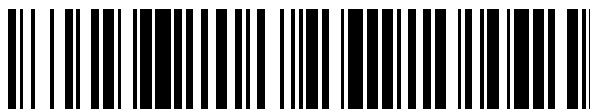


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 458**

51 Int. Cl.:

A23C 9/152 (2006.01)

A23L 33/12 (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 17174501 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021** **EP 3245875**

54 Título: **Producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un lactante, niño pequeño o niño**

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:
10.11.2021

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Department 377 - AP6A-1, 100 Abbott Park Road,
Abbott Park
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

LAI, CHRON-SI;
GARLEB, KEITH A.;
LASEKAN, JOHN B;
DAVIS, STEVEN R;
CORDEL, CHRISTOPHER T y
MERRITT, RUSSELL J

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 875 458 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

Producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un lactante, niño pequeño o niño

5

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a productos nutricionales que comprenden grasa predigerida y a procedimientos para usar los productos nutricionales. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a productos para lactantes, niños pequeños y pediátricos que comprenden monoglicéridos que contienen ácido graso y un componente ácido graso que proporcionan beneficios nutricionales, incluyendo digestión, tolerancia y absorción de nutrientes mejoradas, así como la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante, cólicos y síndrome del intestino corto.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

15

Son bien conocidos y están ampliamente disponibles los líquidos y polvos nutricionales, incluyendo fórmulas para lactantes y pediátricas, que comprenden una selección dirigida de nutrientes, algunos de los cuales pueden proporcionar una única fuente de nutrición, mientras que otros pueden proporcionar una fuente suplementaria. Estos productos nutricionales incluyen polvos que pueden reconstituirse con agua u otros líquidos acuosos, así como líquidos nutricionales concentrados y listos para beber tales como leche o emulsiones basadas en proteína. Estos líquidos nutricionales son especialmente útiles cuando se formulan con ingredientes nutricionales seleccionados.

20

Aunque la leche materna es generalmente reconocida como la mejor nutrición para lactantes recién nacidos, no todas las madres pueden amamantar exitosamente. Los sustitutos de leche materna (fórmulas para lactantes) pueden proporcionar una nutrición completa, y se ha probado que satisfacen las necesidades nutricionales normales de crecimiento y desarrollo de los lactantes. Desgraciadamente, un pequeño porcentaje de recién nacidos alimentados con fórmula para lactantes puede experimentar problemas de intolerancia gastrointestinal (GI), incluyendo heces sueltas, gases, enterocolitis necrosante, cólicos y similares.

25

El problema de la intolerancia GI puede ser al menos en parte debido a una digestión y absorción incompletas de nutrientes en el lactante. Para enfrentarse a este problema de intolerancia, algunas fórmulas para lactantes excluyen la lactosa como ingrediente, mientras que otras reemplazan la proteína de la leche intacta por proteína hidrolizada para rebajar la carga sobre el sistema digestivo del lactante.

30

Adicionalmente, algunos lactantes recién nacidos alimentados con fórmula tienen una tasa de absorción de grasa mucho menor que los lactantes alimentados con pecho. Esta discrepancia en la tasa de absorción de grasa disminuye a medida que los lactantes van madurando. Supuestamente, los lactantes recién nacidos son deficientes en lipasa y, por tanto, no digieren y absorben la grasa tan bien como los lactantes alimentados con pecho, que reciben lipasa en la leche de la madre.

35

40

El sistema digestivo de un lactante prematuro está menos desarrollado que el de un lactante a término, aunque necesitan más nutrientes (calorías) que los lactantes a término para fomentar el crecimiento y desarrollo. Los triglicéridos de cadena media (aceite TCM) son fáciles de digerir y absorber, y se han incluido en fórmulas para prematuros para mejorar la absorción de grasa, proteína y calcio de la fórmula. Los ácidos grasos de cadena media incluidos en los triglicéridos de cadena media, sin embargo, no se usan para resintetizar triglicéridos para formar quilomicrones después de que el aceite de TCM sea digerido y absorbido. Como muchos nutrientes liposolubles, tales como carotenoides y vitaminas A, D, E y K, que se cree que se empaquetan en quilomicrones antes de entrar en la circulación sistémica, el beneficio proporcionado por el aceite de TCM sobre la absorción de nutrientes liposolubles, que es también importante para el crecimiento y el desarrollo, puede ser más limitado.

45

50

Aunque se han hecho intentos en el pasado de enfrentarse a los problemas GI y otros expuestos anteriormente, sería deseable proporcionar fórmulas para lactantes y pediátricas que puedan proporcionar beneficios nutricionales similares a la leche natural, y proporcionar también buena tolerancia, digestión y absorción de nutrientes hidrófobos no hidrosolubles, así como la reducción de la incidencia de afecciones tales como enterocolitis necrosante, cólicos y síndrome del intestino corto. Adicionalmente, sería beneficioso si estas fórmulas pudieran estar libres de estabilizantes, y específicamente libres de carragenano.

55

El documento WO 00/35443 divulga un procedimiento y una formulación para uso en el procedimiento para mantener y potenciar la restitución de la integridad intestinal en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos un ácido graso poliinsaturado n-6 en combinación con al menos un ácido

60

graso poliinsaturado n-3. El documento US 5. 411.751 divulga productos alimentarios para la nutrición de lactantes que contienen no más que cantidades subirritantes de ácidos grasos de cadena larga (C16-C22) libres y se divulgan triglicéridos de los mismos. Proporcionar ésteres, tales como ésteres de etilo, de tales ácidos grasos en productos alimentarios para lactantes elimina esencialmente la tendencia de los ácidos grasos a dañar el epitelio intestinal del lactante, pero permite la absorción y procesamiento del resto ácido graso. Caplan *et al.* "The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis", *Seminars in Pediatric Surgery*, vol 14, n.º 3, 8 de agosto de 2005, pág. 145-151 sugiere que el PAF (factor activador de plaquetas) y los receptores similares a toll (TLR) humanos contribuyen a la respuesta proinflamatoria que es característica de la patología de ENC. El documento WO 2011/128626 proporciona un procedimiento de suplementación nutricional de un sujeto humano que tiene una afección que causa una captación de ácidos grasos esenciales deficiente, comprendiendo dicho procedimiento administrar por vía oral a dicho sujeto una composición farmacéutica o nutracéutica que comprende una emulsión de aceite en agua gelificada tolerable fisiológicamente, en el que la fase oleosa comprende un ácido graso esencial o sal del mismo. El documento US 6.306.908 divulga fórmulas entéricas que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPU), p. ej. se describen ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA), esencialmente libres de coleserol para uso en procedimientos para reducir la incidencia de enterocolitis necrosante. Se prefieren composiciones de lípidos de yema de huevo ya que contienen AGPU de cadena larga omega-6 y omega-3 y están predominantemente en forma de fosfatidilcolina. Esto se cree que proporciona un efecto sinérgico. Bartholome A. *et al.* "Supplementation of Total Parenteral Nutrition with Butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaption after an 80% jejunoileal resection in neonatal piglets" *J. Parenteral and enteral Nutr*, 1 de enero de 2004, 2004 divulga que el butirato es el ácido graso de cadena corta responsable de incrementar los aspectos estructurales de adaptaciones intestinales al aumentar la proliferación y disminuir la apoptosis en las 4 horas después de la resección.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención, que está definida por las reivindicaciones, se refiere a un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un lactante, niño pequeño o niño, comprendiendo el producto nutricional una mezcla de monoglicéridos que contienen ácido graso y un componente ácido graso, en el que dicha mezcla está presente en el producto nutricional en una cantidad de al menos un 10 % en peso del componente graso, en el que al menos un 70 % de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácido graso están en la posición Sn-1, y el componente ácido graso se selecciona de ácidos graso libres y sales de ácidos grasos, en el que el componente ácido graso deriva de un aceite vegetal seleccionado del grupo consistente en aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación está dirigida a productos nutricionales, y específicamente a fórmulas para lactantes, que incluyen grasa predigerida que incluye monoglicéridos que contienen ácido graso y/o un componente ácido graso. Estas composiciones nutricionales pueden usarse ventajosamente para proporcionar una tolerancia mejorada, digestión y absorción mejoradas de nutrientes, incluyendo nutrientes no hidrosolubles/liposolubles y para reducir la incidencia de enterocolitis necrosante, cólicos y síndrome del intestino corto. En algunas realizaciones, el componente ácido graso puede estar en forma de ácido graso o proporcionarse como las sales de calcio o magnesio del ácido graso, proporcionando, por tanto, el beneficio adicional de nutrientes adicionales.

Una realización de la divulgación es un procedimiento para mejorar la absorción en un lactante, niño pequeño o niño. El procedimiento incluye administrar al lactante, niño pequeño o niño un producto nutricional que incluye al menos un 0,2 % en peso de materia seca total de al menos uno de un componente ácido graso libre y monoglicéridos que contienen ácido graso.

Otra realización de la divulgación es un procedimiento para mejorar la tolerancia en un lactante, niño pequeño o niño. El procedimiento incluye administrar al lactante, niño pequeño o niño un producto nutricional que incluye al menos un 0,2 % en peso de materia seca total de al menos uno de un componente ácido graso libre y monoglicéridos que contienen ácido graso.

Otra realización de la divulgación es un procedimiento para mejorar la digestión en un lactante, niño pequeño o niño. El procedimiento incluye administrar al lactante, niño pequeño o niño un producto nutricional que incluye al menos un 0,2 % en peso de materia seca total de al menos uno de un componente ácido graso libre y monoglicéridos que contienen ácido graso.

Se ha descubierto que los productos nutricionales tales como fórmulas para lactantes, niños pequeños y pediátricas que incluyen grasa predigerida, tal como monoglicéridos y ácidos grasos como se describe en la presente memoria, pueden reducir la carga global en el sistema digestivo de grasa del lactante para mejorar la digestión y absorción de

grasa del lactante, incluyendo la absorción de nutrientes no hidrosolubles/liposolubles. Específicamente, la absorción de grasa predigerida en la parte proximal del intestino delgado estimula la secreción de CCK, que promueve la maduración de células alfa pancreáticas y la secreción de enzimas digestivas. También se estimula la secreción de GLP-1 y GLP-2, lo que promueve adicionalmente la maduración del intestino.

5 Sorprendentemente, el uso de grasa predigerida y la posterior secreción de CCK y GLP-1 retarda el tránsito GI y estimula la secreción de enzimas pancreáticas, permitiendo una digestión y absorción de nutrientes más completa. La reducción de la cantidad de nutrientes que entran en el colon del lactante da como resultado una fermentación colónica reducida, que es parte de la causa de los problemas de gases y heces sueltas. Además, se ha descubierto que el uso
10 de grasa predigerida puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante, cólicos y/o síndrome del intestino corto.

Además, se ha descubierto que el componente ácido graso insaturado de la grasa predigerida puede reaccionar con fuentes de calcio o magnesio y las sales resultantes formadas son sorprendentemente biodisponibles. Junto con la provisión de una buena fuente de calcio o magnesio, estas sales de calcio o magnesio son también sorprendentemente
15 insípidas, en contraposición con los ácidos grasos que son generalmente amargos y confieren una fuerte sensación de ardor de garganta. Adicionalmente, se ha descubierto que las sales de calcio o magnesio de ácido graso actúan sorprendentemente estabilizando las emulsiones nutricionales, ya que no forman un depósito difícil de dispersar en la emulsión como tienden a hacer muchas sales de calcio insolubles. Como tal, en muchas realizaciones, la inclusión de sales de calcio o magnesio de ácido graso como parte de la grasa predigerida puede eliminar la necesidad de
20 estabilizantes tales como carragenano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 Las FIG. 1A y 1B muestran un dibujo de una emulsión de control y una emulsión experimental como se preparan en el ejemplo 19.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

30 Los productos nutricionales descritos en la presente memoria comprenden grasa predigerida. Dichos productos nutricionales incluyen monoglicéridos que contienen ácido graso y un componente ácido graso, de tal modo que el sistema de grasa predigerida incluye dos componentes. Al reducir la carga sobre el sistema digestivo del lactante, niño pequeño o niño, se cumplen una serie de beneficios mientras que se proporciona un producto estable biodisponible.
35 Estos y otros rasgos de los productos nutricionales, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen con detalle de aquí en adelante.

Los términos "empaquetamiento con autoclave" y "esterilización por autoclave" se usan intercambiabilmente en la presente memoria, y, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a la práctica común de rellenar un
40 envase, lo más típicamente un bote metálico u otro paquete similar, con un líquido nutricional y someter entonces el paquete relleno de líquido a la etapa de esterilización por calor necesaria, formando un producto líquido nutricional empaquetado por autoclave esterilizado.

El término "empaquetamiento aséptico", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a la fabricación de un producto empaquetado sin depender de la etapa de empaquetamiento con autoclave anteriormente descrita, donde el líquido nutricional y el paquete se esterilizan separadamente previamente al relleno, y se combinan entonces en condiciones de procesamiento esterilizadas o asépticas formando un producto líquido nutricional asépticamente empaquetado esterilizado.

50 Los términos "grasa" y "aceite", como se usan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se usan intercambiabilmente para hacer referencia a materiales lipídicos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos incluyen también materiales lipídicos sintéticos siempre que tales materiales sintéticos sean adecuados para administración oral a seres humanos.

55 El término "estable al almacenamiento", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a un producto nutricional que permanece comercialmente estable después de empaquetarse y almacenarse entonces a 18-24 °C durante al menos 3 meses, incluyendo de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses e incluyendo también de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

60 Los términos "formulación nutricional" o "producto nutricional" o "composición nutricional" como se usan en la presente

memoria se usan intercambiabilmente y, a menos que se especifique otra cosa, hacen referencia a fortificantes de leche humana líquidos y sólidos (incluyendo semilíquidos y semisólidos), fórmulas para lactantes prematuros líquidas y sólidas, fórmulas para lactantes líquidas y sólidas, fórmulas de continuación líquidas y sólidas, fórmulas pediátricas líquidas y sólidas y fórmulas para niños pequeños líquidas y sólidas. Los sólidos pueden ser polvos que pueden reconstituirse formando un líquido nutricional, todos los cuales comprenden uno o más de grasa, proteína y carbohidrato y son adecuados para consumo oral por un ser humano.

El término "líquido nutricional", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales en forma líquida lista para beber, en forma concentrada, y a líquidos nutricionales elaborados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en la presente memoria previamente a su uso.

El término "polvo nutricional", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales en forma fluida o aglomerable que pueden reconstituirse con agua u otro líquido acuoso previamente al consumo e incluye tanto polvos secados por pulverización como mezclados en seco/combinados en seco.

El término "lactante", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona de 12 meses o menos. El término "lactante prematuro", como se usa en la presente memoria, hace referencia a un lactante nacido previamente a las 36 semanas de gestación.

El término "niño pequeño", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona mayor de un año de edad a tres años de edad.

El término "niño", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a una persona mayor de tres años de edad a doce años de edad.

El término "grasa predigerida" como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a monoglicéridos que contienen ácido graso y/o un componente ácido graso.

El término "fórmula para lactantes", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para consumo por un lactante como fuente principal de nutrición.

El término "fórmula para lactantes prematuros", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para consumo por un lactante prematuro como fuente principal de nutrición.

El término "fortificante de leche humana", como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a productos nutricionales líquidos y sólidos adecuados para mezclar con leche natural o fórmula para lactantes prematuros o fórmula para lactantes para consumo por un lactante prematuro o a término.

El término "monoglicérido que contiene ácido graso" como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a un glicérido consistente en una cadena de ácido graso unida covalentemente a una molécula de glicerol a través de un ligamiento éter en una de las posiciones Sn-1 (α), Sn-2 (β) o Sn-3 (α') de la molécula de glicerol.

El término "componente ácido graso" como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a ácidos grasos libres o sales de ácido graso tales como sales de calcio o magnesio de ácido graso derivadas de una fuente que tiene menos de un 20 % (en peso) de ácido mirístico, palmítico y esteárico total.

El término "nutriente liposoluble" como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique otra cosa, hace referencia a nutrientes no hidrosolubles tales como vitaminas oleosolubles (liposolubles) (p.ej. vitaminas A, D, E y K), carotenoides (p.ej., luteína, beta-caroteno, licopeno, etc.), glicolípidos (gangliósidos), esteroides y fitoquímicos.

Los intervalos numéricos como se usan en la presente memoria pretenden incluir cada número y subconjunto de números dentro de ese intervalo, tanto divulgado específicamente como no. Además, estos intervalos numéricos deberían considerarse que proporcionan apoyo para una reivindicación dirigida a cualquier serie de subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, una divulgación de 1 a 10 debería considerarse como que apoya un intervalo de 2 a 8, de 3 a 7, de 5 a 6, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6, de 3,5 a 9,9 y demás.

Todas las referencias a características singulares o limitaciones de la presente divulgación incluirán la correspondiente característica o limitación plural, y viceversa, a menos que se especifique otra cosa o esté implicado claramente lo contrario por el contexto en que se hace la referencia.

- 5 Todas las combinaciones de etapas de procedimiento o proceso como se usan en la presente memoria pueden practicarse en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en que se elabora la combinación referenciada.

- 10 Las diversas realizaciones de los productos nutricionales de la presente divulgación pueden estar también sustancialmente libres de cualquier ingrediente o rasgo opcional o seleccionado descrito en la presente memoria, a condición de que el producto nutricional restante siga conteniendo todos los ingredientes o rasgos requeridos descritos en la presente memoria. En este contexto, y a menos que se especifique otra cosa, el término "sustancialmente libre" significa que el producto nutricional seleccionado contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos del 1 %, incluyendo menos del 0,5 %, incluyendo menos del 0,1 %, e incluyendo también el porcentaje cero, en peso de tal ingrediente opcional o seleccionado.

- 15 Los productos nutricionales y procedimientos pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos de los productos como se describen en la presente memoria, así como cualquier elemento adicional u opcional descrito en la presente memoria o útil de otro modo en las aplicaciones de producto nutricional y procedimiento.

Forma de producto

- 25 Los productos nutricionales que contienen grasa predigerida y procedimientos asociados de la presente divulgación pueden formularse y administrarse en cualquier forma de producto oral conocida o adecuada de otro modo. Son adecuadas cualquier forma sólida, semisólida, líquida, semilíquida o en polvo, incluyendo combinaciones o variaciones de las mismas, son adecuadas para uso en la presente memoria, a condición de que tales formas permitan un suministro oral seguro y efectivo al individuo de los ingredientes como también se definen en la presente memoria.
- 30 Los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen grasa predigerida como se describe en la presente memoria. Los productos pueden incluir opcionalmente monoglicéridos que contienen ácido graso o un componente ácido graso en combinación con otras fuentes de grasa como se señala a continuación.

- 35 Los productos pueden incluir cualquier forma de producto que comprenda los ingredientes descritos en la presente memoria, y que sea segura y efectiva para administración oral. Los productos nutricionales pueden formularse para incluir solo los ingredientes descritos en la presente memoria, o pueden modificarse con ingredientes opcionales para formar una serie de diferentes formas de producto.

- 40 Los productos nutricionales de la presente divulgación se formulan preferiblemente como formas de producto dietético, que se definen en la presente memoria como aquellas realizaciones que comprenden los ingredientes de la presente divulgación en una forma de producto que contiene entonces al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y contiene preferiblemente también vitaminas, minerales o combinaciones de los mismos. En muchas realizaciones, el producto comprenderá grasa predigerida en combinación con proteína, carbohidrato, vitaminas y minerales para producir un producto nutricional.

- 45 Los productos nutricionales pueden formularse con suficientes clases y cantidades de nutrientes para proporcionar una fuente de nutrición única, primaria o suplementaria, o para proporcionar un producto nutricional especializado para uso en individuos aquejados de enfermedades o afecciones específicas o con un beneficio nutricional diana.

- 50 Los ejemplos específicos no limitantes de formas de producto adecuadas para uso con la grasa predigerida como se divulga en la presente memoria incluyen, por ejemplo, fortificantes de leche humana líquidos y en polvo, fórmulas para lactantes prematuros líquidas y en polvo, fórmulas para lactantes líquidas y en polvo, fórmulas elementales y semielementales líquidas y en polvo, fórmulas pediátricas líquidas y en polvo y fórmulas para niños pequeños líquidas y en polvo.

Líquidos nutricionales

- 60 Los líquidos nutricionales incluyen tanto líquidos nutricionales concentrados como listos para usar. Estos líquidos nutricionales se formulan lo más típicamente como suspensiones o emulsiones.

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

Las emulsiones nutricionales pueden ser y son típicamente estables al almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta aproximadamente un 95 % en peso de agua, incluyendo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, incluyendo también de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % e incluyendo también de aproximadamente 70 % a aproximadamente 88 % en peso de agua de las emulsiones nutricionales. Las emulsiones nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero lo 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, e incluyendo también de aproximadamente 1,085 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml.

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de casos las emulsiones comprenden generalmente al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Generalmente, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz (740-810 kcal/l) se usan más comúnmente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/l) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 100 kcal/l a aproximadamente 660 kcal/l, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/l a aproximadamente 500 kcal/l.

La emulsión nutricional puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero está lo más ventajosamente en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluyendo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,3, incluyendo de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2.

Aunque el tamaño de ración para la emulsión nutricional puede variar dependiendo de una serie de variables, el tamaño de ración típico es generalmente de al menos 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 de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 250 ml, e incluyendo de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 240 ml.

Como se señala anteriormente, los productos nutricionales pueden estar también en forma de un semilíquido, que incluye aquellas formas que son de propiedades intermedias, tales como propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Los semilíquidos ejemplares incluyen batidos espesos y geles líquidos.

40 **Sólidos nutricionales**

Los sólidos nutricionales pueden estar en cualquier forma sólida, pero están típicamente en forma de composiciones particuladas fluidas o sustancialmente fluidas, o al menos composiciones particuladas. Las formas de producto sólido nutricional particularmente adecuadas incluyen composiciones en polvo secadas por pulverización, aglomeradas o combinadas en seco. Las composiciones pueden aglomerarse y medirse fácilmente con una cuchara u otro dispositivo similar, donde las composiciones pueden reconstituirse fácilmente por el usuario pretendido con un líquido acuoso adecuado, típicamente agua, formando una formulación nutricional para uso oral o entérico inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente al cabo de aproximadamente 48 horas, lo más típicamente al cabo de aproximadamente 24 horas, preferiblemente justo después de la reconstitución.

Los polvos nutricionales pueden reconstituirse con agua previamente al uso a una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de casos los polvos se reconstituyen con agua formando composiciones que comprenden al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Generalmente, las fórmulas de 22-24 kcal/fl oz (740-810 kcal/l) se usan más comúnmente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las fórmulas de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/l) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50 kcal/l a aproximadamente 660 kcal/l, incluyendo de aproximadamente 100 kcal/l a aproximadamente 500 kcal/l.

Como se señala anteriormente, los productos nutricionales pueden estar también en forma de un semisólido, que incluye aquellas formas que son de propiedades intermedias, tales como rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semisólidos incluyen púdines, gelatinas y masas.

5 **Sistema de grasa predigerida**

A. Monoglicéridos que contienen ácido graso

Los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen monoglicéridos que contienen ácido graso, también conocidos como monoacilgliceroles, en combinación con un componente ácido graso como se describe a continuación. Los monoglicéridos son metabolitos normales en el cuerpo formados durante la degradación de triglicéridos y diglicéridos. Como se señala, los monoglicéridos que contienen ácido graso pueden incluirse en los productos nutricionales en combinación con un componente ácido graso, tal como ácidos grasos y/o sales de ácido graso como se describe a continuación, o pueden incluirse en los productos nutricionales en ausencia del componente ácido graso.

Los monoglicéridos que contienen ácido graso adecuado para uso en los productos nutricionales pueden incluir ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de 4 a 22 átomos de carbono, incluyendo ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de 14 a 20 átomos de carbono, e incluyendo ácido palmítico (16 átomos de carbono). Los productos nutricionales de la invención comprenden monoglicéridos, donde al menos un 70 % de los ácidos grasos en los monoglicéridos están en la posición Sn-1, incluyendo palmitato de monoglicerol, que tiene al menos aproximadamente un 70 % de los residuos de ácido palmítico en la posición Sn-1 (a la que se hace referencia también como posición alfa), incluyendo al menos aproximadamente un 80 % en la posición Sn-1, e incluyendo de aproximadamente un 85 % a aproximadamente un 100 % en la posición Sn-1. Además, en algunas realizaciones, los monoglicéridos incluidos en los productos nutricionales descritos en la presente memoria pueden incluir cantidades traza de diglicéridos glicerol libre y/o ácidos grasos libres. Como se usa en la presente memoria, el término "cantidades traza" significa cantidades que no superan un 10 % en peso, pero más comúnmente menos de un 7,5 % en peso.

En una realización específica, los monoglicéridos (y opcionalmente el componente ácido graso como se discute a continuación) en el producto nutricional se proporcionan parcial o totalmente al producto mediante el uso de manteca hidrolizada o sebo hidrolizado. Pueden añadirse manteca, sebo y otros productos de base animal al producto nutricional e hidrolizarse a monoglicéridos y ácidos grasos por la lipasa pancreática. Como alternativa, la manteca o sebo puede hidrolizarse previamente a la incorporación al producto nutricional para producir monoglicéridos y ácidos grasos, que pueden introducirse en el producto nutricional. La manteca, sebo o manteca o sebo hidrolizados pueden proporcionar una parte o todos los monoglicéridos y/o ácidos grasos en el producto nutricional.

En otra realización, los monoglicéridos en el producto nutricional derivan parcial o totalmente de aceites tales como aceites vegetales, aceites marinos, aceites de pescado, aceite de algas, aceites fúngicos, resina de árbol y combinaciones de los mismos. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de soja y combinaciones de los mismos.

Los monoglicéridos que contienen ácido graso están presentes en los productos nutricionales en cantidades de al menos aproximadamente un 10 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 20 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional, incluyendo de 12% a 45 %, incluyendo de 15% a 25 % e incluyendo aproximadamente un 10%, incluyendo aproximadamente un 15 %, incluyendo aproximadamente un 20 %, incluyendo aproximadamente un 25 %, incluyendo aproximadamente un 30 % e 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 un 100 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional.

En una realización específica, cuando el producto nutricional es un polvo nutricional que incluye un componente graso de aproximadamente un 28 % (en peso del polvo nutricional), los monoglicéridos que contienen ácido graso están presentes a un nivel de aproximadamente un 10 % (en peso del componente graso) o de aproximadamente 2,8 g de monoglicéridos que contienen ácido graso por 100 gramos de polvo nutricional.

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional listo para usar que incluye un componente graso de aproximadamente un 3,67 % (en peso del líquido nutricional listo para usar), los monoglicéridos que contienen ácido graso están presentes a un nivel de aproximadamente un 10 % (en peso del componente graso) o aproximadamente 0,367 g de monoglicéridos que contienen ácido graso por 100 gramos de líquido nutricional listo

para usar.

En otra realización específica, cuando el producto nutricional es un líquido nutricional concentrado que incluye un componente graso de aproximadamente un 7,34 % (en peso del líquido nutricional concentrado), los monoglicéridos que contienen ácido graso están presentes a un nivel de aproximadamente un 10 % (en peso del componente graso), o aproximadamente 0,734 g de monoglicéridos que contienen ácido graso por 100 g de líquido nutricional concentrado.

Además de proporcionar los numerosos beneficios esbozados anteriormente, se ha encontrado también que los monoglicéridos que contienen ácido graso tienen actividad antivírica y/o antibacteriana en los productos nutricionales. Específicamente, se ha encontrado que la presencia de monoglicéridos que contienen ácido graso en productos nutricionales mata patógenos y/o retarda su replicación.

B. Componente ácido graso

Además de los monoglicéridos que contienen ácido graso descritos anteriormente, los productos nutricionales de la presente divulgación incluyen un componente ácido graso que comprende ácidos grasos como parte del sistema de grasa predigerida. Los ácidos grasos son metabolitos normales en el cuerpo formados especialmente durante la degradación de grasa (triglicéridos, diglicéridos, ésteres de colesterol y ciertos fosfolípidos). Este componente ácido graso está separado y es distinto de los monoglicéridos que contienen ácido graso discutidos anteriormente.

Puede incluirse en los productos nutricionales cualquier ácido graso beneficioso en un producto nutricional como parte del sistema de grasa predigerida. En una realización, el ácido graso es un ácido graso libre insaturado. En algunas realizaciones que incluyen ácidos grasos libres insaturados, la cantidad total de ácidos grasos libres insaturados con una longitud de cadena mayor de 14 átomos de carbono es menor de un 15 % en peso. Los ácidos grasos ejemplares adecuados para inclusión en los productos nutricionales descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido docosahexaenoico, ácido estearidónico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúico, ácido nervónico y mezclas y combinaciones de los mismos. Los ácidos grasos particularmente preferidos incluyen ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido linolenico, ácido docosahexaenoico y ácido oleico.

El componente ácido graso para inclusión en el sistema de grasa predigerida se selecciona de ácidos grasos libres o sales de ácidos grasos, donde dicho componente ácido graso deriva de un aceite vegetal seleccionado de aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja y combinaciones de los mismos. En una realización, cuando se usa grasa animal, los ácidos grasos derivan por hidrólisis enzimática de manteca o sebo y el nivel de ácido palmítico y esteárico en la mezcla de ácidos grasos resultante se reduce a menos del 20 % de los ácidos grasos totales, incluyendo menos del 2 % de los ácidos grasos totales. En otra realización, al menos algunos de los ácidos grasos derivan de aceite de soja o resina de árbol. Una vez derivados de la fuente de aceite, los ácidos grasos están sustancialmente libres de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos.

Generalmente, los ácidos grasos derivarán de un aceite de fuente de aceite que contenga menos de aproximadamente un 20 % (en peso) de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico. En algunas realizaciones, los ácidos grasos derivarán de un aceite de fuente que contenga menos de aproximadamente un 15 % (en peso), incluyendo menos de aproximadamente un 10 % (en peso), incluyendo menos de aproximadamente un 5 % (en peso) e incluyendo menos de un 2 % (en peso) de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico.

En una realización específica, los ácidos grasos derivan de un aceite de fuente que contiene menos de aproximadamente un 20 % (en peso), incluyendo de aproximadamente un 10 % (en peso) a aproximadamente un 15 % (en peso) de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico. En otra realización específica, el producto nutricional incluye ácido palmítico en una cantidad de menos de aproximadamente un 10 % (en peso) de los ácidos grasos totales.

En algunas realizaciones, los productos nutricionales pueden incluir los ácidos grasos en forma de sal; es decir, los ácidos grasos pueden añadirse a los productos nutricionales como sales de ácido graso. En una realización adecuada, se añaden los ácidos grasos al producto nutricional en forma de sales de calcio de ácido graso, sales de magnesio de ácido graso o una combinación de las mismas.

Las sales de ácido graso pueden prepararse por un especialista en la materia basándose en la divulgación de la presente memoria. En un proceso adecuado, pueden prepararse emulsiones que incluyen sales de calcio de ácido graso C₁₀-C₂₄ preparando en primer lugar las sales de ácido graso usando varias fuentes de partida de calcio mezcladas con al menos una fuente de ácidos grasos C₁₀-C₂₄. Más particularmente, en un procedimiento, puede

formarse una fuente de partida que comprende ácidos grasos C_{10} - C_{24} en una combinación de triglicéridos o en forma libre mediante contacto con hidróxido de calcio y/o carbonato de calcio y/o fosfato de calcio. En otro procedimiento, pueden elaborarse ácidos grasos C_{10} - C_{24} en una combinación de triglicéridos o en forma libre mediante contacto con $CaCl_2$ hidratado o $Ca(AcO)_2$ a un pH de 6 a aproximadamente 7,5.

5

Los procedimientos anteriores pueden realizarse bajo atmósfera inerte, p.ej. bajo N_2 o argón. En otros ejemplos, puede realizarse cualquiera de los procedimientos divulgados bajo atmósfera ambiental (p.ej., donde la reacción no se realiza bajo una atmósfera baja en oxígeno).

- 10 La fuente que comprende los ácidos grasos C_{10} - C_{24} y la fuente de calcio pueden mezclarse mediante cualquier procedimiento conocido en la materia. "Mezclado" no pretende implicar un resultado particular de mezclado, tal como la disolución de ningún componente a un nivel particular o la formación de una composición particular tal como una mezcla homogénea, aunque pueden producirse dichas mezclas y pueden disolverse algunos componentes por mezclado. El mezclado puede ser vigoroso y puede practicarse manualmente, o mediante un dispositivo mecánico tal
- 15 como, pero sin limitación, un mezclador estático, un agitador magnético, un agitador mecánico, centrifugadora o dispositivo rotatorio. El mezclado puede practicarse impulsando o burbujeando un gas a través de la mezcla o por sonicación.

- El mezclado de la fuente de ácidos grasos C_{10} - C_{24} con una fuente de calcio puede practicarse durante al menos 1
- 20 minuto. El mezclado puede practicarse también durante al menos 1, 5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 minutos, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un extremo superior o inferior según sea apropiado.

- El mezclado puede practicarse a diversas temperaturas, pero, típicamente, el procedimiento tiene lugar a una
- 25 temperatura elevada. La temperatura elevada precisa puede depender de las fuentes de partida particulares de ácidos grasos C_{10} - C_{24} o calcio y de las cantidades de los mismos que se usen. Las temperaturas adecuadas a la que puede practicarse el mezclado divulgado incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 °C o de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 °C.

30

Las fuentes que comprenden ácidos grasos C_{10} - C_{24} o calcio pueden calentarse también previamente al mezclado. Tal etapa de precalentamiento puede practicarse a cualquiera de las temperaturas o intervalos de temperatura descritos en la presente memoria.

- 35 En algunas realizaciones, el mezclado de ácidos grasos C_{10} - C_{24} y calcio puede realizarse bajo presión reducida. Una presión adecuada es menor o igual a aproximadamente 1 torr o menor o igual a aproximadamente 0,1 torr.

- En una realización deseable, las sales de calcio de ácido graso C_{10} - C_{24} se preparan añadiendo ácidos grasos insaturados libres C_{10} - C_{24} y una fuente de calcio, tal como $Ca(OH)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, citrato de Ca o una mezcla de
- 40 estas sales, formando una combinación de aceites. Más particularmente, se disuelven los ácidos grasos en una solución acuosa caliente (p.ej., que tiene una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C). El pH de la solución puede ajustarse, típicamente, a un pH de aproximadamente 10-11, usando KOH o NaOH. Se añade entonces calcio a la solución que contiene ácido graso disuelto. Típicamente, se permiten asentar los ácidos grasos y el calcio durante 10 minutos para asegurar una reacción completa entre los ácidos grasos y los iones de calcio. Se
- 45 homogeneiza entonces la mezcla formando la combinación de aceites.

- En un ejemplo proporcionado para información, puesto que no es de acuerdo con la invención, se prepara una mezcla de sales de calcio de ácido graso que incluye ácidos grasos de aceite de pescado, aceite de algas, aceite fúngico y
- 50 aceite de soja como parte del sistema de grasa predigerida. Se mezclan conjuntamente el aceite de pescado, aceite de algas, aceite fúngico y aceite de soja y se hidrolizan con hidróxido de potasio bajo capa de nitrógeno. Se añade entonces una fuente de calcio, tal como cloruro de calcio, a la mezcla para reaccionar con los ácidos grasos, produciendo sales de calcio de ácido graso insolubles. Las sales de ácido graso insolubles pueden aislarse por filtración y lavarse con agua previamente al secado a vacío.

- 55 Se ha encontrado sorprendentemente que, aunque las sales de ácido graso, tales como sales de calcio de ácido graso, son generalmente insolubles en productos nutricionales, no sedimentan en solución formando una capa de sedimento difícil de redispersar. Por tanto, el uso de sales de calcio y/o magnesio de ácido graso permite un mejor suministro de calcio/magnesio y, en muchas realizaciones, puede eliminar la necesidad de estabilizantes adicionales, tales como carragenano, de tal modo que el producto puede estar sustancial o completamente "libre de carragenano".

60

Por consiguiente, el uso de sales de ácido graso permite una biodisponibilidad de calcio y/o magnesio y ácido graso mejorada en comparación con productos que usan fosfato de calcio o carbonato de calcio como fuente de calcio.

- Además, se ha encontrado que el uso de sales de ácido graso en los productos nutricionales de la presente divulgación
5 proporciona ácidos grasos biodisponibles tales como ácido araquidónico (ARA) y similares, que se muestra que potencian el crecimiento de lactantes. El uso de grasa predigerida proporciona también un producto nutricional cremoso con estabilidad de producto mejorada y una vida útil más larga.

- Los productos nutricionales incluyen generalmente ácidos grasos o sales de ácido graso en una cantidad de al menos
10 aproximadamente un 10 % (en peso) del componente graso incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15 %, incluyendo al menos aproximadamente un 20 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 %, e incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, incluyendo aproximadamente un 15 %, incluyendo aproximadamente un 20 %, incluyendo aproximadamente un 25 %, incluyendo
15 aproximadamente un 30 %, incluyendo aproximadamente un 35 % e incluyendo además 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 un 100 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional.
- 20 De acuerdo con la invención, los productos nutricionales incluyen una mezcla de un componente ácido graso y monoglicéridos que contienen ácido graso. El producto nutricional contiene la mezcla en una cantidad de al menos un 10 % (en peso) del componente graso incluido en el producto nutricional, incluyendo al menos aproximadamente un 15 %, incluyendo al menos aproximadamente un 20 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 65 %, incluyendo de aproximadamente 25 % a
25 aproximadamente 50 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %, e incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, incluyendo aproximadamente un 15 %, incluyendo aproximadamente un 20 %, incluyendo aproximadamente un 25 %, incluyendo aproximadamente un 30 %, incluyendo aproximadamente un 35 %, e incluyendo además aproximadamente un 40 % o incluso aproximadamente un 50 %, o incluso aproximadamente un 60 %, o incluso aproximadamente un 70 %, o
30 incluso aproximadamente un 80 %, o incluso aproximadamente un 90 %, o incluso aproximadamente un 100 % en peso del componente graso incluido en el producto nutricional.

- En otras realizaciones, los productos nutricionales incluyen un componente ácido graso, monoglicéridos que contienen ácido graso en combinación y en una cantidad de al menos un 0,2 % (en peso), incluyendo al menos un 1 % (en peso),
35 incluyendo al menos un 2 % (en peso) e incluyendo al menos un 5 % (en peso) de la materia seca total en el producto nutricional.

Macronutrientes

- 40 Aunque las concentraciones o cantidades totales de grasa, proteína y carbohidratos pueden variar dependiendo del tipo de producto (es decir, fortificante de leche humana, fórmula para lactantes, etc.), la forma de producto (es decir, sólido, polvo, líquido listo para usar o líquido concentrado nutricional) y las necesidades dietéticas diana del usuario pretendido, tales concentraciones o cantidades entrarán lo más típicamente dentro de uno de los siguientes intervalos expresados, incluyendo cualquier otro ingrediente de grasa, proteína y/o carbohidrato como se describe en la presente
45 memoria.

- Para los productos de fórmula para lactantes prematuros y a término líquida, las concentraciones de carbohidrato oscilarán lo más típicamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 7 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % en peso de la fórmula
50 para lactantes prematuros o a término; las concentraciones de grasa (incluyendo tanto grasa predigerida como cualquier otra fuente de grasa) oscilan lo más típicamente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 %, e incluyendo también de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término; y las concentraciones de proteína oscilan lo más típicamente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1
55 % a aproximadamente 15 %, e incluyendo también de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % en peso de la fórmula para lactantes prematuros o a término.

- Para los productos fortificantes de leche humana líquidos, las concentraciones de carbohidrato oscilan lo más típicamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 75 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a
60 aproximadamente 50 %, incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso del fortificante de

leche humana; las concentraciones de grasa (incluyendo tanto grasa predigerida como cualquier otra fuente de grasa) oscilan lo más típicamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 37 %, e incluyendo también de aproximadamente 18 % a aproximadamente 30 % en peso del fortificante de leche humana; y las concentraciones de proteína oscilan lo más típicamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, e incluyendo también de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso del fortificante de leche humana.

El nivel o cantidad de carbohidratos, grasas y/o proteínas en los productos nutricionales líquidos puede caracterizarse también, además, o como alternativa como un porcentaje de las calorías 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 lo más típicamente dentro de cualquiera de los intervalos calóricos (realizaciones A-F) descritos en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

% de cal. totales del nutriente	Realización A	Realización B	Realización C
Carbohidrato	0-98	2-96	10-75
Proteína	0-98	2-96	5-70
Grasa	0-98	2-96	20-85
	Realización D	Realización E	Realización F
Carbohidrato	30-50	25-50	25-50
Proteína	15-35	10-30	5-30
Grasa	35-55	1-20	2-20

15 En un ejemplo específico, las fórmulas para lactantes líquidas (tanto listas para usar como líquidos concentrados) incluyen aquellas realizaciones en que el componente proteico puede comprender de aproximadamente 7,5 % a aproximadamente 25 % del contenido calórico de la fórmula; el componente de carbohidrato puede comprender de aproximadamente 35 % a aproximadamente 50 % del contenido calórico total de la fórmula para lactantes; y el componente graso puede comprender de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % del contenido calórico total de la fórmula para lactantes. Estos intervalos se proporcionan solo como ejemplo, y no se pretende que sean limitantes. Se señalan intervalos adecuados adicionales en la siguiente tabla (cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente").

% de cal. totales del nutriente	Realización G	Realización H	Realización I
Carbohidratos:	20-85	30-60	35-55
Grasa:	5-70	20-60	25-50
Proteína:	2-75	5-50	7-40

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

35 Para fortificantes de leche humana en polvo, el componente proteico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 55 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, e incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del fortificante de leche humana; el componente graso está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, e incluyendo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso del fortificante de leche humana; y el componente carbohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 75 %, incluyendo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % e incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % en peso del fortificante de leche humana.

La cantidad o concentración total de grasa, carbohidrato y proteína en los productos nutricionales en polvo de la presente divulgación puede variar considerablemente dependiendo del producto seleccionado y de las necesidades dietéticas o médicas del usuario pretendido. Se exponen a continuación ejemplos adecuados de concentraciones de macronutrientes. En este contexto, la cantidad o concentración total hace referencia a todas las fuentes de grasa,

carbohidrato y proteína en el producto en polvo. Para productos nutricionales en polvo, tales cantidades o concentraciones totales se formulan lo más típica y preferiblemente dentro de cualquiera de los intervalos expresados descritos en la siguiente tabla (todos los números tienen "aproximadamente" delante de ellos).

% de cal. totales del nutriente	Realización J	Realización K	Realización L
Carbohidrato	1-85	30-60	35-55
Grasa	5-70	20-60	25-50
Proteína	2-75	5-50	7-40

5

Grasa

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender, además de grasa predigerida, una fuente o fuente adicionales de grasa (haciéndose referencia a la cantidad total de grasa en la presente memoria como el "componente graso" o "sistema graso" del producto nutricional). Las fuentes adicionales adecuadas de grasa para uso en la presente memoria incluyen cualquier grasa o fuente de grasa que sea adecuada para uso en un producto nutricional oral y que sea compatible con los elementos y rasgos de tales productos.

Los ejemplos no limitantes de grasas adicionales adecuadas o fuentes de las mismas para uso en los productos nutricionales descritos en la presente memoria incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo rico en oleico, ácidos oleicos (EMERSOL 6313 OLEIC ACID), aceite de TCM (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol rico en oleico, aceites de palma y de semilla de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceites marinos, aceites de pescado, aceites fúngicos, aceites de algas, aceites de semilla de algodón y combinaciones de los mismos. En una realización, las grasas adecuadas o fuentes de las mismas incluyen aceites y combinaciones de aceites que incluyen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), preferiblemente LC-PUFA que tienen cuatro o más dobles enlaces. Algunos ácidos poliinsaturados específicos no limitantes para inclusión incluyen, por ejemplo, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (ARA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y similares.

Generalmente, la grasa predigerida descrita en la presente memoria se incluye en el producto nutricional en combinación con una, dos, tres, cuatro o más fuentes de grasa adicionales. En una realización, se combinan conjuntamente monoglicéridos (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerol), ácidos grasos (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite rico en oleico y aceite de coco para proporcionar el componente graso en un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 23 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso, los ácidos grasos están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso, el aceite rico en oleico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 % y aproximadamente un 30 % en peso del componente graso y el aceite de coco está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso.

En otra realización, se combinan conjuntamente monoglicéridos que contienen ácido graso (deseablemente en forma de palmitato de monoglicerilo), un componente ácido graso (deseablemente en forma de sales de calcio), un aceite de cártamo rico en oleico y aceite de coco para proporcionar el componente graso en un producto nutricional. En esta realización, los monoglicéridos están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 23 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso, los ácidos grasos están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso, el aceite rico en oleico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 % y aproximadamente un 30 % en peso del componente graso, y el aceite de coco está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, incluyendo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %,

incluyendo aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 25 % en peso del componente graso.

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

- En otra realización, el componente graso comprende aproximadamente un 38 % (en peso) de aceite de cártamo rico en oleico, aproximadamente un 17 % (en peso) de aceite de coco, aproximadamente un 23 % (en peso) de palmitato de monoglicerol, aproximadamente un 20 % (en peso) de sales de calcio de ácido graso, aproximadamente un 0,5 % (en peso) de aceite que contiene DHA y aproximadamente un 1,0 % (en peso) de aceite que contiene ARA.

Proteína

- Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender opcionalmente, además, proteína además de la grasa predigerida. Es adecuada para uso en combinación con la grasa predigerida cualquier fuente de proteína que sea adecuada para uso en productos nutricionales orales y que sea compatible con los elementos y rasgos de tales productos.
- Los ejemplos no limitantes de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para uso en los productos nutricionales incluyen proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas o fuentes de proteína que pueden derivar de cualquier fuente conocida o adecuada de otro modo tal como leche (p.ej., caseína, suero), animal (p.ej., carne, pescado), cereal (p.ej., arroz, maíz), vegetal (p.ej. soja) o combinaciones de las mismas. Los ejemplos no limitantes de tales proteínas incluyen aislamientos de proteína de leche, concentrados de proteína de leche como se describe en la presente memoria, aislamientos de proteína caseína, caseína hidrolizada extensamente, proteína de suero, caseinatos de sodio o calcio, leche de vaca entera, leche parcial o completamente desnatada, aislamientos de proteína de soja, concentrados de proteína de soja y demás.

Carbohidrato

- Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender opcionalmente, además, cualquier carbohidrato que sea adecuado para uso en un producto nutricional oral y que sea compatible con los elementos y rasgos de tales productos.
- Los ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados o fuentes de los mismos para uso en los productos nutricionales descritos en la presente memoria pueden incluir maltodextrina, almidón hidrolizado o modificado o almidón de maíz, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, carbohidratos derivados de guisante, carbohidratos derivados de patata, tapioca, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz rico en fructosa, miel, alcoholes de azúcar (p.ej., maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (p.ej., sucralosa, acesulfamo de potasio, estevia) 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 procesamiento de los productos o servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población diana. Muchos de tales ingredientes opcionales son conocidos o adecuados de otro modo para uso en alimentos médicos u otros productos nutricionales o formas de dosificación farmacéutica y pueden usarse también en las composiciones de la presente memoria, a condición de que tales ingredientes opcionales sean seguros para administración oral y sean compatibles con los ingredientes en la forma de producto seleccionada.

Los ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, fructoligosacáridos, galactoligosacáridos, prebióticos, productos activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describen en la presente memoria, colorantes, aromas, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsionantes, lubricantes y demás.

Los productos nutricionales pueden comprender además un agente edulcorante, preferiblemente incluyendo al menos un alcohol de azúcar tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomaltitol y lactitol, e incluyendo preferiblemente también al menos un edulcorante artificial o de alta potencia tal como acesulfamo de potasio, aspartamo, sucralosa, sacarina, estevia y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como combinación de un alcohol de azúcar y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de realizaciones de bebida líquida de la presente divulgación que tienen un perfil de aroma deseable. Estas combinaciones de edulcorante son especialmente efectivas para enmascarar aromas indeseables asociados a veces a la adición de proteínas vegetales a una bebida líquida. Las concentraciones de alcohol de azúcar opcional en el producto nutricional pueden oscilar de al menos 0,01 %, incluyendo de 0,1 % a aproximadamente 10 %, e incluyendo también de aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 % en peso del producto nutricional. Las concentraciones de edulcorante artificial opcional pueden oscilar de aproximadamente 0,01%, incluyendo de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, incluyendo también de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % en peso del producto nutricional.

Puede incluirse un agente de flujo o agente antiapelmazamiento en los productos nutricionales como se describen en la presente memoria para retardar la aglutinación o apelmazamiento del polvo con el tiempo y para hacer que una realización en polvo fluya fácilmente de su envase. Cualquier agente de flujo o antiapelmazamiento conocido que sea conocido o adecuado de otro modo para uso en un polvo o forma de producto nutricional es adecuado para uso en la presente memoria, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fosfato de tricalcio, silicatos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente de flujo o agente antiapelmazamiento en el producto nutricional varía dependiendo de la forma de producto, los demás ingredientes seleccionados, las propiedades de flujo deseadas y demás, pero lo más típicamente oscila de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 4 %, incluyendo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % en peso del producto nutricional.

Puede incluirse también un estabilizante en los productos nutricionales. Cualquier estabilizante que sea conocido o adecuado de otro modo para uso en un producto nutricional es también adecuado para uso en la presente memoria, incluyendo algunos ejemplos no limitantes de los mismos carragenano y gomas tales como goma xantana. El estabilizante puede representar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5,0 %, incluyendo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, incluyendo de aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1,5 % en peso del producto nutricional.

Las composiciones de productos nutricionales pueden comprender además cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, incluyendo los ejemplos no limitantes de los mismos vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B₁₂, carotenoides (p.ej., 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, incluyendo los ejemplos no limitantes de los mismos calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro y combinaciones de los mismos. Además, en algunas realizaciones, los productos nutricionales pueden estar libres de carragenano.

Procedimientos de fabricación

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o efectiva de otro modo para preparar la forma sólida o líquida del producto seleccionado. Son conocidas muchas de tales técnicas para cualquier forma de producto dado, tales como líquidos o polvos nutricionales, y pueden aplicarse fácilmente por un especialista en la materia a los productos nutricionales descritos en la presente memoria.

Los productos nutricionales de la presente divulgación pueden prepararse, por lo tanto, mediante cualquiera de una variedad de procedimientos de producción o fabricación conocidos o efectivos de otro modo. En un proceso de fabricación adecuado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones separadas, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PEG), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PEA). La suspensión de PEG se forma calentando y mezclando el aceite (p.ej., monoglicérido y/o ácidos grasos, aceite que contiene ácido graso, aceite de colza, aceite de maíz, etc.) y añadiendo entonces un emulsionante (p.ej. lecitina), vitaminas liposolubles y una porción de la proteína total (p.ej., concentrado de proteína de leche, etc.) con calor y agitación continuos. La suspensión de CHO-MIN se forma añadiendo con agitación caliente a agua: minerales (p.ej., citrato de potasio, fosfato de dipotasio, citrato de sodio, etc.), oligominerales y ultraoligominerales (premezcla de OM/UOM) y/o agentes espesantes o de suspensión (p.ej., Avicel, gelano y carragenano). La suspensión de CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor y agitación continuos antes de añadir minerales adicionales (p.ej., cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y/o carbohidratos (p.ej., fructoligosacáridos, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). Se forma entonces la suspensión de PEA mezclando con calor y agitación la proteína restante, si la hubiera.

En una realización específica de la presente divulgación, puede añadirse toda, o una parte, de la grasa predigerida incluida en el producto nutricional a la suspensión de CHO-MIN, que contiene menos de un 5 % (en peso de la suspensión de CHO-MIN) de grasa en forma de triglicéridos. En esta realización, al menos un 5 % (en peso) de la grasa total presente en el producto nutricional está en forma de grasa predigerida y se añade a la suspensión de CHO-MIN. En algunas realizaciones, se añade a la suspensión de CHO-MIN al menos un 5 % (en peso), incluyendo al menos un 10 % (en peso), incluyendo al menos un 20 % (en peso), incluyendo al menos un 30 % (en peso), incluyendo al menos un 40 % (en peso), incluyendo al menos un 50 % (en peso), incluyendo al menos un 60 % (en peso), incluyendo al menos un 70 % (en peso), incluyendo al menos un 80 % (en peso), incluyendo al menos un 90 % (en peso) e incluyendo un 100 % (en peso) de la grasa predigerida total incluida en el producto nutricional. En una realización particular, se disuelven en la grasa predigerida nutrientes liposolubles tales como carotenoides mixtos o vitaminas A, D, E y K previamente a que se añada la grasa predigerida a la suspensión de CHO-MIN o durante la fabricación de la suspensión de CHO-MIN. Al añadir la grasa predigerida a la suspensión de CHO-MIN en contraposición a la suspensión de PEG, puede mejorarse la estabilidad de la composición nutricional acabada.

Se combinan entonces las suspensiones resultantes conjuntamente con agitación caliente y se ajusta el pH a 6,6-7,0, después de lo cual se somete la composición a procesamiento de corta duración a alta temperatura (HTST), durante el cual se trata con calor la composición, se emulsiona y se homogeneiza, y se deja entonces enfriar. Se añaden vitaminas hidrosolubles y ácido ascórbico, se ajusta el pH al intervalo deseado si es necesario, se añaden aromas y se añade agua para conseguir el nivel de sólidos totales deseado. Se empaqueta asépticamente entonces la composición para formar una emulsión nutricional empaquetada asépticamente. Esta emulsión puede también rellenarse y esterilizarse entonces formando un líquido listo para usar o concentrado, o puede secarse por pulverización, mezclarse en seco y/o aglomerarse.

El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o polvo nutricional mezclado en seco, puede prepararse mediante cualquier colección de técnicas conocidas o efectivas de otro modo adecuadas para elaborar 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 incluir igualmente cualquier técnica de secado por pulverización que sea conocida o adecuada de otro modo para uso en la producción de polvos nutricionales. Son conocidos muchos procedimientos y técnicas de secado por pulverización diferentes para uso en el campo de la nutrición, todos los cuales son adecuados para uso en la fabricación de los polvos nutricionales secados por pulverización de la presente memoria.

Un procedimiento de preparación de polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión o líquido acuoso que comprende grasa predigerida, y opcionalmente proteína, carbohidrato y otras fuentes de grasa, y secar entonces por pulverización la suspensión o líquido, produciendo un polvo nutricional secado por pulverización. El procedimiento puede comprender además la etapa de secado por pulverización, mezclado en seco o adición de otro modo de ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo uno cualquiera o más de los ingredientes descritos en la presente memoria, al polvo nutricional secado por pulverización.

Se describen otros procedimientos adecuados para elaborar productos nutricionales, por ejemplo, en la patente de EE. UU. 6.365.218 (Borschel, *et al.*), la patente de EE. UU. 6.589.576 (Borschel, *et al.*), la patente de EE. UU. 6.306.908 (Carlson, *et al.*) y la solicitud de patente de EE. UU. 20030118703 A1 (Nguyen, *et al.*).

Procedimientos de uso

De acuerdo con la presente divulgación, y como se describe adicionalmente a continuación, los productos nutricionales descritos en la presente memoria pueden utilizarse para una serie de fines, incluyendo por ejemplo mejorar la digestión, mejorar la absorción de nutrientes, mejorar la tolerancia, disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante, disminuir la incidencia de cólicos y disminuir la incidencia de síndrome del intestino corto. De acuerdo con la invención, los productos nutricionales son para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un lactante. El individuo (lactante, niño pequeño o niño) que utiliza los productos nutricionales descritos en la presente memoria puede tener realmente o estar aquejado de la enfermedad o afección descrita (es decir, puede tener realmente problemas de digestión, absorción de nutrientes y/o tolerancia o puede tener realmente enterocolitis necrosante, cólicos o síndrome del intestino corto), o puede ser susceptible o estar en riesgo de contraer la enfermedad o afección (es decir, puede no tener realmente la enfermedad o afección, pero tener un riesgo elevado en comparación con la población genérica de contraerla debido a ciertas afecciones, historial familiar, etc.). Si el individuo tiene realmente la enfermedad o afección, o está en riesgo o es susceptible de la enfermedad o afección, el individuo se clasifica en la presente memoria como "necesitado de" ayuda en el tratamiento y combate de la enfermedad o afección. Por ejemplo, un lactante puede tener realmente enterocolitis necrosante o puede estar en riesgo de contraer enterocolitis necrosante (susceptible de contraer enterocolitis necrosante) debido a nacimiento prematuro. De forma similar, en otro ejemplo, un lactante puede tener realmente problemas de tolerancia y/o digestión y/o absorción de nutrientes, o puede estar en riesgo de (ser susceptible de) contraer una o más de estas afecciones debido a tener otras enfermedades o afecciones, o un historial familiar de tales problemas. Tanto si el individuo tiene realmente la enfermedad o afección como si está solo en riesgo o es susceptible de contraer la enfermedad o afección, está dentro del alcance de la presente divulgación ayudar al individuo con los productos nutricionales descritos en la presente memoria.

Basándose en lo anterior, debido a que algunas de las realizaciones de procedimiento de la presente divulgación están dirigidas a subconjuntos o subclases específicos de individuos identificados (es decir, el subconjunto o subclase de individuos "necesitados de" ayuda para enfrentarse a una o más enfermedades o afecciones específicas señaladas en la presente memoria), no todos los individuos pueden beneficiarse de todas las realizaciones de procedimiento descritas en la presente memoria, ya que no todos los individuos entrarán dentro del subconjunto o subclase de individuos como se describe en la presente memoria para ciertas enfermedades o afecciones.

Los productos nutricionales como se describen en la presente memoria comprenden grasa predigerida deseablemente en combinación con una o más fuentes de grasa adicionales para proporcionar una fuente nutricional para lactantes, niños pequeños y niños para mejorar la digestión y absorción de nutrientes. Específicamente, de forma similar a la digestión de lactantes alimentados con pecho, como la fuente de grasa está al menos parcialmente digerida previamente a entrar en el duodeno, se permite más tiempo para que los nutrientes se absorban por el lactante, particularmente en los intestinos, y se reduce la cantidad de nutrientes que entran en el colon del lactante, dando, por tanto, como resultado menos nutrientes que pueden fermentar y producir gases, lo que puede dar como resultado una tolerancia reducida de un producto. Como tal, utilizando una fuente de grasa predigerida tal como monoglicéridos y/o ácidos grasos en un producto nutricional tal como una fórmula para lactantes, es ahora posible proporcionar a los lactantes una alternativa, o suplemento, a la leche materna que imita más estrechamente los beneficios de la misma.

Junto con una absorción de nutrientes mejorada como se describe anteriormente, se ha encontrado que el uso de grasa predigerida en un producto nutricional facilita también la formación de micelas cuando se administra con uno o más compuestos hidrófobos no hidrosolubles, tales como vitaminas oleosolubles (liposolubles) (vitaminas A, D, E y K), carotenoides (p.ej., luteína, beta-caroteno, licopeno, etc), glicolípidos (gangliósidos), esteroides y fitoquímicos. La formación de estas micelas permite disolver los compuestos hidrófobos insolubles en el digerido, que es una etapa para la absorción por las vellosidades del intestino. Además, la grasa predigerida se usará para resintetizar triglicéridos para formar un quilomicrón. El quilomicrón porta los compuestos hidrófobos no hidrosolubles a la linfa, donde la circulación transporta los compuestos hidrófobos insolubles a los órganos y/o tejidos diana para producir los efectos fisiológicos deseados.

Además de los beneficios discutidos anteriormente, se ha descubierto que los productos nutricionales que incluyen grasa predigerida estimulan la producción de colecistoquinina (CCK) en el duodeno, lo que estimula la producción de lipasa pancreática. Esta producción da como resultado una digestión adicional de nutrientes y reduce las contracciones gastrointestinales superiores, lo que permite más tiempo para la absorción. Por tanto, el uso de grasa predigerida en los productos nutricionales reduce la cantidad total de nutrientes que entran en el colon, que pueden fermentarse y producir gases y una sensación de hinchazón. Como tal, el uso de grasas predigeridas en productos nutricionales puede mejorar la tolerancia al mejorar la digestión y la absorción de nutrientes con menos gases. Esto puede ser particularmente importante con lactantes, ya que la tolerancia puede ser un problema en algunos lactantes.

Junto con la estimulación de la producción de CCK, se ha descubierto que la grasa predigerida induce también la

secreción de la hormona del crecimiento intestinal, péptido 2 de tipo glucagón (GLP-2). El GLP-2 puede potenciar la maduración del intestino del lactante, lo que da como resultado una mejor digestión y absorción de nutrientes.

- Se ha encontrado además que los productos nutricionales como se describen en la presente memoria que comprenden
5 grasa predigerida pueden usarse para proporcionar una fuente nutricional para lactantes, niños pequeños o niños que puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante (ENC), cólicos y/o síndrome del intestino corto.

- Además, en realizaciones en que el producto nutricional se fabrica mediante un proceso en que se añade al menos una porción de la grasa predigerida (o en algunas realizaciones toda la grasa predigerida) a la suspensión de
10 carbohidrato-mineral en contraposición a la suspensión de proteína en grasa, puede mejorarse la estabilidad resultante del producto nutricional (generalmente en forma de una emulsión nutricional).

EJEMPLOS

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones y/o rasgos específicos de los productos nutricionales de la presente divulgación. Los ejemplos se dan únicamente con el fin de ilustración y no han de considerarse como limitaciones de la presente divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique otra cosa.
- 20 Las composiciones ejemplificadas son productos nutricionales estables al almacenamiento preparados de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la presente memoria, de tal modo que cada producto ejemplificado, a menos que se especifique otra cosa, incluye una realización procesada asépticamente y una realización empaquetada con autoclave.
- 25 Las realizaciones líquidas nutricionales son emulsiones acuosas de aceite en agua que se empaquetan en envases de plástico de 240 ml y permanecen físicamente estables durante 12-18 meses después de dejar la formulación/empaquetado a temperaturas de almacenamiento que oscilan de 1-25 °C.

EJEMPLOS 1-4

- 30 Los ejemplos 1-4 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes libres de lactosa de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Maltodextrina	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislamiento de proteína de leche	15,65	15,65	15,65	15,65
Aceite de maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo rico 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 fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Lecitina	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	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 de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla de OM/UOM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Sol. acuosa Premezcla de vitaminas	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de cromo	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 a continuación. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Lactosa	58	66	71	63
Leche desnatada en polvo	25	10	0	16
Concentrado de proteína de suero	6,4	13	18	10,5
Aceite de cártamo rico 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
Fructoligosacáridos/galactoligosacáridos	9	9	9	9
Aceite fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Hidróxido de calcio	0,78	1,07	1,36	1,64
Cloruro de potasio	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 de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla de OM/UOM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Sol. acuosa Premezcla de vitaminas	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217

5

EJEMPLOS 9-12

Los ejemplos 9-12 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes basadas en soja de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kilogramos por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sólidos de jarabe de maíz	53	43,3	50	60
Sacarosa	16,5	25	19,2	16,38
Aislamiento de proteína de soja	19,5	19,5	19,5	19,5
Aceite de maíz	12	12	12	12
Aceite de cártamo rico en oleico	10	10	10	10
Palmitato de monoglicerol	10	9	8	7
Ácidos grasos C ₁₀ -C ₂₄	6,0	7	8,0	9
Aceite fúngico	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 de calcio	0,09	1,0	1,1	1,2
L-triptófano	0,66	0,66	0,66	0,66
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	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 de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla de OM/UOM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Sol. acuosa Premezcla de vitaminas	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

EJEMPLOS 13-16

Los ejemplos 13-16 ilustran emulsiones nutricionales para lactantes basadas en proteína hidrolizada de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran
5 como kilogramos por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sacarosa	42	42	42	42
Almidón	21,8	21,8	21,8	21,8
Proteína hidrolizada	22,2	22,2	22,2	22,2
Aceite de cártamo rico en oleico	13,7	13,7	13,7	13,7
Aceite de TCM	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 fúngico	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido de calcio	1,6	1,29	1,1	0,93
L-metionina	0,3	0,3	0,3	0,3
Fosfato de potasio dibásico	0,96	0,96	0,96	0,96
Cloruro de potasio	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 de potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla de OM/UOM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Premezcla de vitaminas A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Sol. acuosa Premezcla de vitaminas	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022

EJEMPLO 17 (comparativo: para información)

- 10 En este ejemplo, se evalúa la absorción y la biodisponibilidad relacionada de sales de calcio de ácido graso C₁₀-C₂₄ en ratas.

Se asignan aleatoriamente treinta ratas a una de tres dietas (dieta 1, dieta 2 y dieta 3) que contienen proteínas y grasas variables. Las dietas 1-3 son iguales que la usada en el procedimiento de AOAC 906.48, con la excepción de
15 que las dietas 1-3 tienen un mayor nivel de grasa e incluyen maltodextrina como fuente de carbohidrato. La dieta 1 contiene un 10 % en peso de proteína disponible como caseína ácida y un 23,6 % en peso de grasa disponible como combinación de aceites que contiene un 30 % en peso de aceite de coco, un 30 % en peso de aceite de soja y un 40 % en peso de aceite de cártamo rico en oleico (HOSO). El perfil nutricional de las dietas 2 y 3 es idéntico al perfil nutricional de la dieta 1, excepto porque la proteína, grasa, carbohidratos y minerales se mezclan, homogeneizan y secan por pulverización. La dieta 3 difiere de la dieta 2 solo en que el aceite HOSO se reemplaza por sales de ácido
20 graso de aceite de cártamo rico en oleico y el fosfato de tricalcio se reemplaza por fosfato de potasio, de tal modo que los perfiles nutricionales y minerales globales de la dieta 2 y la dieta 3 son iguales. Las sales de ácido graso Ca-HOSO proporcionan un 100 % del calcio dietético.

- 25 Las ratas se alimentan con una de la dieta 1, dieta 2 o dieta 3 durante un periodo de 4 semanas. Se usan la toma de alimento/proteína y la ganancia de peso al final del ensayo de alimentación para calcular la conversión de alimento (gramo de ganancia de peso/gramo de toma de alimento) y la relación de eficiencia de proteína (gramo de ganancia de peso/gramo de proteína ingerida) (PER). Si el valor calórico (es decir, calorías/gramo de sustancia) de las sales de calcio de ácido graso HOSO es significativamente menor que el de HOSO debido a una mala absorción, entonces se
30 esperaría que las ratas con dieta 3 ganaran menos peso o consumieran más alimento para mantener su crecimiento, dando como resultado ambos una menor conversión de alimento y PER.

Los resultados mostrados en la tabla siguiente indican que las ratas con dieta 3 tienen la misma conversión de alimento o PER que el control, indicando que el valor calórico de la sal de ácido graso HOSO no es diferente que el del aceite
35 HOSO. Como tal, se muestra que las sales de calcio de ácido graso HOSO son altamente biodisponibles.

	Relación de eficiencia de proteína	Conversión de alimento
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 de calcio de ácido graso)	3,32 +/- 0,27	0,37 +/- 0,03
*Desviación estándar (n= 10)		

EJEMPLO 18(para información)

En este ejemplo, se analiza la absorción de sales de ácido graso de soja por cerdos de 10 días de edad.

- 5 Se aleatorizan dieciséis lechones en dos grupos, se albergan individualmente en jaulas metabólicas y se entrenan para tomar emulsiones nutricionales de un cuenco al cabo de 30 minutos. Después de una semana de entrenamiento con una fórmula basada en proteína hidrolizada lista para usar comercial, se alimentan los cerdos con una fórmula en polvo basada en proteína hidrolizada (control) que incluye fosfato de tricalcio y carbonato de calcio como fuente de calcio, o una emulsión (emulsión experimental) que incluye sales de calcio de ácido graso de soja como fuente de calcio. La fuente y nivel de proteína, nivel de grasa y perfiles minerales son idénticos para el control y la emulsión experimental. La emulsión experimental, sin embargo, incluye ácidos grasos de soja en lugar del aceite de soja en el control e incluye hidróxido de calcio como parte del sistema mineral de calcio para neutralizar los ácidos grasos de soja. El nivel de fosfato de potasio de la emulsión experimental se ajusta para coincidir con el contenido de fósforo del control. Los ácidos grasos de soja de calcio proporcionan el 100 % del calcio en la emulsión experimental.

Se calculan la digestibilidad aparente de grasa y calcio basándose en las siguientes fórmulas después de dos semanas de alimentación:

- 20 Digestibilidad de la grasa aparente = ((ingesta de grasa – grasa fecal)/ingesta de grasa) * 100

Digestibilidad del calcio aparente = ((ingesta de calcio – calcio fecal)/ingesta de calcio) * 100

Digestibilidad materia seca = ((ingesta de materia seca – materia seca fecal)/ingesta de materia seca) * 100

- 25 Una conversión de alimento (peso/toma de alimento) disminuida y una digestibilidad de grasa, calcio y materia seca disminuida de la emulsión experimental indicarían que las sales de calcio de ácido graso de soja de la emulsión experimental se absorben mal, y por tanto, que el valor calórico y la biodisponibilidad del calcio son menores para la emulsión experimental en comparación con el control.

- 30 Como se muestra en la tabla siguiente, la conversión de alimento, digestibilidad de grasa y digestibilidad de materia seca de la emulsión experimental no diferían significativamente del control, indicando que las sales de calcio de ácido graso de soja de la emulsión experimental se absorben en gran medida y están biodisponibles para cerdos neonatos. Además, los datos de digestibilidad de calcio aparente mostrados a continuación indican que las sales de calcio de ácido graso de soja de la emulsión experimental están más biodisponibles que el calcio incluido en el control (es decir, fosfato de tricalcio y carbonato de calcio).

	Digestibilidad de grasa aparente	Conversión de alimento (gramo de ganancia de peso/gramo de alimento (materia 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)				

EJEMPLO 19 (comparativo, para información)

- 40 En este ejemplo, se analizan las propiedades emulsionantes de las sales de calcio de ácido graso.

Se prepara una primera emulsión (emulsión de control) cizallando 18 g de aceite de soja que contiene palmitato de monoglicerol a 54,4 °C (130 °F) (5 % de aceite en peso) y 430 mg de Ca (como fosfato de tricalcio) con 500 ml de agua usando un mezclador de alto cizallamiento de sobremesa. Se prepara una segunda emulsión (emulsión de calcio de ácido graso) que contiene un nivel idéntico de calcio y grasa (12 g de aceite de soja más 6 g de ácidos grasos de soja) como emulsión de control: (1) dispersando ácido graso de soja en aceite en agua a una temperatura de aproximadamente 54,4 °C (130 °F); (2) añadiendo 430 mg de Ca como cloruros de calcio; (3) ajustando el pH de la solución a aproximadamente 7,0 usando KOH y (4) cizallando la mezcla usando un mezclador de alto cizallamiento de sobremesa.

- 10 Se permiten asentar tanto la emulsión de control como la emulsión de ácido graso de calcio durante un periodo de tres semanas para analizar la separación de la emulsión. Después de un solo periodo de una noche, la emulsión de control exhibe una separación de fases visible que incluye una capa cremosa sobre la emulsión. (Véase la Figura 1A). En contraposición, después de tres semanas de almacenamiento, la emulsión de ácido graso de calcio exhibe solo una capa jabonosa de calcio ligeramente detectable, pero no muy visible, sobre la emulsión, permaneciendo la emulsión en una fase. No hay sedimento de calcio visible en la parte inferior de la emulsión de ácido graso de calcio (véase la Figura 1B).

Estos resultados indican que las sales de calcio de ácido graso son emulsionantes efectivos y son capaces de proporcionar una fuente de calcio a una emulsión nutricional que no sedimentará sustancialmente de la solución. Esto permite un producto de emulsión con estabilidad mejorada y vida útil más larga.

EJEMPLO 20 (comparativo, para información)

En este ejemplo, se mide la cantidad de absorción de grasa y la cantidad de absorción de calcio de dos formulaciones de prueba separadas y una formulación de control en cerdos de 10 días de edad.

La primera formulación (formulación 1) incluye aceite de oleína de palma en el sistema graso, la segunda formulación (formulación 2) incluye grasa predigerida en el sistema graso y la formulación de control (formulación 3) incluye aceite bajo en ácido palmítico en el sistema graso. Se enumeran los componentes de los sistemas grasos de las tres formulaciones en la tabla siguiente.

Nutriente (g)	Formulación 1 (formulación de aceite de oleína de palma)	Formulación 2 (formulación de grasa predigerida)	Formulación 3 (formulación de control que incluye aceite bajo en ácido palmítico)
Aceite de coco	37,2	0	84,1
Aceite de cártamo rico en oleico	62,8	108	111,9
Ácidos grasos de soja	0	56,9	0
Aceite de ARA	3,03	3,03	3,03
Aceite de 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

Se preparan las tres formulaciones que tienen perfiles de nutrientes y minerales casi idénticos. El perfil de ácidos grasos de las formulaciones 1 y 2 imita el perfil de ácidos grasos de la leche natural. Se incluye hidróxido de calcio en la formulación 2 (en una cantidad suficiente para quelar todos los ácidos grasos libres) como fuente de calcio, que reacciona con los ácidos grasos de soja formando sales de calcio de ácido graso insolubles. Esta reacción elimina el amargor y la sensación de ardor de garganta conferidos por los ácidos grasos libres. Además, se eleva el nivel de fosfato de potasio en la formulación 2 para coincidir con el nivel de fósforo de las formulaciones 1 y 3. La sal de calcio usada en las formulaciones 1 y 3 es fosfato de calcio.

40 Se aleatorizan sesenta cerdos de 10 días de edad (más o menos dos días) para recibir formulación 1, formulación 2 o formulación 3. Se albergan individualmente los cerdos en jaulas metabólicas y se alimentan cinco veces al día durante

tres semanas después de cuatro días de entrenamiento y adaptación. Se recogen los materiales fecales del día dos al día dieciocho y se analiza la absorción de calcio y la absorción de grasa. Se calcula la absorción de calcio como la cantidad de calcio en el material fecal dividida entre la cantidad de calcio en la dieta, multiplicado por 100. Se calcula la absorción de grasa como la cantidad de grasa en el material fecal dividida entre la cantidad de grasa en el diente, multiplicado por 100. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

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

Como indican los resultados en la tabla anterior, el uso de un sistema de grasa predigerida permite una fórmula para lactantes que imita el perfil de ácidos grasos de la leche materna sin los efectos adversos sobre la absorción de calcio y grasa que se experimentan con un sistema graso de aceite de oleína de palma. Las tasas de absorción de grasa y calcio de la fórmula 2 (la formulación de grasa predigerida) son, al menos, tan buenas como las de la fórmula baja en ácido palmítico. Estos hallazgos ilustran que las sales de calcio de ácido graso de soja están altamente biodisponibles en cerdos neonatos.

15 EJEMPLO 21 (comparativo, para información)

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

20 A la conclusión del análisis de absorción de grasa y calcio descrito en el ejemplo 20, se hacen ayunar los cerdos a los que se administra formulación 2 (formulación de grasa predigerida) o formulación 3 (formulación de control baja en ácido palmítico) durante 12 horas, y se extrae sangre en ayunas para aislar el plasma. Se permite dos horas a los cerdos para recuperarse y se les procura entonces 250 ml de cualquiera de formulación 2 o formulación 3. Se extraen muestras de sangre posprandial a los 30 y 60 minutos después de la alimentación y se ensayan CCK y motilina. Se calculan el aumento posprandial de CCK (área bajo la curva) y motilina (AUC). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Formulación 2 (formulación de grasa predigerida) (pg/ml*min)	Formulación 3 (control: formulación baja en ácido palmítico) (pg/ml*min)
Aumento posprandial de la secreción de CCK (área bajo la curva)	1935 ± 1464	1046 ± 754
AUC de motilina (aumento posprandial)	483±253	839±403

Los datos en la tabla anterior muestran que reemplazar triglicéridos por grasa predigerida (palmitato de monoglicerol más ácidos grasos de soja) estimula la secreción de CCK posprandial, que se ha mostrado que estimula la secreción de enzimas digestivas pancreáticas, potencia la contracción de la vesícula biliar y retarda el tránsito de boca a ciego. Como tales, las formulaciones con grasa predigerida pueden estimular más secreción de enzima digerible y retardar el tránsito GI para permitir más digestión y absorción de nutrientes. Por tanto, las formulaciones que incluyen grasa predigerida pueden mejorar la tolerancia a fórmula debido a que los nutrientes no digeridos pueden causar una fermentación colónica excesiva, causando gases, diarrea y distensión estomacal.

Además, los datos en la tabla anterior muestran que reemplazar triglicéridos por grasa predigerida (palmitato de monoglicerol más ácidos grasos de soja) reduce la secreción de motilina posprandial. Se ha mostrado que los lactantes con cólicos tienen un menor nivel de CCK posprandial, pero un mayor nivel de motilina posprandial. Este desequilibrio entre las hormonas intestinales posprandiales causa contracciones GI en el lactante, que dan como resultado dolor abdominal. Los datos en la tabla anterior muestran que la inclusión de grasa predigerida potencia el nivel de CCK posprandial de un lactante, pero reduce el nivel de motilina, reduciendo por tanto el desequilibrio hormonal, aliviando las contracciones GI, dolor abdominal y cólicos.

EJEMPLO 22 (comparativo, para información)

En este ejemplo, se usan los cerdos del ejemplo 20 para estudiar el efecto de diversos sistemas grasos sobre los niveles de ácido palmítico de triglicéridos de quilomicrón y ácido palmítico de Sn-2.

5

Se extrae la muestra de sangre posprandial de 1 hora de cada cerdo y se aísla el plasma, se congela con nitrógeno líquido y se almacena en un congelador a -80 °C. Se extraen los lípidos plasmáticos totales usando disolvente de Folch. Se aíslan los triglicéridos por cromatografía en capa fina. La tabla siguiente muestra el ácido palmítico de triglicéridos plasmáticos y el ácido palmítico de Sn-2 de la formulación 1 (formulación de oleína de palma) y la

10

formulación 2 (formulación de grasa predigerida). Se muestran también en la tabla los triglicéridos de quilomicrón y ácido palmítico de Sn-2 de los cerdos alimentados con estas dos formulaciones.

	Formulación 1: (Oleína de palma)		Triglicéridos plasmáticos de cerdos alimentados con formulación 1		Formulación 2: (Grasa predigerida)		Triglicéridos plasmáticos de cerdos alimentados con formulación 2		Triglicéridos plasmáticos de lactante humano alimentado con leche maternal	
	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 plasmáticos de cerdos alimentados con fórmula con grasa predigerida tienen un contenido de ácido palmítico de Sn-2 de triglicéridos plasmáticos significativamente mayor que los cerdos alimentados con fórmula de oleína de palma. Las relaciones de ácido palmítico de triglicéridos plasmáticos/ácido palmítico de Sn-2 son aproximadamente de 1,7 y 1,3, respectivamente, para la formulación 1 y la formulación 2, y es conocido que esta relación es de aproximadamente 1,1 para lactantes alimentados con pecho. Como tal, este dato indica que la formulación con grasa predigerida imita mejor la leche natural que la formulación con grasa de oleína de palma.

EJEMPLO 23 (comparativo, para información)

En este ejemplo, se usan los cerdos del ejemplo 20 para estudiar el efecto de diversos sistemas grasos sobre los niveles sanguíneos de luteína.

Se extrae plasma de la muestra de sangre posprandial de 1 hora de cada cerdo usando un disolvente de cloroformo y metanol a relación 2:1. Se retira el disolvente, se combinan los lípidos resultantes y se analiza la luteína usando procedimientos convencionales. La tabla siguiente muestra el nivel de luteína de cerdos alimentados con formulación 1 (formulación de oleína de palma), formulación 2 (formulación de grasa predigerida) y formulación 3 (formulación baja en ácido palmítico) en µg de luteína por mg de lípidos.

	Formulación 1: (Oleína de palma)	Formulación 2: (Grasa predigerida)	Formulación 3: (Baja en ácido palmítico)
Nivel de luteína	N/A*	0,765 µg	0,539 µg
* El nivel de luteína de la formulación 1 es demasiado bajo para medirse.			

Como se muestra en la tabla anterior, los cerdos alimentados con formulaciones que incluyen grasa predigerida tienen una absorción aumentada de luteína en comparación con cerdos alimentados con formulaciones que incluyen oleína de palma o baja en ácido palmítico.

EJEMPLO 24 (comparativo, para información)

En este ejemplo, se usan la formulación 2 (formulación de grasa predigerida) y la formulación 3 (formulación baja en ácido palmítico) del ejemplo 20 para estudiar los efectos de diversos sistemas grasos sobre los niveles de luteína en 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. Se digieren las formulaciones reconstituidas durante 1 hora a temperatura ambiente añadiendo 1,00 ml de pepsina USP (56 mg/ml) a 40 ml de la formulación reconstituida. Se ajusta el pH de las formulaciones reconstituidas a 7,0 después de digestión con pepsina y se añade entonces una mezcla de 28 mg de pancreatina amilasa/proteasa USP, 28 mg de pancreatina lipasa USP y 108 mg de extracto biliar a las formulaciones digeridas con pepsina. Se digieren adicionalmente las formulaciones a temperatura ambiente durante 2 horas y se centrifugan (31.000 g a 20 °C durante 3 horas). Las formulaciones digeridas forman un tapón de aceite/crema, una fase acuosa y una capa de sedimento. Se extrae la fase acuosa para análisis de luteína en micelas, que actúan como vehículos durante la absorción de luteína en el lumen acuoso. La tabla siguiente muestra el nivel de luteína de micela por kg de formulación digerida.

	Formulación digerida 2: (Grasa predigerida)	Formulación digerida 3: (Baja en ácido palmítico)
Luteína de micela (µg)	0,598 µg	0,246 µg

Como se muestra en la tabla anterior, la cantidad de luteína de micela encontrada en la formulación digerida que incluye grasa predigerida era más de dos veces la cantidad de luteína de micela encontrada en la formulación digerida baja en ácido palmítico, indicando por tanto que el uso de grasa predigerida puede aumentar la absorción de luteína.

EJEMPLO 25 (comparativo, para información)

En este ejemplo, se analiza la capacidad de la grasa predigerida de reducir la incidencia de heces sueltas.

Se alimentan treinta ratas destetadas con una fórmula para lactantes en polvo basada en proteína hidrolizada que

comprende aceite de TCM como el 30 % en peso de la fuente de grasa, durante un periodo de adaptación de cuatro días. Al final del periodo de adaptación, se asignan aleatoriamente las ratas a dos grupos y se alimentan con una formulación de control (fórmula para lactantes en polvo baja en ácido palmítico) o una formulación de prueba (fórmula para lactantes que contiene grasa predigerida). El perfil de nutrientes de la formulación de control y la formulación de prueba son idénticos. Se permite libre acceso a alimento y agua a las ratas durante un periodo de cinco días, y se registran diariamente la cantidad de alimento ingerida y el peso corporal.

Aunque no hay una 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. Se puntúa la consistencia de las heces de las ratas usando un sistema de 0-5 puntos durante los dos últimos días de alimentación. La puntuación se basa en la gravedad y consistencia de adhesión de las heces a una lámina absorbente en la parte inferior de la jaula. Una puntuación de 0 indica heces normales y una puntuación de 5 indica diarrea acuosa. Como se muestra en la FIG. 2, las ratas alimentadas con la formulación de control (que contiene el aceite de TCM) producían heces más sueltas que las ratas alimentadas con la formulación de prueba (que contiene la grasa predigerida).

EJEMPLO 26

En este ejemplo, se analiza la capacidad de la grasa predigerida de reducir la incidencia de enterocolitis necrosante (ENC).

Se transfieren inmediatamente cerdos prematuros (92 % de gestación) paridos por cesárea a una incubadora oxigenada (37 °C) y se dispone un catéter vascular en la arteria umbilical. Se procuran a los cerdos tres inyecciones (4, 6 y 7 ml/kg de peso corporal) de plasma materno por el catéter vascular durante las primeras 24 horas. Se proporciona nutrición parenteral total (NPT) a una tasa de 4-6 ml/kg/hora durante 24 horas. Se aleatorizan entonces los cerdos para recibir una formulación de control o formulación de PDF a una tasa de 5 ml/kg/hora por un tubo orogástrico. La formulación de control y la formulación de PDF son idénticas con la excepción de los sistemas grasos en las mismas. Específicamente, el sistema graso en la formulación de control incluye aceite vegetal, y el sistema graso en la formulación de PDF incluye 30 % en peso de palmitato de monoglicerol, 20 % en peso de ácidos grasos de soja, 26 % en peso de aceite de cártamo rico en oleico, 14 % en peso de aceite de coco y 10 % en peso de tributirina. Tanto la formulación de control como la formulación de PDF incluyen 100 g de proteína, 47 g de grasa y 50 g de jarabe de maíz por litro de formulación. Se sacrifican los cerdos después de 36 horas de alimentación entérica y se realiza la necropsia para valorar la gravedad de las lesiones de ENC usando un sistema de puntuación de 1-5, indicando una puntuación de 1 ninguna señal de ENC. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Bloque 1		Bloque 2	
	Formulación de control (n= 5)	Formulación de PDF (n= 3)	Formulación de control (n= 5)	Formulación de PDF (n= 3)
Muerte temprana por ENC	2	0	3	1
ENC detectada en la necropsia	2	1	0	0
ENC total	4	1	3	1

Como se muestra en la tabla anterior, cinco de los diez cerdos (50 %) que se alimentan con la formulación de control mueren por ENC antes de la conclusión del periodo de alimentación entérica, pero solo uno de los seis cerdos (16,7 %) alimentados con la formulación de PDF muere de ENC antes de la conclusión del periodo de alimentación entérica. Además, se determinó que siete de los diez cerdos (70 %) que se alimentaban con la formulación de control tienen ENC a la conclusión del periodo de alimentación entérica, mientras que se determinó que solo dos de los seis cerdos (33 %) alimentados con la formulación de PDF tienen ENC a la conclusión del periodo de alimentación entérica. Por tanto, puede concluirse que al reemplazar un sistema graso de aceite vegetal por un sistema graso que incluye grasa predigerida, puede disminuirse la incidencia de ENC.

REIVINDICACIONES

1. Un producto nutricional para uso en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un lactante, niño pequeño o niño, comprendiendo el producto nutricional una mezcla de monoglicéridos que contienen ácido graso y un componente ácido graso, donde la mezcla de los monoglicéridos que contienen ácido graso y el componente ácido graso está presente en el producto nutricional en una cantidad de al menos un 10 % en peso del componente graso, donde al menos un 70 % de los ácidos grasos en los monoglicéridos que contienen ácido graso están en la posición Sn-1 y el componente ácido graso se selecciona de ácidos grasos libres o sales de ácido graso, donde el componente ácido graso deriva de un aceite vegetal seleccionado del grupo consistente en aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja y combinaciones de los mismos.
2. El producto nutricional para uso según la reivindicación 1, donde los monoglicéridos que contienen ácido graso son palmitato de monoglicerol.
3. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el componente ácido graso está en una forma seleccionada de entre el grupo consistente en sales de calcio de ácido graso, sales de magnesio de ácido graso y combinaciones de las mismas.
4. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el componente ácido graso comprende menos de un 15 % en peso de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de más de 14 átomos de carbono.
5. El producto nutricional para uso según la reivindicación 1, donde el aceite vegetal es aceite de soja.
6. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el componente ácido graso deriva de una fuente de aceite que tiene menos de un 20 % en peso de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico.
7. El producto nutricional para uso según la reivindicación 6, donde el componente ácido graso deriva de una fuente de aceite que tiene menos de un 10 % en peso de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido mirístico.
8. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la mezcla de los monoglicéridos que contienen ácido graso y el componente ácido graso está presente en el producto nutricional en una cantidad de 10 % a 40 % en peso del componente graso.
9. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la mezcla de los monoglicéridos que contienen ácido graso y el componente ácido graso está presente en el producto nutricional en una cantidad de 20 % a 65 % en peso del componente graso.
10. El producto nutricional para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el producto nutricional es una fórmula para lactantes.

FIG. 1A

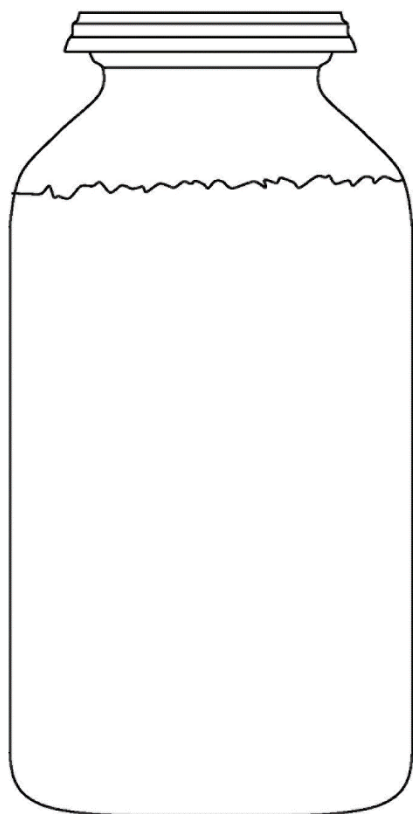


FIG. 1B

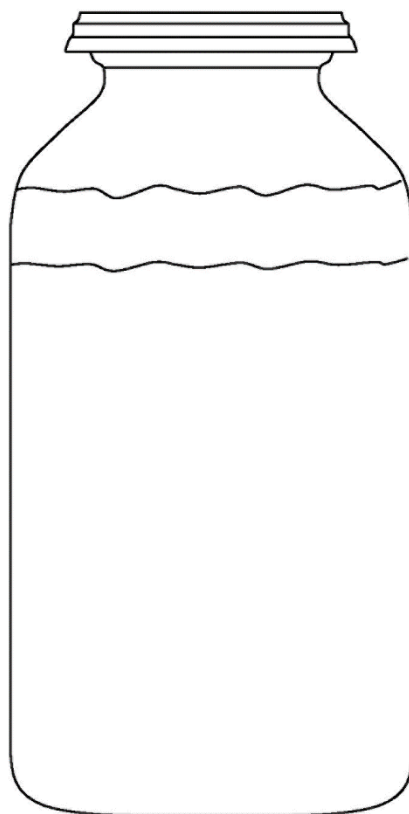


FIG. 2

