente menos de 7,5% pp.

65

En una realización específica, los monoglicéridos (y opcionalmente el componente de ácidos grasos como se trata posteriormente) en el producto nutricional se proporcionan parcial o totalmente en el producto por medio del uso de manteca hidrolizada o sebo hidrolizado. Se pueden añadir manteca, sebo, y otros productos basados en animales, al producto nutricional e hidrolizarse en monoglicéridos y ácidos grasos por la lipasa pancreática. De manera

5 alternativa, la manteca o sebo se puede hidrolizar antes de la incorporación en el producto nutricional para producir monoglicéridos y ácidos grasos, que se pueden introducir en el producto nutricional. La manteca, sebo, o manteca o sebo hidrolizados, pueden proporcionar una parte de todos los monoglicéridos y/o ácidos grasos del producto nutricional.

10 En otra realización, los monoglicéridos del producto nutricional se derivan parcial o totalmente de aceites tales como aceites vegetales, aceites marinos, aceites de pescado, aceites de algas, aceites de hongos, resina de árboles, y combinaciones de los mismos. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, aceite canola, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de soja, y combinaciones de los mismos.

15 Los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes en los productos nutricionales en cantidades de al menos aproximadamente el 10% por peso de componente lipídico incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente el 15% por peso de componente lipídico incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 20% por peso del componente lipídico incluidos en el producto nutricional, incluyendo desde un 12% a un 45%, incluyendo de un 15% a un 25%, e incluyendo aproximadamente un 10%, incluyendo

20 aproximadamente un 15%, incluyendo aproximadamente un 20%, incluyendo aproximadamente un 25%, incluyendo aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 35%, o incluso aproximadamente un 40%, o incluso aproximadamente un 50%, o incluso aproximadamente un 60%, o incluso aproximadamente un 70%, o incluso aproximadamente un 80%, o incluso aproximadamente un 90%, o incluso aproximadamente el 100% por peso el componente lipídico incluido en el producto nutricional.

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

30 nutricional.

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

35 componente lipídico), o aproximadamente 0,367 gramos de monoglicéridos que contienen ácidos grasos por 100 gramos de líquido nutricional listo para tomar.

En otra realización específica cuando el producto nutricional es un líquido nutricional concentrado que incluye un componente lipídico de aproximadamente un 7,34% (por peso de líquido nutricional concentrado), los monoglicéridos que contienen ácidos grasos están presentes a un nivel de aproximadamente el 10% (por peso de

40 componente lipídico), o aproximadamente 0,734 gramos de monoglicéridos que contienen ácidos grasos por 100 gramos de líquido nutricional concentrado.

Además de proporcionar los numerosos beneficios subrayados anteriormente, se ha descubierto que los monoglicéridos que contienen ácidos grasos también tienen actividad antivírica y/o antibacteriana de los productos

45 nutricionales. Específicamente, se ha descubierto que la presencia de monoglicéridos que contienen ácidos grasos en los productos nutricionales eliminan agentes patógenos y/o ralentizan su replicación.

Macronutrientes

50 Aunque las concentraciones o cantidades totales de lípidos, proteínas y carbohidratos pueden variar dependiendo del tipo de producto (es decir, fortificador de leche humana, fórmula para bebés, etc.), forma del producto (es decir, sólido nutricional, polvo, líquido listo para tomar, o líquido concentrado) y necesidades dietéticas del pretendido usuario al que se dirige, tales concentraciones o cantidades se encuentran típicamente en uno de los siguientes

55 intervalos que sirven como ejemplo, incluyendo cualquier otro ingrediente de lípidos, proteínas y/o carbohidratos como se describe en el presente documento.

Para los productos de fórmula para bebés a término y prematuros líquidos, las concentraciones en carbohidratos varían más típicamente desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde

60 aproximadamente un 7% a aproximadamente un 30%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 25%, por peso de fórmula para bebés a término o prematuros; las concentraciones lipídicas (incluyendo tanto los lípidos predigeridos como cualquier otra fuente de lípidos) varían más típicamente desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, incluyendo desde aproximadamente un 2% a

65 aproximadamente un 15%, y también incluyendo desde aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10%, por peso de la fórmula para bebés a término o prematuros; y las concentraciones proteicas varían más típicamente desde aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 30%, incluyendo desde aproximadamente un 1% a

aproximadamente un 15%, y también incluyendo desde aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10%, por peso de la fórmula para bebés a término o prematuros.

Para los productos fortificadores de leche humana líquidos, las concentraciones de carbohidratos varían desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 75%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50%, incluyendo desde aproximadamente un 20% a aproximadamente un 40%, por peso del fortificador de la leche humana; las concentraciones lipídicas (incluyendo tanto los lípidos predigeridos como cualquier otra fuente de lípidos) varían más típicamente desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 15% a aproximadamente un 37%, y también incluyendo desde aproximadamente un 18% a aproximadamente un 30%, por peso del fortificador de leche humana; y las concentraciones proteicas varían más típicamente desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, y también incluyendo desde aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, por peso del fortificador de leche humana.

El nivel o cantidad de carbohidratos, lípidos y/o proteínas en los productos nutricionales líquidos también se pueden caracterizar además de o como alternativa como el porcentaje de proteínas totales en los productos nutricionales como se expone en la siguiente Tabla. Estos macronutrientes para los productos nutricionales líquidos de la presente divulgación se formulan más típicamente con cualquiera de los intervalos calóricos (realizaciones A-F) descritos en la presente Tabla (a cada valor numérico le precede el término "aproximadamente").

%Total Cal. Nutriente	Realización A	Realización B	Realización C
Carbohidratos	0-98	2-96	10-75
Proteínas	0-98	2-96	5-70
Lípidos	0-98	2-96	20-85
	Realización D	Realización E	Realización F
Carbohidratos	30-50	25-50	25-50
Proteínas	15-35	10-30	5-30
Lípidos	35-55	1-20	2-20

En un ejemplo específico, las fórmulas para bebés líquidas (tanto líquidos listos para tomar como concentrados) incluyen las realizaciones en las que el componente proteico puede comprender desde aproximadamente un 7,5% a aproximadamente un 25% del contenido calórico de la fórmula; el componente de carbohidratos puede comprender desde aproximadamente un 35% a aproximadamente un 50% del contenido calórico total de la fórmula para bebés; y el componente lipídico puede comprender desde aproximadamente un 30% a aproximadamente un 60% del contenido calórico total de la fórmula para bebés. Estos intervalos se proporcionan solo como ejemplos, y no pretenden que sean limitantes. Se señalan intervalos adicionales adecuados en la siguiente Tabla (a cada valor numérico le precede el término "aproximadamente").

%Total Cal. Nutriente	Realización G	Realización H	Realización I
Carbohidratos:	20-85	30-60	35-55
Lípidos:	5-70	20-60	25-50
Proteínas:	2-75	5-50	7-40

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

Para los fortificadores de leche humana en polvo el componente proteico está presente en una cantidad desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 55%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50%, e incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% por peso del

fortificador de leche humana; el componente lipídico está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, incluyendo desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 25%, e incluyendo desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% por peso del fortificador de leche humana; y el componente en carbohidratos está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 15% a aproximadamente un 75%, incluyendo desde aproximadamente un 15% a aproximadamente un 60%, e incluyendo desde aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% por peso del fortificador de leche humana.

La cantidad total de la concentración de lípidos, carbohidratos, y proteínas, en los productos nutricionales en polvo de la presente divulgación puede variar considerablemente dependiendo del producto seleccionado y las necesidades dietéticas o médicas del pretendido usuario. Ejemplos adicionales adecuados de concentraciones de macronutrientes se exponen posteriormente. En este contexto, la cantidad o concentración total se refiere a todas las fuentes de lípidos, carbohidratos, y proteínas del producto en polvo. Para los productos nutricionales en polvo, tales cantidades o concentraciones totales se formulan más típicamente y preferentemente con uno cualquiera de los intervalos ejemplares descritos en la siguiente Tabla (todos los números tienen “aproximadamente” delante de ellos).

% Total Cal. Nutriente	Realización J	Realización K	Realización L
Carbohidratos	1-85	30-60	35-55
Lípidos	5-70	20-60	25-50
Proteínas	2-75	5-50	7-40

Lípidos

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden, además de lípidos predigeridos, comprender una fuente o fuentes adicionales (siendo la cantidad total de lípidos denominada “componente lipídico” o “sistema lipídico” del producto nutricional). Las fuentes de lípidos adicionales adecuadas para su uso en el presente documento incluyen cualquier lípido o fuente de lípidos que sea adecuada para su uso en un producto nutricional oral y sea compatible con los elementos y características de tales productos.

Ejemplos no limitantes de lípidos o fuentes de los mismos adicionales adecuados para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto en oleico, ácidos oleicos (ÁCIDO OLEICO EMERSOL 6313), aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol alto en oleico, aceites de palma y pulpa de palma, oleína de palma, aceite canola, aceites marinos, aceites de pescado, aceites de hongos, aceites de algas, aceites de semillas de algodón, y combinaciones de los mismos. En una realización, los lípidos o fuentes de los mismos adecuadas incluyen aceites y mezclas de aceites que incluyen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), preferiblemente LC-PUFA que tienen cuatro o más enlaces dobles. Algunos ácidos poliinsaturados específicos no limitantes incluyen, por ejemplo, el ácido docosahexanoico (DHA), ácido araquidónico (ARA), ácido eicosapentanoico (EPA), y similares.

En general, el lípido predigerido que se describe en el presente documento está incluido en el producto nutricional en combinación con uno, dos, tres, cuatro, o más fuentes de lípidos adicionales. En una realización, los monoglicéridos (preferentemente en forma de palmitato de monoglicerol), ácidos grasos (preferentemente en forma de sales de calcio), un aceite alto en oleico, y aceite de coco se combinan juntos para proporcionar el componente lipídico de un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, los ácidos grasos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, el aceite alto en oleico está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, y aproximadamente un 30% por peso del componente lipídico, y el aceite de coco está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico.

En otra realización, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), un componente de ácidos grasos (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de cártamo alto en oleico, y aceite de coco se combinan juntos para proporcionar el componente lipídico de un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un

- 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, los ácidos grasos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, el aceite alto en oleico está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, y aproximadamente un 30% por peso del componente lipídico, y el aceite de coco está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico.
- 15 En otra realización, los monoglicéridos que contienen ácidos grasos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), un componente de ácidos grasos (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de cártamo alto en oleico, aceite de coco, aceite que contiene DHA y aceite que contiene ARA se combinan juntos para proporcionar el componente lipídico de un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 23%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, los ácidos grasos están presentes en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico, el aceite alto en oleico está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, y aproximadamente un 30% por peso del componente lipídico, y el aceite de coco está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, incluyendo desde aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, incluyendo aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 20%, y aproximadamente un 25% por peso del componente lipídico. El aceite que contiene DHA está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 5% por peso del componente lipídico y el aceite que contiene ARA está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 5% por peso del componente lipídico.
- 40 En otra realización, el componente lipídico comprende aproximadamente un 38% (por peso) de aceite de cártamo alto en oleico, aproximadamente un 17% (por peso) de aceite de coco, aproximadamente un 23% (por peso) de palmitato de monoglicerol, aproximadamente un 20% (por peso) de sales de calcio de ácidos grasos, aproximadamente un 0,5% (por peso) de aceite que contenía DHA, y aproximadamente 1,0% (por peso) de aceite que contenía ARA.

Proteínas

- 45 Los productos nutricionales de la presente divulgación puede comprender proteínas además de los lípidos predigeridos. Cualquier proteína o fuente de proteínas que sea adecuada para su uso en productos nutricionales orales y sea compatible con los elementos y características de tales productos es adecuada para su uso en combinación con los lípidos predigeridos.
- 50 Ejemplos no limitantes de proteínas o fuentes de proteína adecuadas de las mismas para su uso en los productos nutricionales incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, que se pueden derivar de cualquier fuente conocida o de otra manera adecuada tal como leche (por ejemplo, caseína, suero), animales (por ejemplo, carne, pescado), cereales (por ejemplo, arroz, maíz), vegetales (por ejemplo, soja) o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de tales proteínas incluyen aislados de proteína de leche,
- 55 concentrados de proteínas de leche como se describen en el presente documento, aislados proteicos de caseína, caseína hidrolizada extensamente, proteína de suero de leche, caseinatos sódico o cálcico, leche de vaca entera, leche desnatada parcial o completamente, aislados de proteínas de soja, concentrados de proteínas de soja, y demás.

Carbohidratos

- Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender además opcionalmente cualquier carbohidrato que sea adecuado para su uso en un producto nutricional oral y sea compatible con los elementos y características de tales productos.

Ejemplos no limitantes de carbohidratos o fuentes de los mismos adecuadas para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento pueden incluir la maltodextrina, almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, carbohidratos derivados de guisantes, carbohidratos derivados de la patata, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz rico en fructosa, miel, azúcares alcohólicos (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (por ejemplo, sucralosa, acesulfamo potásico, stevia) y combinaciones de los mismos.

Otros ingredientes opcionales

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de proceso de los productos o servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se utilizan en la población a la que se dirige. Muchos de tales ingredientes opcionales se conocen o son de otra manera adecuados para su uso en alimentos medicados u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéutica y también se pueden utilizar en las composiciones del presente documento, siempre que tales ingredientes opcionales sean seguros para su administración oral y sean compatibles con los ingredientes de la forma de producto seleccionada.

Ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales incluyen conservantes, anti-oxidantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, prebióticos, productos farmacéuticos activos, nutrientes adicionales como se describen en el presente documento, colorantes, saborizantes, agentes espesantes y estabilizadores, agentes emulsionantes, lubricantes, y demás.

Los productos nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, preferentemente que incluye al menos un azúcar alcohólico tal como el manitol, eritritol, xilitol, manitol, isomaltita, y lactitol, y también preferentemente que incluye al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como el acesulfamo K, sucralosa, sacarina, stevia, y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como una combinación de un azúcar alcohólico y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de las realizaciones de bebida líquida de la presente divulgación que tienen un perfil de sabor deseable. Estas combinaciones de edulcorantes son eficaces especialmente para enmascarar sabores indeseables que se asocian a veces con la adición de proteínas vegetales a la bebida líquida. Las concentraciones de azúcar alcohólico opcional en el producto nutricional puede variar desde al menos un 0,01%, incluyendo desde 0,1% a aproximadamente un 10%, y también incluyendo desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 6%, por peso del producto nutricional. Las concentraciones del edulcorante artificial opcional puede variar desde aproximadamente 0,01%, incluyendo desde aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5%, también incluyendo desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, por peso de producto nutricional.

Se puede incluir un agente fluidificante o agente anti-apelmazante en los productos nutricionales como se describe en el presente documento para retrasar la formación de grumos y apelmazamiento del polvo con el tiempo y para producir una realización en polvo que fluya fácilmente de su envase. Cualquier forma conocida de agentes fluidificante o anti-apelmazante que se conoce o de otra manera es adecuado para su uso en un polvo nutricional o forma de producto es adecuada para su uso en el presente documento, ejemplos limitantes de los cuales incluyen el fosfato tricálcico, silicatos, y combinaciones de los mismos. La concentración de los agentes fluidificantes o anti-apelmazantes en el producto nutricional varía desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 4%, incluyendo desde aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,5%, por peso del producto nutricional.

También se puede incluir un estabilizador en los productos nutricionales. Cualquier estabilizador que sea conocido o por otra parte adecuado para su uso en un producto nutricional también es adecuado para su uso en el presente documento, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen carragenano y gomas tales como la goma de xantano. El estabilizador puede representar desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5%, incluyendo desde aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 3%, incluyendo desde aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,5%, por peso del producto nutricional.

Las composiciones del producto nutricional puede comprender además cualquiera de una variedad de otras vitaminas y nutrientes relacionados, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen la vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B₁₂, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

Los productos nutricionales pueden comprender además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloro, y combinaciones de los mismos. Además, en algunas realizaciones, los productos nutricionales pueden estar libres de carragenano.

Métodos de fabricación

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden prepararse por cualquier técnica de fabricación conocida o de otra manera eficaz para preparar el producto seleccionado en forma sólida o líquida. Muchas de tales técnicas se conocen para cualquier forma de producto determinada tal como líquidos o polvos nutricionales y se pueden aplicar fácilmente por un experto habituado en la técnica a los productos nutricionales que se describen en el presente documento.

Los productos nutricionales de la presente divulgación por lo tanto se pueden preparar por cualquiera de una variedad de métodos conocidos o por otra parte eficaces de fabricación o producción. En un proceso de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres emulsiones por separado, incluyendo una emulsión de proteína en lípido (PIF), una emulsión carbohidrato-mineral (CHO-MIN), y una emulsión proteína en agua (PIW). La emulsión PIF se forma calentando y mezclando el aceite (por ejemplo, monoglicéridos y/o ácidos grasos, aceite que contiene ácidos grasos, aceite canola, aceite de maíz, etc.) y luego añadiendo un emulsionante (por ejemplo, lecitina), vitaminas liposolubles y una porción de la proteína total (por ejemplo, concentrado de proteínas de leche, etc.) con calor y agitado continuo. La emulsión CHO-MIN se forma añadiendo con agitado en caliente al agua: minerales (por ejemplo, citrato potásico, fosfato dipotásico, citrato sódico, etc.), minerales traza y ultra-traza (premezcla TM/UTM), y/o agentes espesantes o suspensores (por ejemplo, avicel, gelan, carragenano). La suspensión CHO-MIN resultante se deja en reposo durante 10 minutos con calor y agitado continuos antes de añadir minerales adicionales (por ejemplo, cloruro potásico, carbonato magnésico, yoduro potásico, etc.), y/o carbohidratos (por ejemplo, fructooligosacáridos, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). La emulsión PIW se forma entonces mezclando con calor y agitado la proteína restante, si procede.

En una realización específica de la presente divulgación, todo, o una parte de, el lípido predigerido incluido en el producto nutricional se puede añadir a la emulsión CHO-MIN, que contiene menos del 5% (por peso de la emulsión CHO-MIN) de lípido en forma de triglicéridos. En esta realización, al menos el 5% (por peso) de los lípidos totales presentes en el producto nutricional está en forma de lípidos predigeridos y se añaden a la emulsión CHO-MIN. En algunas realizaciones, al menos un 5% (por peso, incluyendo al menos un 10% (por peso), incluyendo al menos un 20% (por peso), incluyendo al menos un 30% (por peso), incluyendo al menos un 40% (por peso), incluyendo al menos un 50% (por peso), incluyendo al menos un 60% (por peso), incluyendo al menos un 70% (por peso), incluyendo al menos un 80% (por peso), incluyendo al menos un 90% (por peso), e incluyendo el 100% (por peso) del total de lípidos predigeridos del producto nutricional se añade a la emulsión CHO-MIN. En una realización particular, los nutrientes lípidos solubles, tales como la mezcla de carotenoides o vitaminas A, D, E, y K, se disuelven en los lípidos predigeridos antes de que los lípidos predigeridos se añadan a la emulsión CHO-MIN o durante la fabricación de la emulsión CHO-MIN. Añadiendo los lípidos predigeridos a la emulsión CHO-MIN el contrario que en la emulsión PIF, se puede mejorar la estabilidad de la composición nutricional terminada.

Las emulsiones resultantes se mezclan entonces juntas con agitado en caliente y se ajusta el pH a 6,6-7,0, tras lo cual se somete la composición a un proceso de alta temperatura en tiempo corto (HTST) durante el que la composición se trata por calor, se emulsiona y se homogeniza, y luego se deja enfriar. Las vitaminas hidrosolubles y el ácido ascórbico se añaden, se ajusta el pH al intervalo deseado si fuera necesario, se añaden los saborizantes, y se añade agua para alcanzar el nivel sólido total deseado. La composición es envasa entonces asépticamente para formar una emulsión nutricional envasada asépticamente. Esta emulsión también se puede llenar y luego esterilizarla para formar un líquido listo para tomar o concentrado, o se puede secar por pulverización, mezclar en seco y/o aglomerar.

El sólido nutricional, tal como el polvo nutricional secado por pulverización o el polvo nutricional mezclado en seco, se puede preparar por cualquier colección de técnicas conocidas o eficaces de otra manera que sean adecuadas para fabricar y formular un polvo nutricional.

Por ejemplo, cuando el polvo nutricional es un polvo nutricional secado por pulverización, la etapa de secado por pulverización puede igualmente incluir cualquier técnica de secado por pulverización que se conoce o adecuada de otra manera para su uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos métodos y técnicas de secado por pulverización para su uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para su uso en la fabricación de los polvos nutricionales secados por pulverización del presente documento.

Un método para preparar un polvo nutricional secado por pulverización comprende la formación y homogeneización de una emulsión acuosa o líquida que comprende lípidos predigeridos, y opcionalmente proteínas, carbohidratos, y otras fuentes de lípidos, y luego se seca por pulverización la emulsión o líquido para producir un polvo nutricional secado por pulverización. El método puede comprender además la etapa de secado por pulverización, mezclado en seco, o la adición de otra manera de ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo cualquiera de uno o más de los ingredientes descritos en el presente documento, para el polvo nutricional secado por pulverización.

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

Métodos de uso

De acuerdo con la presente divulgación, y como se describe adicionalmente posteriormente, los productos nutricionales descritos en el presente documento se pueden utilizar para varios fines que incluyen, por ejemplo, mejora de la digestión, mejora de la absorción de nutrientes, mejora de la tolerancia, disminución de la incidencia de colitis necrotizante, disminución de la incidencia de cólico, y disminución de la incidencia de síndrome de intestino corto. El individuo (bebé, niño en edad de comenzar a caminar, o niño) que utilice los productos nutricionales descritos en el presente documento, puede tener actualmente o estar afectado por la enfermedad o afección descrita (es decir, puede tener actualmente problemas de digestión, absorción de nutrientes y/o de tolerancia o puede tener actualmente enterocolitis necrotizante, cólico, o síndrome de intestino corto), o puede ser susceptible a, o en riesgo de, contraer la enfermedad o afección (es decir, puede no tener aun actualmente la enfermedad o afección, pero tiene un riesgo elevado en comparación con la población en general para adquirirla debido a ciertas condiciones, historia familiar, etc.). Si el individuo tiene actualmente la enfermedad o afección, o está en riesgo o es susceptible a la enfermedad o afección, el individuo se clasifica en el presente documento como que "tiene necesidad de" asistencia para tratar y combatir la enfermedad o afección. Por ejemplo, un bebé puede tener actualmente una enterocolitis necrotizante o puede estar en riesgo de adquirir una enterocolitis necrotizante (es susceptible de adquirir una enterocolitis necrotizante) debido a un nacimiento prematuro. De manera similar, en otro ejemplo, un bebé puede tener actualmente problemas de tolerancia y/o digestión y/o absorción de nutrientes, o puede estar en riesgo de (susceptible a) adquirir una o más de estas afecciones debido a que tiene otras enfermedades o afecciones, o una historia familiar con tales problemas. Si el individuo actualmente tiene la enfermedad o afección, o solo está en riesgo o es susceptible de adquirir la enfermedad o afección, está en el alcance de la presente divulgación para asistir al individuo con los productos nutricionales descritos en el presente documento.

En base a lo anterior, debido a que algunas de las realizaciones de los métodos de la presente divulgación se dirigen a subgrupos o subclases específicas de individuos identificados (es decir, el subgrupo o subclase de individuos que "tienen necesidad" de asistencia en el tratamiento de una o más enfermedades específicas o afecciones específicas señaladas en el presente documento), no todos los individuos se pueden beneficiar de todas las realizaciones de los métodos descritos en el presente documento ya que no todos los individuos se encuentran en el subgrupo o subclase de individuos que se describen en el presente documento para ciertas enfermedades o afecciones.

Los productos nutricionales que se describen en el presente documento comprenden lípidos predigeridos deseablemente en combinación con una o más fuentes de lípidos adicionales para proporcionar una fuente nutricional para bebés, niños en edad de comenzar a caminar, y niños para mejorar la digestión y la absorción de nutrientes. Específicamente, similar a la digestión de los bebés alimentados con leche materna, en los que la fuente de lípidos se digiere al menos parcialmente antes de entrar en el duodeno, se permite más tiempo para que los nutrientes se absorban por el bebé, particularmente, en los intestinos, y la cantidad de nutrientes que entran en el colon de los bebés está reducida, resultando de esta manera en menos nutrientes que puedan fermentarse y producir gas lo que puede resultar en tolerancia reducida a un producto. Por lo tanto, utilizando una fuente de lípidos predigeridos tal como los monoglicéridos y/o ácidos grasos en un producto nutricional, tal como una fórmula para bebés, es ahora posible proporcionar a los bebés una alternativa, o suplemento, de la leche materna que imite más estrechamente los beneficios de la misma.

Junto con la mejora de absorción de nutrientes que se ha descrito anteriormente, se ha descubierto que el uso de lípidos predigeridos en un producto nutricional también facilita la formación de micelas cuando se administra con uno o más compuestos hidrófobos insolubles, tales como vitaminas solubles en aceite (liposolubles) (vitaminas A, D, E, y K), carotenoides (por ejemplo, luteína, beta-caroteno, licopenos, etc.), glucolípidos (gangliósidos), esteroides, y fitoquímicos. La formación de micelas permite que los compuestos hidrófobos insolubles se disuelvan en el bolo alimenticio, que es una etapa para la absorción en las vellosidades intestinales. Además, los lípidos predigeridos se utilizarán para re-sintetizar triglicéridos para formar los quilomicrones. Los quilomicrones llevan los compuestos hidrófobos insolubles a la linfa, donde la circulación transporta los compuestos hidrófobos insolubles a los órganos y/o tejidos a los que se dirige para producir los efectos fisiológicos deseados.

Además de los beneficios tratados anteriormente, se ha descubierto que los productos nutricionales que incluyen lípidos predigeridos estimulan la producción de colecistocinina (CCK) en el duodeno, lo que estimula la producción de lipasa pancreática. Esta producción da como resultado la digestión adicional de nutrientes y reduce las contracciones gastrointestinales superiores, que permite un mayor tiempo para la absorción. Por lo tanto, el uso de lípidos predigeridos en los productos nutricionales reduce la cantidad total de nutrientes que entran en el colon, que pueden fermentar y producir gases y una sensación de hinchazón. Por lo cual, el uso de lípidos predigeridos en los productos nutricionales puede mejorar la tolerancia mejorando la digestión y absorción de nutrientes con menos gases. Esto puede ser particularmente importante en los bebés, ya que la tolerancia puede ser un problema en algunos bebés.

Junto con la estimulación de la producción de CCK, se ha descubierto que los lípidos predigeridos también induce la secreción de la hormona de crecimiento intestinal, péptido tipo glucagón 2 (GLP-2). El GLP-2 puede aumentar la maduración del intestino del bebé, lo que da como resultado una mejor digestión y absorción de nutrientes.

Se ha descubierto adicionalmente que los productos nutricionales que se describen en el presente documento comprenden lípidos predigeridos que se pueden utilizar para proporcionar una fuente nutricional para bebés, niños en edad de comenzar a caminar, o niños que pueden reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC), cólico, y/o síndrome de intestino corto.

Además, en las realizaciones en las que el producto nutricional se fabrica por un proceso en el que se añade al menos una parte de los lípidos predigeridos (o en algunas realizaciones todos los lípidos predigeridos) a la emulsión de carbohidratos-minerales al contrario que en la emulsión de proteína en lípido, la estabilidad resultante del producto nutricional (generalmente en forma de una emulsión nutricional) puede mejorarse.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o características de los productos nutricionales de la presente divulgación. Todas las cantidades que se ejemplifican son porcentajes en peso que se basan en el peso total de la composición, a menos de que se especifique otra cosa.

Las composiciones ejemplificadas son productos nutricionales estables en almacén que se preparan de acuerdo con los métodos de fabricación que se describen en el presente documento, tal que cada producto ejemplificado, a menos de que se especifique otra cosa, incluye una realización procesada asépticamente y una realización de envasado con esterilización en autoclave.

Las realizaciones del líquido nutricional son emulsiones de aceite en agua que se envasan en envases plásticos de 240 ml y permanecen físicamente estables durante 12-18 meses tras la formulación/envasado a temperaturas de almacenamiento que varían entre 1-25 °C.

Ejemplos 1-4

Los ejemplos 1-4 ilustran emulsiones nutricionales para bebés libres de lactosa de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla siguiente. Todas las cantidades de los ingredientes se enumeran como kilogramos por cada lote de 1000 kilogramos de producto.

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Agua	Q.S	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Maltodextrina	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislado de proteína de leche	15,65	15,65	15,65	15,65
Aceite de Maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo alto en oleico	10	10	10	10
Palmitato de Monoglicerol	10	9	8	7
Sal de calcio de ácido graso C ₁₀ -C ₂₄	6,0	7	8	9
Aceite de coco	2	2	2	2
Aceite de hongos	0,3	0,3	0,3	0,3
Lecitina	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato potásico dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro potásico	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenano	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido potásico	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A,D,E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro potásico	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro crómico	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217

Ejemplos 5-8

Los Ejemplos 5-8 ilustran emulsiones nutricionales basadas en lactosa de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por 1000 kg de lote del producto, a menos de que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Agua	Q.S	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Lactosa	58	66	71	63
Leche en polvo desnatada	25	10	0	16
Concentrado de proteínas de suero de leche	6,4	13	18	10,5
Aceite de cártamo alto en oleico	14	14	14	14
Aceite de coco	6,2	6,2	6,2	6,2
Palmitato de Monoglicerol	10	8	6	4
Ácidos grasos C ₁₀ -C ₂₄	5,5	7,5	9,5	11,5

Fructooligosacáridos/Galacto-oligosacáridos	9	9	9	9
Aceite de hongos	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato potásico dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Hidróxido cálcico	0,78	1,07	1,36	1,64
Cloruro potásico	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenano	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido potásico	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A,D,E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro potásico	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro crómico	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217

Ejemplos 9-12

Los Ejemplos 9-12 ilustran emulsiones nutricionales para bebés basados en soja de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kilogramos por 1000 kilogramos del lote de producto, a menos de que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Agua	Q.S	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Sólidos de jarabe de maíz	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislado de proteínas de soja	19,5	19,5	19,5	19,5
Aceite de maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo alto en oleico	10	10	10	10
Palmitato de Monoglicerol	10	9	8	7

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Ácidos grasos C ₁₀ -C ₂₄	6,0	7	8,0	9
Aceite de hongos	0,3	0,3	0,3	0,3
L-cistina	2,3	2,3	2,3	2,3
L-tirosina	1,1	1,1	1,1	1,1
Hidróxido cálcico	0,09	1,0	1,1	1,2
L-triptófano	0,66	0,66	0,66	0,66
Fosfato potásico dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro potásico	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido Ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenano	0,150	0,150	0,0	0,0
Hidróxido Potásico	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla de TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de Vitaminas A,D,E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de Vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro potásico	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

Ejemplos 13-16

5 Los Ejemplos 13-16 ilustran las emulsiones nutricionales para bebés basadas en proteínas hidrolizadas de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kilogramos por 1000 kilogramos del lote de producto, a menos de que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Agua	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Sacarosa	42	42	42	42
Almidón	21,8	21,8	21,8	21,8
Proteínas Hidrolizadas	22,2	22,2	22,2	22,2
Aceite de cártamo alto en oleico	13,7	13,7	13,7	13,7
Aceite MCT	6	6	6	6
Palmitato de Monoglicerol	10	9	8	7
Ácidos grasos C ₁₀ -C ₂₄	11	9,5	8	6,5
Aceite de Coco	5	7,5	9	11,5
Aceite de hongos	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido Cálcico	1,6	1,29	1,1	0,93
L-Metionina	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato Potásico Dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro Potásico	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido Ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenano	0,0	0,0	0,150	0,150
Hidróxido Potásico	0,136	0,136	0,136	0,136

Premezcla de TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de Vitaminas A,D,E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de Vitaminas hidrosolubles	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro potásico	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

	Relación de eficacia proteica	Conversión alimentaria
Dieta 1 (Control 1)	2,83 +/- 0,28*	0,29 +/- 0,03
Dieta 2 (Control 2)	3,16 +/- 0,17	0,31 +/- 0,02
Dieta 3 (sal cálcica de ácido graso)	3,32 +/- 0,27	0,37 +/- 0,03
* Desviación Estándar (n = 10)		

	Digestibilidad lipídica aparente	Conversión alimentaria (gramo de ganancia de peso/ gramo de alimentación (sustancia seca))	Digestibilidad de calcio aparente	Digestibilidad de materia seca aparente
Control	97,6 +/- 1,0	0,82 +/- 0,14*	81,8 +/- 7,2	97,8 +/- 0,7
Emulsión experimental	97,6 +/- 1,4	0,80 +/- 0,15	91,3 +/- 3,3	98,0 +/- 1,0
* Desviación Estándar (n = 10) visible, capa de jabón cálcico en la parte superior de la emulsión permaneciendo la emulsión restante en una fase. No hay un sedimento de calcio visible en el fondo de la emulsión de Ácido graso cálcico (Véase la Figura 1B).				

- 5 Estos resultados indican que las sales de ácidos grasos son emulsionantes eficaces y capaces de proporcionar una fuente de calcio a una emulsión nutricional que no se sedimentará sustancialmente fuera de la solución. Esto permite una emulsión de producto con estabilidad mejorada y una vida en almacén más larga.

Ejemplo 20

- 10 En este Ejemplo, se mide la cantidad de absorción de lípidos y la cantidad de absorción de calcio a partir de dos formulaciones de ensayo diferentes y un control de formulación en cerdos de 10 días de edad.

- 15 La primera formulación de ensayo (Formulación 1, no de acuerdo con la invención) incluye oleína de palma en el sistema lipídico, la segunda formulación de ensayo (Formulación 2) incluye lípidos predigeridos en el sistema lipídico, y la formulación de control (Formulación 3) incluye aceite bajo en ácido palmítico en el sistema lipídico. Los componentes de los sistemas lipídicos de las tres formulaciones se enumeran en la Tabla siguiente.

Nutriente (gramos)	Formulación 1 (Formulación con aceite de Oleína de Palma)	Formulación 2 (Formulación de lípidos predigeridos)	Formulación 3 (Control Formulación que incluye aceite bajo en ácido palmítico)
Aceite de coco	37,2	0	84,1
Aceite de cártamo alto en oleico	62,8	108	111,9
Ácidos grasos de soja	0	56,9	0
Aceite ARA	3,03	3,03	3,03
Aceite DHA	1,52	1,52	1,52
Palmitato de Monoglicerol	0	65,4	0
Lecitina	1,12	1,12	1,12
Oleína de Palma	122,7	0	0
Aceite de Soja	57,1	0	83,8

Las tres formulaciones se preparan de forma que tengan casi los mismos nutrientes y perfiles minerales. El perfil de ácidos grasos de las Formulaciones 1 y 2 imitan el perfil de ácidos grasos de la leche materna. Se incluye hidróxido cálcico en la Formulación 2 (en una cantidad suficiente para quelar todos los ácidos grasos libres) como fuente de calcio, re reacciona con los ácidos grasos de soja para formar sales cálcicas de ácidos grasos insolubles. Esta reacción elimina el amargor y sensación de quemazón en la garganta que producen los ácidos grasos libres. Además, el nivel de fosfato potásico de la Formulación 2 se aumenta para coincidir con el nivel de fósforo de las Formulaciones 1 y 3. La sal de calcio que se utiliza en las Formulaciones 1 y 3 es fosfato cálcico.

Sesenta cerdos de 10 días de edad (más menos dos días) se repartieron aleatoriamente para recibir o la Formulación 1, Formulación 2, o la Formulación 3. Los cerdos se alojaron individualmente en jaulas metabólicas y se alimentaron cinco veces al día durante tres semanas tras cuatro días de entrenamiento y adaptación. Los materiales fecales del día dos al día dieciocho se recolectaron y analizaron en cuanto a la absorción de calcio y la absorción de lípidos. La absorción de calcio se calcula como la cantidad de calcio en el material fecal dividida por la cantidad de calcio en la dieta, multiplicado por 100. La absorción de lípidos se calcula como la cantidad de lípidos en el material fecal dividida por la cantidad de lípidos en la dieta, multiplicado por 100. Los resultados se muestran en la Tabla siguiente.

	Absorción lípidos (%)	Absorción de calcio (%)
Formulación 1 (oleína de palma)	92,3 ± 3,9	88,9 ± 4,7
Formulación 2 (lípidos predigeridos)	98,2 ± 0,7	93,1 ± 2,4
Formulación 3 (control: sistema lipídico bajo en ácido palmítico)	98,0 ± 1,4	90,7 ± 3,5

Como indican los resultados de la Tabla anterior, el uso de un sistema de lípidos predigeridos permite una fórmula para bebés que imita el perfil de ácidos grasos de la leche materna sin los efectos adversos en la absorción de lípidos y calcio como se experimenta con un sistema lipídico de aceite de oleína de palma. Las tasas de absorción de lípidos y calcio de la Fórmula 2 (la formulación con lípidos predigeridos) son al menos tan buenas como los de la fórmula baja en ácido palmítico. Estos hallazgos ilustran que las sales cálcicas de ácidos grasos de soja son altamente biodisponibles para los cerdos neonatales.

Ejemplo 21

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

Al terminar el análisis de absorción de lípidos y calcio descrito en el Ejemplo 20, se administró a los cerdos la Formulación 2 (formulación con lípidos predigeridos) o la Formulación 3 (formulación de control que incluye bajo el ácido palmítico) se dejaron en ayunas durante 12 horas, y se extrajo sangre en ayunas para aislar el plasma. Se permitió a los cerdos que se recuperaran durante 2 horas y entonces se les dieron 250 ml de la Formulación 2 o la Formulación 3. Se extrajeron muestras de sangre postprandial a los 30 y 60 minutos tras la alimentación y se ensayaron para CCK y motilina. Se calculó el aumento postprandial de CCK (área bajo la curva) y motilina (AUC). Estos resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Formulación 2 (Formulación de lípidos predigeridos) (pg/ml*min)	Formulación 3 (Control: Formulación baja en ácido palmítico) (pg/ml*min)
Aumento postprandial de la secreción de CCK (área bajo la curva)	1935 ± 1464	1046 ± 754
Motilina AUC (aumento postprandial)	483 ± 253	839 ± 403

Los datos de la Tabla anterior muestran que la sustitución de triglicéridos con lípidos predigeridos (palmitato de Monoglicerol más ácidos grasos de soja) estimula la secreción de CCK, que se ha demostrado que estimula la secreción de enzimas digestivas pancreáticas, aumenta las contracciones de la vesícula, y retrasa el tránsito desde la boca al ciego. Por tanto, la formulaciones con lípidos predigeridos pueden estimular más secreción de enzimas digestivas y enlentecen el tránsito GI para permitir la digestión y absorción de más nutrientes. Por lo tanto, las formulaciones que incluyen lípidos predigeridos pueden mejorar la tolerancia a la muestra debido a que los nutrientes sin digerir pueden producir una fermentación cólica excesiva que produce gases, diarrea, y distensión del estómago.

Además, los datos en la tabla anterior muestra que la sustitución de triglicéridos por lípidos predigeridos (palmitato de Monoglicerol más ácidos grasos de soja) reduce la secreción de motilina postprandial. Se ha demostrado que los

bebés con cólico tienen un nivel postprandial de CCK más bajo pero un nivel de motilina postprandial más alto. Este desequilibrio entre las hormonas postprandiales intestinales produce contracciones GI en un bebé, lo que da como resultado dolor abdominal. Los datos en la tabla anterior muestran que la inclusión de lípidos predigeridos aumenta el nivel de CCK postprandial de un bebé pero reduce el nivel de motilina, reduciendo así el desequilibrio hormonal para aliviar las contracciones GI, dolor abdominal, y cólico.

Ejemplo 22

(no de acuerdo con la invención)

En este Ejemplo, los cerdos del Ejemplo 20 se utilizaron para estudiar sistemas lipídicos sobre los niveles de triglicéridos de ácido palmítico y ácido palmítico Sn-2 en el quilomicrón.

Se extrajo una muestra de sangre de 1 hora postprandial de cd cerdo y se aisló el plasma, se congeló en nitrógeno líquido, y se almacenó en un congelador a -80 °C. Se extrajo el total de lípidos del plasma utilizando el disolvente de Folch. Se aislaron los triglicéridos por cromatografía de capa fina. La Tabla siguiente muestra el triglicérido de ácido palmítico y el ácido palmítico Sn-2 del plasma de la Formulación 1 (formulación de oleína de Palma) y la Formulación 2 (formulación de lípidos predigeridos). El triglicérido y ácido palmítico Sn-2 del quilomicrón en los cerdos alimentados con estas dos formulaciones también se muestran en la tabla.

	Formulación 1: (Oleína de Palma)		Triglicéridos en el Plasma de cerdos alimentados con la Formulación 1		Formulación 2: (lípidos predigeridos)		Triglicéridos en el Plasma de cerdos alimentados con la Formulación 2		Triglicéridos del Plasma de bebés humanos alimentados con leche materna	
	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2	Triglicérido	Sn-2
Nivel de ácido Palmítico (%)	23,3	5,8	18,3	10,6	21,4	5,2	18,5	14,4	25	25,5

Como se muestra en la tabla anterior, los triglicéridos del plasma de los cerdos alimentados con la fórmula de lípidos predigeridos tienen un contenido plasmático significativamente mayor de triglicérido Sn-2 ácido palmítico que los cerdos alimentados con la fórmula de oleína de palma. Las relaciones plasmáticas de triglicéridos de ácido palmítico/Sn-2 ácido palmítico son aproximadamente de 1,7 y 1,3, respectivamente, para la Formulación 1 y la Formulación 2, y se sabe que esta relación es aproximadamente de 1,1 en los bebés alimentados con leche materna. Como tal, estos datos indican que la formulación de lípidos predigeridos imita mejor la leche materna que la formulación lipídica de oleína de palma.

Ejemplo 23

En este Ejemplo, los cerdos del Ejemplo 20 se utilizaron para estudiar el efecto de varios sistemas lipídicos sobre los niveles de luteína sanguínea.

El plasma de una muestra de sangre postprandial de 1 hora de cada cerdo se extrajo utilizando un disolvente de cloroformo y metanol en una relación 2:1. El disolvente se eliminó y los lípidos resultantes se agruparon y se analizaron para luteína utilizando métodos convencionales. La tabla posterior muestra el nivel de luteína de los cerdos alimentados con la Formulación 1 (formulación con oleína de palma), la Formulación 2 (formulación de lípidos predigeridos), y la Formulación 3 (formulación baja en ácido palmítico) en µg de luteína por mg de lípidos.

	Formulación 1: (Oleína de Palma)	Formulación 2: (lípidos predigeridos)	Formulación 3: (bajo en ácido palmítico)
Nivel de luteína	N/A*	0,765 mg	0,539 mg
* El nivel de la luteína en la Formulación 1 es demasiado baja para medirse.			

Como se muestra en la tabla anterior, los cerdos alimentados con formulaciones que incluían lípidos predigeridos tienen un aumento de la absorción de luteína en comparación con los cerdos alimentados con formulaciones que incluyen oleína de palma o son bajas en ácido palmítico.

Ejemplo 24

En este Ejemplo, la Formulación 2 (formulación de lípidos predigeridos) y la Formulación 3 (formulación baja en ácido palmítico) del Ejemplo 20 se utilizan para estudiar los efectos de varios sistemas lipídicos sobre los niveles de luteína en las micelas.

La Formulación 2 y la Formulación 3 se reconstituyen con agua (133 g de formulación en polvo por 1,0 l de agua), y se añade HCl para ajustar el pH de las formulaciones reconstituidas a 4,5. Las formulaciones reconstituidas se digieren durante 1 hora a temperatura ambiente añadiendo 1,00 ml de pepsina USP (56 mg/ml) a 50 ml de la formulación reconstituida. El pH de las formulaciones reconstituidas se ajusta a 7,0 tras la digestión con pepsina y luego se añade una mezcla de 28 mg de amilasa/proteasa pancreática USP, 28 mg de lipasa pancreática USP, y 108 mg de extracto biliar a las formulaciones digeridas con pepsina. Las formulaciones se digieren adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas y se centrifugan (31.000 g a 20 °C durante 3 horas). Las formulaciones digeridas forman un coágulo de aceite/crema, una fase acuosa y una capa de sedimento. La fase acuosa se retira para el análisis en luteína de las micelas, que actúan como portadoras durante la absorción de luteína en el lumen acuoso. La tabla posterior muestra el nivel de luteína en la micela por kg de formulación digerida.

	Formulación 2 Digerida: (lípidos predigeridos)	Formulación 3 Digerida: (Baja en Acido Palmítico)
Luteína en la micela (µg)	0,598 mg	0,246 mg

Como se muestra en la tabla anterior, la cantidad de luteína en la micela que se encuentra en la formulación digerida que incluye lípidos predigeridos era más de dos veces la cantidad de luteína en la micela que se encuentra en la formulación que incluye bajo ácido palmítico, indicando así que el uso de lípidos predigeridos puede aumentar la absorción de luteína.

Ejemplo 25

En este Ejemplo, se analiza la capacidad de los lípidos predigeridos para reducir la incidencia de heces blandas.

Treinta ratas destetadas se alimentaron con una fórmula para bebés en polvo basada en proteínas hidrolizadas, que comprendía aceite MCT como un 30% pp de la fuente de lípidos durante un periodo de adaptación de cuatro días. Al final del periodo de adaptación, las ratas se asignaron aleatoriamente en dos grupos y se alimentaron o con una Formulación de Control (fórmula para bebés en polvo baja en ácido palmítico) o con una Formulación de Ensayo (fórmula para bebés que contenía lípidos predigeridos). El perfil de nutrientes de la Formulación de Control y de la

Formulación de Ensayo eran idénticas. Se permitió el acceso libre a las ratas a la comida y el agua durante un periodo de 5 días, y se registró diariamente la cantidad de alimento ingerido y el peso corporal.

Aunque no había diferencia significativa en la toma de alimento o la ganancia de peso entre los dos grupos, hay una diferencia significativa en la consistencia de las heces. La consistencia de las heces de las ratas se puntuó utilizando un sistema de puntuación de 0-5 durante los dos últimos días de alimentación. La puntuación se basa en la intensidad y consistencia de la mancha de las heces en una hoja de papel secante en el fondo de la jaula. Una puntuación de 0 indica unas heces normales y una puntuación de 5 indica diarrea líquida. Como se muestra en la FIG. 2, las ratas alimentadas con la Formulación de Control (que contenía el aceite MCT) producían heces más blandas que las ratas alimentadas con la Formulación de Ensayo (que contenía lípidos predigeridos).

Ejemplo 26

En este Ejemplo, se analizó la capacidad de los lípidos predigeridos para reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC).

Unos cerdos prematuros (92% de gestación) suministrados por medio de sección de cesárea se transfirieron inmediatamente a una incubadora oxigenada (37 °C), y se colocó un catéter vascular en la arteria umbilical. A los cerdos se les pusieron tres inyecciones (4, 6, y 7 ml/kg de peso corporal) de plasma maternal por medio del catéter vascular durante las primeras 24 horas. Se proporcionó nutrición materna total (TPN) a una tasa de 4-6 ml/kg/hora por medio de un tubo orogástrico. Los cerdos se asignaron aleatoriamente entonces para recibir o una Formulación de control o una Formulación PDF a una tasa de 5 ml/kg/hora por medio de un tubo orogástrico. La Formulación de control y la Formulación PDF eran idénticas con la excepción del sistema lipídico que tenían. Específicamente, el sistema lipídico de la Formulación de Control incluye aceite vegetal, y el sistema lipídico de la Formulación PDF incluye un 30% pp de palmitato de Monoglicerol, un 20% pp de ácidos grasos de soja, un 26% pp de aceite de cártamo alto en oleico, un 14% de aceite de coco, y un 10% pp de tributirina. Tanto la Formulación de Control como la Formulación PDF incluyen 100 g de proteína, 47 g de lípidos, y 50 g de jarabe de maíz por litro de formulación. Los cerdos se sometieron a eutanasia tras 36 horas de alimentación entérica y se realizó la necropsia para evaluar la gravedad de las lesiones de NEC utilizando un sistema de puntuación de 1-5 en el que el 1 indica que no hay signos de NEC. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Bloque 1		Bloque 2	
	Formulación de Control (n=5)	Formulación PDF (n=3)	Formulación de Control (n=5)	Formulación PDF (n=3)
Muerte por NEC precoz	2	0	3	1
NEC detectado en la necropsia	2	1	0	0
Total NEC	4	1	3	1

Como se muestra en la tabla anterior, cinco de los 10 cerdos (50%) que se alimentaron con la Formulación de Control murieron de NEC antes de la conclusión del periodo de alimentación entérica, pero solo uno de los seis cerdos (16,7%) alimentados con la Formulación PDF murieron de NEC antes de la conclusión del periodo de alimentación entérica. Además, en siete de los diez cerdos (70%) que se alimentaron con la Formulación de Control se determinó que tenían NEC a la conclusión del periodo de alimentación entérica, mientras que solo en dos de los seis cerdos (33%) que se alimentaron con la Formulación PDF se determinó que tenían NEC a la conclusión del periodo de alimentación entérica. Por lo tanto, se puede concluir que sustituyendo un sistema lipídico de aceite vegetal por un sistema lipídico que incluye lípidos predigeridos, se puede disminuir la incidencia de NEC.

REIVINDICACIONES

1. Un producto nutricional que comprende proteínas, carbohidratos, y un sistema lipídico, comprendiendo el sistema lipídico al menos un 10% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos, donde al menos un 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos están en la posición Sn-1, y donde el producto nutricional se selecciona de entre una emulsión líquida o un polvo reconstituible en una emulsión líquida.
2. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde los monoglicéridos son palmitato de monoglicerol.
3. el producto nutricional de la reivindicación 1, donde al menos el 80% de los ácidos grasos están en la posición Sn-1.
4. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el sistema lipídico comprende al menos un 15% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
5. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el sistema lipídico comprende desde un 12% pp a un 45% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
6. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde el sistema lipídico comprende desde un 15% pp a un 25% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
7. El producto nutricional de la reivindicación 1, donde los monoglicéridos que contienen ácidos grasos se derivan de la hidrólisis enzimática de la manteca, sebo, o combinaciones de los mismos.
8. Una fórmula para bebés que comprende proteínas, carbohidratos y un sistema lipídico, comprendiendo el sistema lipídico al menos un 10% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos, donde al menos el 70% de los ácidos grasos en los monoglicéridos están en la posición Sn-1, y donde la fórmula para bebés se selecciona de entre una emulsión líquida o un polvo reconstituible en una emulsión líquida.
9. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde los monoglicéridos son palmitato de monoglicerol.
10. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde al menos el 80% de los ácidos grasos están en la posición Sn-1.
11. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde el sistema lipídico comprende al menos un 15% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
12. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde el sistema lipídico comprende desde un 12% pp a un 45% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
13. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde el sistema lipídico comprende desde un 15% pp a un 25% pp de monoglicéridos que contienen ácidos grasos.
14. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde los monoglicéridos que contienen ácidos grasos se derivan de la hidrólisis enzimática de la manteca, sebo, o combinaciones de los mismos.
15. La fórmula para bebés de la reivindicación 8, donde desde un 85% al 100% de los ácidos grasos están en la posición Sn-1.

FIG. 1A

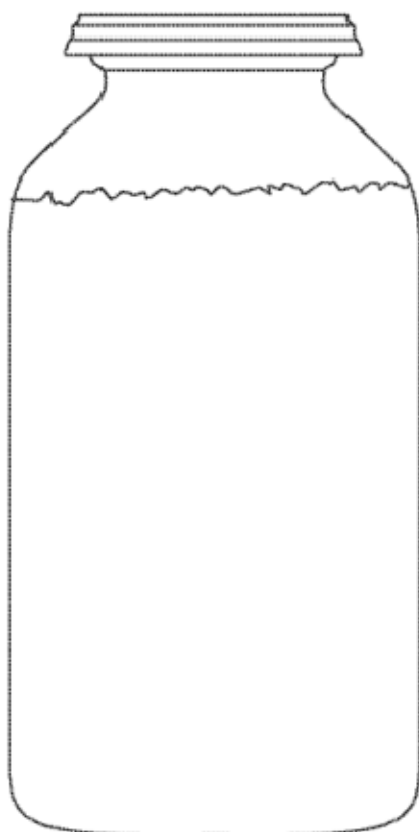


FIG. 1B

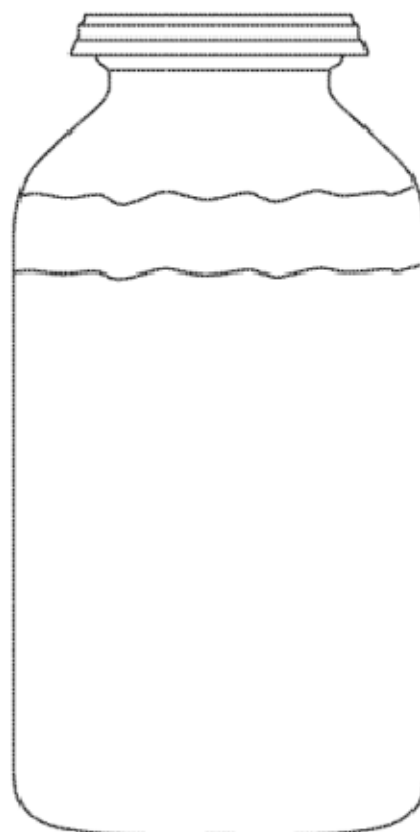


FIG. 2

