

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 654**

51 Int. Cl.:

A61K 38/46	(2006.01) C12N 11/089	(2010.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61J 15/00	(2006.01)
A61M 5/14	(2006.01)	
A61M 5/142	(2006.01)	
A23L 33/00	(2006.01)	
A23L 33/12	(2006.01)	
A61K 31/202	(2006.01)	
C12N 9/20	(2006.01)	
C12N 11/06	(2006.01)	
C12N 11/087	(2010.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2016** **PCT/US2016/056722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017** **WO17066372**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2016** **E 16790785 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024** **EP 3362084**

54 Título: **Dispositivos de alimentación enteral y procedimientos de uso relacionados**

30 Prioridad:

14.10.2015 US 201562241608 P
12.10.2016 US 201615291530

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.04.2025

73 Titular/es:

ALCRESTA THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
130 Turner Street, Building 3, Suite 200
Waltham, MA 02453, US

72 Inventor/es:

GALLOTTO, ROBERT;
LORING, GRETA, L.;
GARY, KENNETH;
PARK, EDWARD, S.;
BROWN, DAVID, J.;
SCHOEVAART, WILLEM ROBERT, KLAAS y
VAN VLIET, MICHIEL CHRISTIAN, ALEXANDER

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 010 654 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

Dispositivos de alimentación enteral y procedimientos de uso relacionados

5 Campo de la descripción

[0001] Las realizaciones de la presente descripción se refieren a dispositivos y procedimientos para procesar una fórmula nutricional y, más particularmente, a dispositivos y procedimientos para hidrolizar grasas en una fórmula nutricional en ácidos grasos libres y monoglicéridos para su ingestión.

10

Antecedentes de la descripción

[0002] Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) son lípidos que tienen cadenas hidrocarbonadas que contienen dos o más dobles enlaces carbono-carbono. Los LC-PUFA, como el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido araquidónico (AA), son fundamentales para el crecimiento humano normal, el desarrollo y el mantenimiento de la ingesta calórica, tienen importantes beneficios visuales, cognitivos, cardiovasculares e inmunológicos para la salud a lo largo de la vida de una persona y en los tratamientos médicos, y son importantes para mantener y/o aumentar de peso y la posterior supervivencia después de los tratamientos médicos. La principal fuente de DHA y EPA es la dieta y, en menor grado, su precursor, el ácido alfa-linolénico (ALA), un ácido graso omega-3. La principal fuente de AA es a través de la dieta y, en menor grado, el ácido linoleico (LA), un ácido graso omega-6. Las enzimas producidas endógenamente son muy ineficientes para convertir ALA en DHA y EPA. Según una declaración oficial de la Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y los Lípidos (ISSFAL), la conversión de ALA en DHA es de aproximadamente el 1% en los lactantes y es considerablemente menor en los adultos. Brenna y col., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 80(2-3):85-91 (2009). Por lo tanto, una absorción adecuada de las fuentes de nutrientes dietéticos y suplementarios de LC-PUFA, como el DHA y el EPA, es importante para la salud del cuerpo humano. Hasta 2001, las fuentes directas de DHA y AA no formaban parte de los ingredientes utilizados en las fórmulas infantiles en los EE. UU.

[0003] Los LC-PUFA, tales como el DHA, el EPA y el AA, en la dieta están principalmente en forma de triglicéridos de cadena larga y/o ésteres de ácidos grasos de cadena larga. Los triglicéridos poliinsaturados de cadena larga están constituidos por tres ácidos grasos de cadena larga unidos a una molécula de glicerol a través de enlaces éster. La absorción de triglicéridos de cadena larga por el cuerpo requiere primero la acción enzimática de la lipasa, por ejemplo, la lipasa pancreática, que digiere los triglicéridos a través de la hidrólisis, descomponiéndolos en monoglicéridos y ácidos grasos libres. Como se usa en esta invención, los términos triglicéridos y ácidos grasos pueden referirse a grasas que se encuentran en alimentos o fórmulas nutricionales suplementarias. Los ácidos grasos y monoglicéridos se encuentran como triglicéridos en fórmulas nutricionales suplementarias. Los ácidos grasos libres o los ácidos grasos no unidos a otras moléculas se usan para referirse al subproducto de la digestión de las grasas. Los ácidos grasos libres o los ácidos grasos no unidos a otras moléculas son inestables, lo que hace que no sean adecuados para ser empaquetados en fórmulas nutricionales suplementarias.

40

[0004] Además, las longitudes de cadena y el número de dobles enlaces carbono-carbono de los ácidos grasos pueden influir en la absorción de grasas. Los ácidos grasos dietéticos que se encuentran en los alimentos son ácidos grasos de cadena larga que tienen al menos 12 carbonos, por ejemplo, 16, 18 o 20 carbonos, conocidos como ácidos grasos de cadena larga C16, C18 y C20. Los ácidos grasos de cadena media que tienen menos de o igual a 12 carbonos, por ejemplo, 8 y 12 carbonos, conocidos como C8 y C12, rara vez se encuentran en los alimentos (excepto los cocos) y, por lo tanto, son menos importantes para la digestión y la absorción en los seres humanos. Los ácidos grasos de cadena corta que tienen menos o igual a unos pocos carbonos, por ejemplo, 2, 3 y 4 carbonos, conocidos como C2, C3 y C4, son los principales aniones que se encuentran en las heces, pero no se encuentran en los alimentos. Los ácidos grasos de cadena corta son el resultado de la digestión de las grasas por las bacterias en el colon y, por lo tanto, a menudo contribuyen a la diarrea al proporcionar un gradiente osmótico. B. Goodman, Adv. Physiol. Educ., 34(2):44-53 (2010).

[0005] Si bien todas las grasas proporcionan beneficios calóricos, tienen diferentes impactos en las funciones fisiológicas. St-Ogne y col., J. Nutr., 132(3): 329-333 (2002). Los triglicéridos de cadena corta y los triglicéridos de cadena media (MCT) se absorben directamente a través de las vellosidades de la mucosa intestinal. Los MCT se pueden absorber fácilmente debido a sus longitudes de cadena más cortas y la actividad residual de la lipasa gástrica, incluso en pacientes con producción pancreática comprometida o insuficiencia pancreática. Los triglicéridos de cadena larga (LCT) tienen ácidos grasos con más de 12 carbonos, por ejemplo, C13 a C24. Los LCT no se absorben directamente, sino que primero deben ser hidrolizados en ácidos grasos libres y monoglicéridos por la lipasa pancreática antes de ser absorbidos en el intestino delgado. Una vez que se absorben los ácidos grasos libres y los monoglicéridos, se transportan al hígado y, en última instancia, a los tejidos del cuerpo para diversos fines fisiológicos. Si bien tanto los LCT como los MCT proporcionan calorías, solo los LCT, específicamente los LC-PUFA, proporcionan componentes estructurales de las membranas y los mediadores biológicos involucrados en la regulación de muchas funciones fisiológicas. Se ha demostrado que los MCT, cuando se sustituyen por LCT, aumentan el gasto de energía y la saciedad, lo que lleva a una reducción de la ingesta calórica general y una reducción de la masa grasa corporal.

65

Esto hace que los MCT sean una fuente de energía deficiente a largo plazo para pacientes que tienen una producción pancreática comprometida o insuficiencia pancreática. M. Clegg, *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 61 (7):653-79 (2010). Además, el DHA y el EPA están disponibles comercialmente como triglicéridos o en forma esterificada en suplementos nutricionales, productos recetados (p. ej., LOVAZA®, OMACOR® y Vascepa™) y fórmulas infantiles. Estos suplementos o productos nutricionales pueden estar en forma de polvo, bebida líquida o fórmula de alimentación enteral. Debido a que los ácidos grasos poliinsaturados son inestables y pueden degradarse rápidamente, hasta la fecha no se ha fabricado ninguna fórmula enteral o suplemento nutricional que contenga ácidos grasos hidrolizados.

[0006]

Sin embargo, algunas personas no pueden descomponer o absorber adecuadamente los triglicéridos de cadena larga, las grasas estructuradas y/o los ésteres de cadena larga, por ejemplo, pacientes que sufren de producción pancreática comprometida o insuficiencia pancreática, bebés prematuros, personas ingresadas en la UCI y ancianos, y como resultado, pueden sufrir una hidrólisis o absorción inadecuada de triglicéridos de cadena larga y/o ésteres de cadena larga y pueden no beneficiarse de la ingesta de fuentes de suplementos dietéticos y/o nutricionales de LC-PUFA. La mala absorción de grasas no corregida debido a una disfunción pancreática y/o gastrointestinal o hepática comprometida puede dar lugar a desnutrición, falta de aumento o mantenimiento de peso, disminución de la capacidad de recuperación de infecciones, disminución del crecimiento y deterioro de la capacidad de absorción del lumen gastrointestinal, a pesar de una ingesta de alimentos adecuada o exagerada.

[0007]

Por ejemplo, la insuficiencia pancreática exocrina (EPI) es una de las afecciones que dan lugar a una capacidad reducida para hidrolizar los triglicéridos de cadena larga. La EPI puede ser el resultado de enfermedades que afectan y destruyen la función exocrina del páncreas, incluyendo fibrosis quística (FQ), pancreatitis crónica (PC), cirugía, cáncer (en particular pancreático), inmadurez del desarrollo y pancreatectomía para el tratamiento de lesiones o infecciones. En el transcurso de la EPI, la mala absorción de lípidos con esteatorrea resultante generalmente se desarrolla antes que la mala digestión de proteínas o carbohidratos. La pérdida de peso y la esteatorrea son comunes a todos los cánceres debido al estado catabólico de los tejidos, la desviación de nutrientes y la mala absorción en etapas avanzadas. El cáncer de páncreas es único en comparación con otros tipos de cáncer, ya que la pérdida de peso y la mala absorción están presentes en el 80%-90% de los pacientes en el momento del diagnóstico. La gran mayoría de las personas con EPI, incluidos los pacientes con FQ, tienen manifestaciones gastrointestinales significativas (-90 %), que dan lugar a alteraciones en los ácidos grasos, desequilibrios y deficiencias de ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, el DHA y/o el EPA, que también pueden contribuir a las características inflamatorias de la enfermedad pulmonar con FQ, como la enfermedad pulmonar supurativa crónica y los síntomas gastrointestinales. En general, la EPI puede dar como resultado una disminución de la secreción o eficacia de la lipasa pancreática y una mala digestión y mala absorción de lípidos, lo que lleva a una reducción de la ingesta calórica, una pérdida de peso significativa, deficiencias de LC-PUFA y síntomas gastrointestinales, incluida la esteatorrea con heces voluminosas, grasosas y malolientes, dolor, flatulencia, náuseas y, por lo tanto, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida.

[0008]

Las opciones actuales para tratar la EPI o para mejorar la absorción de la ingesta dietética o suplementaria de LC-PUFA, como el DHA y el EPA, incluyen la adición de suplementos de lipasa a la dieta o suplementos de nutrientes para mejorar la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga, incluida la lipasa pancreática. Sin embargo, las enzimas pancreáticas, y particularmente la lipasa pancreática presente en estos suplementos, a menudo son sensibles a la degradación por el ácido gástrico y la pepsina, de modo que solo una pequeña fracción de las enzimas ingeridas llega al duodeno en forma activa. E. Ville y col., *Digestion*, 65:73-81 (2001). Además, la mayoría de los suplementos comerciales de lipasa están hechos de lipasa pancreática animal, que se sabe que tiene una estabilidad significativamente reducida por debajo de un pH de 7. Véanse, por ejemplo, los documentos US2010/0239559; D. Kasper y col., *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16.^a Ed. (2004). En el momento en que dichas lipasas pasan a través del estómago, es probable que se hayan inactivado cantidades significativas. Además, no todas las lipasas funcionan en el mismo grado para la hidrólisis de un ácido graso de cadena larga dado, lo que indica que la especificidad de la lipasa es una consideración importante. R. Jensen y col., *Lipids*, 18(3):239-252 (1983). Y, en algunas poblaciones con EPI, las fórmulas nutricionales están estrictamente reguladas, como en bebés prematuros o en pacientes en unidades de cuidados intensivos. Para estas poblaciones controladas, puede no ser deseable o factible complementar las fórmulas ya aprobadas con ingredientes adicionales.

[0009]

La norma actual de atención para tratar la mala absorción de grasas y mejorar la ingesta de grasas en la dieta incluye la terapia de reemplazo enzimático porcino (PERT) y el uso de niveles exagerados de grasas administradas como MCT. En PERT, los productos de enzimas pancreáticas derivados de cerdos se administran por vía oral con comidas y refrigerios. Las enzimas pancreáticas derivadas de cerdos se extraen típicamente de las glándulas pancreáticas cosechadas de cerdos utilizados para el consumo de alimentos en mataderos certificados por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos o autoridades europeas comparables. Estas enzimas pancreáticas derivadas de cerdos pueden contener una mezcla de enzimas que incluyen lipasas, tripsina, quimotripsina, elastasa, proteasas y amilasas, y otros componentes celulares. El uso y la dependencia del material de origen porcino en estos productos pueden plantear riesgos potenciales, incluida la infección humana con virus zoonóticos, la exposición a virus porcinos endógenos, las reacciones alérgicas y la presentación de hiperuricemia. Además, la disponibilidad de enzimas pancreáticas derivadas de cerdos puede ser una preocupación en el caso de que los rebaños de origen deban ser sacrificados debido a enfermedades u otros imperativos agrícolas.

[0010] Además, los suplementos de lipasa, como las enzimas pancreáticas derivadas de cerdos, deben cubrirse con un recubrimiento de resina polimérica (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa u otros ftalatos) para evitar que se inactiven en el entorno de bajo pH del estómago. El recubrimiento polimérico constituye aproximadamente el 30 % del peso de dichas cápsulas y es no digerible, se absorbe sistémicamente y es excretado por los riñones. Por estas razones, el uso de PERT en pacientes o bebés inmunocomprometidos, especialmente bebés prematuros, no es práctico debido a las muchas preocupaciones potenciales de seguridad. Además, aunque los recubrimientos protectores de ácido han ayudado, persiste cierto grado de mala absorción, lo que hace que los pacientes con EPI requieran dosis crecientes de suplementos enzimáticos. Esta persistencia de la mala absorción de ácidos grasos incluso con el uso de enzimas con recubrimiento entérico puede deberse al hecho de que el duodeno y el yeyuno superior en pacientes con EPI a menudo son ambientes ácidos, por lo que no se logra el aumento esperado del pH, y el recubrimiento protector no se disuelve adecuadamente para liberar la enzima. D. Graham, *New England J. Med.*, 296(23):1314-1317 (1977). Ambos problemas se han abordado aumentando la dosis de enzimas administradas. Se ha observado que grandes cantidades de enzimas digestivas pancreáticas pueden dañar el intestino grueso, lo que resulta en una colonopatía fibrosante. D. Bansietal., *Gut*, 46:283-285 (2000); D. Borowitz y col., *J. Pediatr.*, 127:681-684 (1995).

[0011] En el entorno clínico, varios fabricantes han comenzado a utilizar grasas estructuradas o lípidos estructurados como fuente dietética de grasas. Las grasas o lípidos estructurados se crean separando los ácidos grasos de la cadena principal de glicerol de los triglicéridos de cadena media y larga, un proceso llamado desesterificación. Los ácidos grasos generados se vuelven a unir a través de la reesterificación para crear triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media y larga en la misma cadena principal de glicerol. Las grasas o lípidos estructurados tienen una eficacia limitada como suplemento nutricional porque las grasas o lípidos aún deben ser hidrolizados por las lipasas para que los ácidos grasos y los monoglicéridos puedan ser absorbidos adecuadamente por el cuerpo. Esta reesterificación aleatoria utilizada para crear grasas o lípidos estructurados puede no producir grasas que sean fácilmente absorbibles por el cuerpo, ya que la reesterificación puede ocurrir en la cadena principal de glicerol incorrecta, dejando potencialmente las grasas poliinsaturadas de cadena larga en el sitio de glicerol incorrecto.

[0012] En la práctica clínica, la dosis diaria promedio de cápsulas de enzimas pancreáticas derivadas de cerdo puede variar de 17 a 50 cápsulas por día, que puede ser necesario individualizar debido a la variabilidad inherente de la enzima pancreática derivada de cerdo, del recubrimiento polimérico y del consumo de alimentos, y para algunos pacientes, la toma de otros fármacos puede afectar significativamente a la calidad de vida. Dado que el riesgo de desnutrición por no tomar enzimas pancreáticas, incluso con las dosis altas, es mucho mayor que el riesgo potencial relacionado con los ftalatos, se recomienda que los pacientes con FQ continúen tomando sus enzimas pancreáticas según lo prescrito. Desafortunadamente, como se señaló anteriormente, se ha descubierto que altas dosis de suplementos de enzimas pancreáticas porcinas están asociadas con la colonopatía fibrosante en pacientes con FQ.

[0013] Para complementar una ingesta calórica requerida y la absorción de LC-PUFA, los pacientes con EPI y/o las personas que tienen una absorción inadecuada de LC-PUFA pueden consumir una fórmula nutricional líquida a través de la alimentación enteral junto con la ingesta oral de las cápsulas de enzimas pancreáticas derivadas de cerdo en PERT. Sin embargo, puede existir un desfase temporal entre el líquido nutricional y la administración de las cápsulas de enzimas pancreáticas derivadas de cerdo y/o una falta de sincronización en el intestino delgado entre la disponibilidad de las enzimas liberadas de las cápsulas y el uso de fórmula enteral, lo que puede dar lugar a una actividad enzimática ineficiente y, por lo tanto, a una hidrólisis y una absorción reducidas de grasas. Al menos para las limitaciones anteriores combinadas, la PERT no resuelve los problemas de absorción inadecuada, mala digestión y mala absorción de grasas, en particular de LC-PUFA, y puede limitar la ingesta calórica, crear desequilibrios y/o deficiencias de ácidos grasos, exacerbar los síntomas gastrointestinales, requerir altos volúmenes de líquido nutricional y, por lo tanto, puede afectar significativamente la calidad de vida.

[0014] Por consiguiente, existe la necesidad de un dispositivo y un procedimiento para suministrar grasas fácilmente absorbibles (ácidos grasos libres y monoglicéridos), tales como LC-PUFA, a una persona que necesite el nutriente. Además, existe la necesidad de un dispositivo y un procedimiento capaces de hidrolizar eficientemente los triglicéridos de cadena larga para suministrar grasas absorbibles en forma de monoglicéridos y ácidos grasos libres directamente al tracto gastrointestinal. Las realizaciones de la presente descripción descritas en esta invención tienen como objetivo superar una o más de las limitaciones de las opciones de tratamiento disponibles actualmente y mejorar la calidad de vida de las personas que tienen una capacidad deteriorada para hidrolizar adecuadamente las grasas de la dieta, por ejemplo, los LC-PUFA. El documento US 2015/0246102 describe procedimientos, composiciones y dispositivos para satisfacer las necesidades dietéticas de ácidos grasos.

Resumen de la descripción

[0015] Las realizaciones de la presente descripción se refieren a dispositivos y procedimientos para hidrolizar grasas en una fórmula nutricional exponiendo la fórmula nutricional a lipasa directamente antes de la ingestión. Varias realizaciones de la descripción pueden incluir uno o más de los siguientes aspectos.

[0016] La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, la presente invención proporciona un dispositivo de alimentación enteral para hidrolizar triglicéridos en una fórmula nutricional 110 exponiendo la fórmula nutricional a lipasa, el dispositivo que comprende:

- 5 un cuerpo 210 que aloja una cámara 222;
- una entrada 212 configurada para acoplarse de forma fluida con una fuente de la fórmula nutricional 110, permitiendo que la fórmula nutricional 110 ingrese al dispositivo desde la fuente y fluya hacia la cámara 222;
- 10 una salida 230 configurada para acoplarse de forma fluida con una sonda de alimentación enteral 124, permitiendo que la fórmula nutricional 110 salga de la cámara 222 y fluya hacia la sonda de alimentación enteral 124;
- una pluralidad de partículas 300 contenidas dentro de la cámara 222, donde la lipasa está unida a la pluralidad de partículas 300;
- un espacio superior 223 contenido dentro de la cámara 222 que define un espacio no ocupado por la pluralidad de partículas; un filtro de entrada 250 ubicado entre la entrada 212 y la cámara 222, donde el filtro de entrada 250
- 15 contiene una primera pluralidad de aberturas; y
- un filtro de salida 260 ubicado entre la cámara 222 y la salida 230, donde el filtro de salida 260 tiene una segunda pluralidad de aberturas, y donde la segunda pluralidad de aberturas es más pequeña que la pluralidad de partículas 300;
- donde los triglicéridos en la fórmula nutricional 110 se hidrolizan a medida que pasan a través de la pluralidad de partículas 300 contenidas dentro de la cámara 222;
- 20 caracterizado porque la pluralidad de partículas 300 están configuradas para pasar de una configuración seca a una configuración húmeda cuando se exponen a la fórmula nutricional 110 durante una alimentación enteral;
- donde, en la configuración seca, la pluralidad de partículas tiene un nivel de humedad del 0,1% al 5%, y donde, en la configuración húmeda, la pluralidad de partículas se hincha en volumen en no más del 15%, reduciendo así la
- 25 cantidad de espacio superior 223 contenido dentro de la cámara.

[0017] El dispositivo de alimentación enteral también puede servir para hidrolizar triglicéridos y ésteres de ácidos grasos en una fórmula nutricional al exponer la fórmula nutricional a lipasa. La entrada puede configurarse para acoplarse de forma fluida con un tubo de fuente, creando una vía para que la fórmula nutricional entre en el dispositivo

30 desde el tubo de fuente y fluya hacia la cámara.

[0018] La lipasa puede estar unida covalentemente a cada una de la pluralidad de partículas. La primera pluralidad de aberturas contenidas dentro del filtro de entrada puede configurarse para ampliar una trayectoria de flujo de la fórmula nutricional a medida que fluye desde la entrada y hacia la cámara.

35

[0019] Los triglicéridos y ésteres de ácidos grasos en la fórmula nutricional pueden hidrolizarse a medida que pasan a través de la pluralidad de partículas contenidas dentro de la cámara.

[0020] Varias realizaciones del dispositivo de alimentación enteral pueden incluir una o más de las siguientes características: la pluralidad de partículas, cuando están secas, pueden llenar al menos el 50 % de la cámara; la pluralidad de partículas, cuando están secas, pueden llenar al menos el 80 % de la cámara; la pluralidad de partículas, cuando están secas, pueden llenar al menos el 90 % de la cámara; la pluralidad de partículas, cuando se exponen a la fórmula nutricional, pueden llenar al menos el 80 % de la cámara; la pluralidad de partículas, cuando se exponen a la fórmula nutricional, pueden llenar al menos el 90 % de la cámara; la pluralidad de partículas, cuando están secas,

40 pueden llenar esencialmente la misma cantidad de la cámara que cuando se exponen a la fórmula nutricional; la pluralidad de partículas puede hincharse de modo que, cuando se seca, la pluralidad de partículas puede llenar menos de la cámara que cuando se expone a la fórmula nutricional; una superficie exterior de al menos una de la pluralidad de partículas puede ser al menos parcialmente hidrófoba; el dispositivo puede configurarse de modo que haya menos de un 30 % de diferencia entre un caudal establecido por la bomba y un caudal de la fórmula nutricional que sale de la salida; al menos una de la pluralidad de partículas puede estar formada por uno o más de dimetacrilato de etilenglicol, metacrilato de butilo o metacrilato de glicidilo; al menos una de la pluralidad de partículas puede estar formada por entre aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 60 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol; al menos una de la pluralidad de partículas puede estar formada por entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 45 % en peso de metacrilato de butilo; al menos una de la pluralidad de partículas puede estar formada por entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 10 % en peso de metacrilato de glicidilo; al menos una de la pluralidad de partículas puede tener un recubrimiento hidrófilo que incluye polietilenglicol; al menos una de la pluralidad de partículas puede estar formada por entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 10 % en peso de polietilenglicol; al menos una de la pluralidad de partículas puede tener una sección transversal esencialmente sólida; al menos una de la pluralidad de partículas puede tener una superficie exterior esencialmente lisa; al menos una de la pluralidad de partículas puede tener una superficie exterior irregular; al menos una de la pluralidad de partículas puede tener una sección transversal porosa que forma superficies internas dentro de la al menos una partícula; la mediana o el promedio del diámetro de un poro de la sección transversal porosa puede variar de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 50 nm; la mediana o el promedio del diámetro de un poro de la sección transversal porosa puede variar de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 50 μ m; la lipasa puede estar unida covalentemente a las

60 superficies internas; al menos una de una superficie externa o una superficie interna de al menos una de la pluralidad

65

de partículas puede incluir un grupo funcional; el grupo funcional puede ser un grupo epoxi; la lipasa puede estar unida covalentemente al grupo epoxi; la lipasa puede seleccionarse entre al menos una de lipasa de *Chromobacterium viscosum*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens* o lipasa de *Rhizopus oryzae*; la mediana o el promedio del diámetro de la pluralidad de partículas puede estar entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 800 µm; la mediana o el promedio del diámetro de la pluralidad de partículas puede estar entre aproximadamente 200 µm y aproximadamente 500 µm; la pluralidad de partículas puede incluir un primer grupo de partículas y un segundo grupo de partículas, donde el primer grupo de partículas tiene una mediana o un promedio del diámetro que es diferente de la mediana o el promedio del diámetro del segundo grupo de partículas; una cantidad de la lipasa unida covalentemente a la pluralidad de partículas puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de lipasa por 1 g de la pluralidad de partículas; un tamaño promedio de al menos una de la primera pluralidad de aberturas o la segunda pluralidad de aberturas puede ser entre aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% más pequeño que un diámetro promedio de la pluralidad de partículas; al menos una de la primera pluralidad de aberturas o la segunda pluralidad de aberturas puede incluir una pluralidad de trayectorias tortuosas; el filtro de entrada puede estar recubierto con al menos un emulsionante configurado para emulsionar la fórmula nutricional a medida que pasa a través del filtro de entrada; el filtro de entrada y el filtro de salida pueden tener cada uno un espesor de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 10 mm; y el dispositivo puede estar configurado además para hidrolizar fosfolípidos.

[0021] Debe entenderse que la presente descripción no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La presente descripción permite realizaciones distintas de las descritas y se puede poner en práctica y llevarse a cabo de diversas maneras que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. También debe entenderse que la fraseología y la terminología empleada en el presente documento, así como el resumen, tienen carácter descriptivo y no deberían interpretarse como limitantes.

[0022] Como tal, los expertos en la materia apreciarán que la concepción donde se basa esta descripción puede usarse fácilmente como base para diseñar otras estructuras, procedimientos y sistemas para llevar a cabo los diversos fines de la presente descripción. El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

30 Breve descripción de los dibujos

[0023] Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones ejemplares de la presente descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la descripción.

La FIG. 1 ilustra un sistema ejemplar para suministrar y procesar una fórmula nutricional, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 2 ilustra una sección transversal de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasas, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 3A ilustra una sección transversal de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 3B ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 4A ilustra una sección transversal de una salida de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 4B ilustra una vista ampliada de una porción de la salida representada en la FIG. 4A.

La FIG. 4C ilustra una vista en perspectiva de la salida de la FIG. 4A.

La FIG. 5 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de partículas ilustrativas, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 6A ilustra una sección transversal de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 6B ilustra una sección transversal de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7A ilustra una vista ampliada de una superficie de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7B ilustra una vista ampliada de una superficie de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7C ilustra una sección transversal ampliada de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7D ilustra una sección transversal ampliada de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7E ilustra una sección transversal ampliada de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 7F ilustra una sección transversal ampliada de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.

- La FIG. 8A es una imagen de microscopio electrónico de barrido de partículas ilustrativas, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 8B es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una sección transversal de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- 5 La FIG. 9 es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra estructuras internas de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 10A es una representación esquemática de la estructura cristalina de una molécula de lipasa ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- 10 La FIG. 10B es una representación esquemática de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 10C es una representación esquemática de una pluralidad de moléculas de lipasa de la FIG. 10A unidas a la partícula ilustrativa de la FIG. 10B, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 10D ilustra una sección transversal de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa que contiene una pluralidad de las partículas unidas de la FIG. 10C, según realizaciones de la presente descripción.
- 15 La FIG. 11 compara gráficamente actividades específicas de lipasa unida a partículas ilustrativas, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 12 compara gráficamente la liberación de lipasa a partir de partículas ilustrativas, según realizaciones de la presente descripción.
- 20 La FIG. 13 representa gráficamente la cantidad de ácido graso libre generado en una muestra de fórmula enteral Peptamen AF® hidrolizada por un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 14 es una representación esquemática de la hidrólisis de una molécula de triglicérido mediante una molécula de lipasa ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- 25 La FIG. 15 ilustra una vista esquemática ampliada de una partícula ilustrativa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 16A ilustra un esquema ampliado de una sección transversal de un material de malla filtrante ejemplar, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 16B ilustra un esquema ampliado de una sección transversal de un material de malla filtrante ejemplar, según realizaciones de la presente descripción.
- 30 La FIG. 17 ilustra el flujo de fórmula nutricional a través de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa en diferentes periodos de tiempo, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 18 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- 35 La FIG. 19 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 20 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 21 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- 40 La FIG. 22 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 23 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- 45 La FIG. 24 compara gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de circuitos de alimentación enteral ejemplares, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 25 representa gráficamente los caudales de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar en tres experimentos de prueba, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 26 representa gráficamente el caudal de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.
- 50 La FIG. 27 representa gráficamente el caudal de una fórmula nutricional ilustrativa a través de un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa durante un periodo de alimentación simulado de 4 horas.
- La FIG. 28 representa gráficamente el contenido de grasa y los tipos de grasa de fórmulas enterales disponibles en el mercado, según realizaciones de la presente descripción.
- 55 La FIG. 29 representa gráficamente el porcentaje de grasa hidrolizada de las fórmulas enterales ilustrativas de la FIG. 16 usando un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 30 representa gráficamente la acumulación de la cantidad de ácido graso libre en una muestra de fórmula enteral Peptamen AF® hidrolizada por un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.
- 60 La FIG. 31 representa gráficamente la acumulación de la cantidad de ácido graso libre en una muestra de fórmula enteral Peptamen AF® hidrolizada por un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa, según realizaciones de la presente descripción.
- La FIG. 32 compara gráficamente la acumulación de la cantidad de ácido graso libre en una fórmula nutricional ilustrativa lograda cuando se usan suplementos de lipasa disponibles en el mercado frente a un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar, según realizaciones de la presente descripción.
- 65 La FIG. 33 compara gráficamente las eficiencias de hidrólisis calculadas de las grasas en las tres muestras que se

presentan en la FIG. 32.

La FIG. 34 representa gráficamente la hidrólisis de grasas a partir de una fórmula nutricional compleja representativa durante alimentaciones simuladas usando un dispositivo de hidrólisis de grasas ejemplar, según realizaciones de la presente descripción.

5 La FIG. 35 representa esquemáticamente el diseño y los procedimientos del estudio para el estudio en cerdos de 6 semanas descrito en el Ejemplo 13.

La FIG. 36A muestra el aspecto de las heces de cerdos que tienen insuficiencia pancreática exocrina (cerdos con EPI) alimentados con fórmula no hidrolizada ("EPI").

10 La FIG. 36B muestra el aspecto de las heces de cerdos con EPI alimentados con fórmula prehidrolizada por una lipasa ilustrativa de *Rhizopus oryzae* unida a partículas ("EPI+iRO").

La FIG. 37 compara gráficamente la grasa medida en muestras de heces de cerdos sanos ("Sanos"), EPI y EPI+iRO.

La FIG. 38A compara gráficamente la media de la ingesta de fórmula de cerdos sanos, EPI y EPI+iRO.

La FIG. 38B compara gráficamente la media del peso corporal de cerdos sanos, EPI y EPI+iRO.

15 La FIG. 39 compara gráficamente los niveles de ácidos grasos libres poliinsaturados en plasma de cerdos sanos, EPI y EPI+iRO, medidos en muestras de sangre preprandial.

La FIG. 40A compara gráficamente la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados en plasma (media \pm DT) en cerdos sanos, EPI y EPI+iRO.

20 La FIG. 40B compara gráficamente la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados (media \pm DT) en cerdos sanos, EPI y EPI+iRO, medida en muestras posprandiales.

La FIG. 41 compara gráficamente la acumulación media de AA y DHA en el corazón, hígado, grasa e hipocampo de cerdos sanos, EPI y EPI+iRO.

La FIG. 42 representa esquemáticamente el diseño y los procedimientos del estudio para el estudio en cerdos de 12 días descrito en el Ejemplo 14.

25 La FIG. 43 compara gráficamente el espesor medio de la mucosa del intestino delgado del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 14.

La FIG. 44 compara gráficamente los cambios medios en los niveles plasmáticos en ayunas de DHA y EPA del grupo de control y el grupo de prueba descritos en el Ejemplo 12.

30 La FIG. 45 compara gráficamente la absorción de lípidos medida a partir de muestras de sangre antes y después de comidas sólidas del grupo de control y antes y después de la alimentación con sonda gástrica del grupo de prueba descrito en el Ejemplo 14.

La FIG. 46 compara gráficamente el coeficiente medio de absorción de proteínas del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 14.

35 La FIG. 47 compara gráficamente la absorción media de grasa de cerdos con EPI de un grupo de control alimentado con fórmula nutricional no hidrolizada y un grupo de prueba alimentado con fórmula nutricional prehidrolizada con un dispositivo ilustrativo de hidrólisis de grasa descrito en el Ejemplo 14.

La FIG. 48A compara gráficamente los perfiles farmacodinámicos de EPA del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 15.

40 La FIG. 48B compara gráficamente los perfiles farmacodinámicos de DHA del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 15.

La FIG. 49A compara gráficamente los niveles plasmáticos a lo largo del tiempo del DHA y el EPA del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 16.

La FIG. 49B compara gráficamente el aumento absoluto en DHA y EPA totales del grupo de control y el grupo de prueba descrito en el Ejemplo 16.

45

Descripción detallada

[0024] A continuación se hará referencia en detalle a las realizaciones ejemplares de la presente descripción descritas a continuación e ilustradas en los dibujos adjuntos. Siempre que sea posible, la misma referencia numérica se utilizará a través de los dibujos para hacer referencia a las mismas piezas o a piezas similares.

[0025] Si bien la presente descripción se describe en esta invención con referencia a realizaciones ejemplares de aplicaciones particulares, tales como dispositivos, procedimientos y sistemas para suministrar y procesar fórmulas nutricionales antes de la ingestión, se entiende que las realizaciones descritas en esta invención no se limitan a esto. 55 Los expertos en la materia y con acceso a las enseñanzas proporcionadas en esta invención reconocerán modificaciones, aplicaciones, realizaciones y sustituciones adicionales de equivalentes que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, los dispositivos y procedimientos de la presente descripción pueden emplearse para cualquier aplicación adecuada, que incluye, entre otras, suministrar las necesidades de ácidos grasos con fines médicos y nutricionales para bebés, niños o adultos, en el hospital, en instituciones de atención de 60 apoyo, en centros de atención a largo plazo, o para uso doméstico, o para uso veterinario, o para su uso con ganado. Los dispositivos descritos en esta invención también se pueden usar con otros líquidos adecuados que contienen grasa. Por consiguiente, la descripción no debe considerarse limitada por las descripciones anteriores o siguientes.

[0026] La FIG. 1 ilustra una realización ejemplar de un sistema de suministro enteral 100 para suministrar una 65 fórmula nutricional 110 a un sujeto a través de una sonda de alimentación. El sistema 100 puede incluir un dispositivo

de hidrólisis de grasa 200, una bomba 120 y un primer tubo 122 que conecta de forma fluida una fuente de fórmula nutricional 110 y el dispositivo 200. La fórmula nutricional 110 puede estar contenida en un recipiente adecuado, tal como una bolsa de alimentación, un vial, una jeringa o un biberón. La fórmula nutricional 110 fluye desde la fuente, a través del primer tubo 122 y al dispositivo 200 para su procesamiento. El sistema 100 también incluye un segundo tubo 124 que tiene un extremo configurado para conectarse al dispositivo 200 y un extremo opuesto configurado para conectarse a un paciente para administrar la fórmula nutricional procesada 110 desde el dispositivo 200 al paciente para su ingestión. El segundo tubo 124 puede ser una sonda de alimentación enteral, por ejemplo, una sonda gástrica, nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, una gastrostomía, una gastroyeyunostomía, una yeyunostomía, una sonda de PEG o una sonda de alimentación transyeyunal para suministrar con la fórmula nutricional 110 el tracto gastrointestinal de un sujeto a través de, por ejemplo, la nariz, la boca, el estómago o el abdomen. El sistema 100 puede usarse según la práctica actual de alimentación enteral convencional.

[0027] El sistema 100 está configurado para administrar y procesar la fórmula nutricional 110 en el punto de atención para permitir que el dispositivo 200 hidrolice las grasas contenidas en la fórmula nutricional 110 justo antes de la ingestión. Como se usa en esta invención, el término "fórmula nutricional" se refiere a mezclas complejas que contienen, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, grasa, agua, minerales y/o vitaminas, que pueden incluir alimentos líquidos que están especialmente formulados y procesados; líquidos utilizados para la alimentación parcial o exclusiva de una persona por ingesta oral o alimentación por sonda; líquidos utilizados para el manejo dietético de una persona que, debido a necesidades terapéuticas o médicas, tenga una capacidad limitada o alterada para ingerir, digerir, absorber o metabolizar productos alimenticios ordinarios o determinados nutrientes; líquidos que cumplan requisitos nutricionales determinados médicamente; y líquidos diseñados para suministrar a un sujeto nutrientes que no se pueden proporcionar al sujeto a través del manejo dietético y la modificación de la dieta normal sola. La fórmula nutricional 110 también puede incluir fórmulas destinadas al tratamiento dietético específico de una enfermedad o afección, para las cuales se establecen requisitos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos, mediante evaluación médica, o puede incluir alimentos líquidos utilizados como parte de una dieta general para controlar los síntomas o reducir el riesgo de una enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede suministrarse al sujeto bajo supervisión médica, pueden estar destinadas solo a una persona que recibe supervisión médica activa y continua, o pueden suministrarse al sujeto para uso doméstico, ya sea con o sin supervisión.

[0028] La fórmula nutricional 110 puede empaquetarse como un polvo seco o aceite y a continuación mezclarse con un disolvente para formar una solución. En otras realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede empaquetarse como una fórmula, brebaje o bebida nutricional líquida. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede estar disponible comercialmente, o puede ser preparada por un profesional sanitario antes de la alimentación. La fórmula nutricional 110 puede ser una fórmula para bebés y/o niños pequeños como sustituto completo o parcial de la leche humana, puede ser leche de donante o leche materna, o puede estar diseñada para complementar o reemplazar completamente la dieta de un adulto o persona mayor. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede ser una fórmula comercialmente disponible o desarrollada a medida combinada con un suplemento o fortificante comercialmente disponible o desarrollado a medida, que puede suministrar nutrientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, uno o más de LC-PUFA, vitaminas, minerales o proteínas. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede incluir una combinación de MCT y LCT. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede acondicionarse para hacer que las grasas contenidas en ella sean más accesibles para la hidrólisis. El acondicionamiento ejemplar puede incluir uno o más de sonicación, alteración de gotas de grasa o emulsificación, por ejemplo, por medios físicos o químicos (por ejemplo, por exposición a un tensioactivo, sustancia similar a un tensioactivo o proteasa). En algunas realizaciones, se puede recetar la fórmula nutricional 110 para un sujeto que necesita LC-PUFA adicionales, tales como DHA, EPA y/o AA, un sujeto que tiene afecciones tales como mala digestión y mala absorción de lípidos, ingesta calórica reducida, pérdida de peso significativa, deficiencias de LC-PUFA y/o un sujeto que tiene enfermedades, que incluyen fibrosis quística (FQ), pancreatitis crónica (PC), cirugía, cáncer, anomalías hepáticas, disfunción gastrointestinal e inmadurez del desarrollo. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener insuficiencia pancreática exocrina (EPI) con capacidad reducida para hidrolizar triglicéridos de cadena larga. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede incluir al menos un medicamento prescrito para el sujeto que necesita el medicamento y/o la fórmula nutricional 110, o la fórmula nutricional 110 puede ser en sí misma el medicamento prescrito.

[0029] La fórmula nutricional 110 incluye al menos una grasa en forma de triglicéridos, tal como MCT y LCT. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede incluir además al menos un nutriente seleccionado de agua, maltodextrina, proteína, proteína hidrolizada, aminoácidos, péptidos, triglicéridos de cadena media, diglicéridos, monoglicéridos, almidón de maíz, aceite de pescado, aceite de soja, aceite de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de oliva (los aceites pueden estar refinados o no), fibra soluble, lecitina, cloruro de magnesio, ascorbato de sodio, goma guar, fosfato de calcio, sal, cloruro de colina, ácido fosfórico, citrato de calcio, fosfato de sodio, taurina, óxido de magnesio, sulfato de zinc, cloruro de potasio, niacinamida, sulfato ferroso, pantotenato de calcio, sulfato de manganeso, clorhidrato de piridoxina, sulfato de cobre, mononitrato de tiamina, betacaroteno, riboflavina, vitamina A, palmitato, ácido fólico, biotina, selenato de sodio, cloruro de cromo, yoduro de potasio, molibdato de sodio, fibra soluble, fructooligosacárido, probiótico, ácido cítrico, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B₁, vitamina B₂, vitamina B₃, vitamina B₅, vitamina B₆, vitamina B₇, vitamina B₉ y vitamina B₁₂. Las fórmulas y

sistemas nutricionales de ejemplo se describen en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/US2013/026063, presentada el 14 de febrero de 2013, y la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 14/378.856, presentada el 14 de agosto de 2014.

5 **[0030]** El flujo de la fórmula nutricional 110 al dispositivo 200, y en última instancia al sujeto, se controla mediante la bomba 120 del sistema 100. En algunas realizaciones, la bomba 120 puede ser una bomba peristáltica, aunque se puede usar cualquier tipo adecuado de bomba de infusión, por ejemplo, una bomba elastomérica, una bomba de múltiples canales, una bomba de jeringa y/o una bomba inteligente. La bomba 120 puede establecer y/o
10 ajustar un caudal de la fórmula nutricional 110 a través de los tubos y/o el dispositivo 200. En algunas realizaciones, la bomba 120 puede incluir un procesador, una pantalla y/o accionadores (por ejemplo, botones, mandos, pantalla táctil, etc.) para ajustar y controlar el caudal de la fórmula nutricional 110 en el sistema 100 y el dispositivo 200. La bomba 120 se puede ajustar y establecer por un proveedor de atención médica y/o el sujeto que recibe la fórmula nutricional 110. La bomba 120 puede realizar una alimentación continua, una alimentación pulsátil, una alimentación intermitente, una alimentación en bolo y/o una descarga, y el suministro de fluidos se puede establecer o ajustar de
15 forma automática, semiautomática o manual.

[0031] En algunas realizaciones, la bomba 120 puede ser una bomba inteligente. La bomba 120 puede realizar ajustes automáticos al caudal según la sincronización o la retroalimentación del sistema 100. La bomba 120 puede incluir alertas de usuario para advertir cuando el usuario establece parámetros para la bomba 120 que caen fuera de
20 los límites especificados. La bomba 120 puede enviar una alerta cuando un caudal real de la fórmula nutricional 110 cae fuera de los parámetros establecidos para la bomba 120. Los parámetros pueden almacenarse en una memoria de la bomba 120, o pueden introducirse y/o ajustarse para un régimen de suministro específico.

[0032] En otras realizaciones, el sistema 100 puede no incluir la bomba 120 y, en cambio, puede depender de la gravedad para hacer fluir la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200. El posicionamiento relativo de la
25 fuente de fórmula nutricional 110 puede permitir que la fórmula nutricional 110 fluya a través de los tubos y el dispositivo 200 bajo la influencia de la gravedad sola. Por ejemplo, un contenedor de fórmula nutricional 110 se puede colocar por encima del dispositivo 200 y/o por encima del sujeto, como se muestra en la FIG. 1.

30 **[0033]** En otras realizaciones, la bomba 120 puede reemplazarse con una jeringa. La jeringa puede llenarse con la fórmula nutricional 110, y el caudal de la fórmula nutricional 110 en los tubos o el dispositivo 200 puede establecerse y/o ajustarse mediante el uso de la jeringa de forma manual, semiautomática o automática. Por ejemplo, la fórmula nutricional 110 puede preempaquetarse en una jeringa precargada montada dentro de un dispositivo similar a un autoinyector. La fórmula preempaquetada también puede contener un 'motor' de bomba (por ejemplo, un pistón
35 cargado por resorte), y se puede usar para administrar la fórmula a través del dispositivo 200 y al tubo de alimentación.

[0034] En otras realizaciones, el sistema 100 puede usar cualquier medio adecuado, por ejemplo, un globo u otro dispositivo generador de presión adecuado, para generar una caída de presión o una fuerza impulsora de flujo que impulsa la fórmula nutricional 110 a través de los tubos y/o el dispositivo 200.
40

[0035] La FIG. 2 ilustra un dispositivo ilustrativo 200 según la presente descripción. El dispositivo 200 puede incluir un cuerpo 210 que tiene una entrada 212, una cámara 222 y una salida 230. La cámara 222 puede contener una pluralidad de partículas 300. El dispositivo 200 puede incluir además un primer conector 240 y un segundo conector 270 configurados para conectarse de forma fluida con el primer tubo 122 y el tubo entérico 124,
45 respectivamente. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede incluir un filtro de entrada 250 y un filtro de salida 260. Por ejemplo, el filtro de entrada 250 puede estar ubicado adyacente a la entrada 212, y el filtro de salida 260 puede estar ubicado adyacente a la salida 230. En algunas realizaciones, el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden definir cooperativamente la cámara 222 mientras que, en algunas realizaciones, uno o ambos del filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden ubicarse dentro o fuera de la cámara 222. Por ejemplo, puede haber un
50 suelo y un techo que definen cooperativamente la cámara 222. El suelo y el techo pueden definir una o más aberturas en la parte superior e inferior de la cámara 222 y/o pueden ser porosas para permitir que el fluido pase a través de la cámara 222. El filtro de entrada 250 puede estar ubicado por encima de una abertura en el techo de la cámara 222 adyacente a la entrada 212 y/o el filtro de salida 260 puede estar ubicado por debajo de una abertura en el suelo de la cámara 222 adyacente a la salida 230. En algunas realizaciones, el filtro de entrada 250 puede estar situado por
55 debajo de un techo dentro de la cámara 222 y/o el filtro de salida 260 puede estar situado por encima de un suelo dentro de la cámara 222, o cualquier combinación de posiciones de los mismos. El filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden evitar que las partículas 300 salgan del dispositivo 200. De manera adicional o alternativa, los filtros pueden evitar que objetos extraños entren en el dispositivo 200 y/o el tubo entérico 124. Las partículas 300 pueden estar situadas entre el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 en la cámara 222. El filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden retener partículas 300 dentro de la cámara 222 mientras la fórmula nutricional 110 fluye a través del dispositivo 200. Las aberturas de poro más pequeñas en el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 pueden ayudar en la emulsificación y descomposición de las grasas.
60

[0036] Como se muestra en la FIG. 3A, el cuerpo 210 puede incluir una o más cámaras adicionales. Por ejemplo, el cuerpo 210 puede incluir una cámara de entrada 214, una cámara de filtro de entrada 218 para que
65

contenga el filtro de entrada 250, una cámara de filtro de salida 224 para que contenga el filtro de salida 260 y/o una cámara de salida 228. En algunas realizaciones, el perímetro del filtro de entrada 250 puede tener aproximadamente la misma forma y tamaño que el del perímetro interior de la cámara de filtro de entrada 218. El filtro de entrada 250 puede fijarse en la cámara de filtro de entrada 218 mediante, por ejemplo, ajuste por fricción, ajuste a presión, ajuste por compresión, ajuste por torsión y/o soldadura ultrasónica. En algunas realizaciones, el perímetro de la cámara de filtro de entrada 218 puede ser menor que el perímetro interior de la cámara 222. En algunas realizaciones, el perímetro de la cámara de filtro de entrada 218 puede ser más grande que el de la cámara 222, de modo que puede existir una porción de borde para permitir que el filtro de entrada 250 se mantenga contra y/o fuera de la cámara 222. En otras realizaciones, el filtro de entrada 250 puede colocarse en la cámara de entrada 214 o la entrada 212. En algunas realizaciones, la cámara de entrada 214 puede tener la forma de un embudo invertido, que se ensancha a medida que se extiende lejos de la entrada 212. El perímetro interior del extremo ancho de la cámara de entrada 214 puede ser más pequeño que el perímetro de la cámara de filtro de entrada 218, de modo que un borde 220 pueda sostener el filtro de entrada 250 contra la cámara de entrada 214. En otras realizaciones, el dispositivo 200 puede no incluir la cámara de entrada 214.

[0037] La colocación del filtro de salida 260 puede tener configuraciones similares a las del filtro de entrada 250. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el perímetro del filtro de salida 260 puede tener aproximadamente la misma forma y tamaño que el perímetro interior de la cámara de filtro de salida 224. El filtro de salida 260 puede fijarse en la cámara de filtro de salida 224 mediante, por ejemplo, ajuste por fricción, ajuste a presión, ajuste por compresión, ajuste por torsión y/o soldadura ultrasónica. En algunas realizaciones, el perímetro interior de la cámara de filtro de salida 224 puede ser más grande que el de la cámara 222, de modo que un borde 226 pueda sostener el filtro de salida 260 contra y/o fuera de la cámara 222. En otras realizaciones, el filtro de salida 260 puede estar ubicado en la cámara de salida 228. En algunas realizaciones, el perímetro interior de la cámara de salida 228 puede ser más pequeño que el perímetro interior de la cámara de filtro de salida 224, de modo que una porción de borde puede sostener el filtro de salida 260 contra y/o fuera de la cámara de salida 228. En otras realizaciones, el cuerpo 210 puede no incluir la cámara de salida 228.

[0038] En una realización, la región interior del cuerpo 210 puede tener forma de cilindro hueco. En otra realización, la región interior del cuerpo 210 puede tener la forma de, por ejemplo, un cono truncado hueco o un prisma poligonal hueco (tal como un prisma triangular, rectangular, pentagonal, hexagonal o decagonal). El perímetro puede tener un tamaño consistente a lo largo de la longitud del dispositivo 200 o puede variar, por ejemplo, estrecharse y/o ensancharse. Las paredes pueden ser lisas o texturizadas. Diferentes partes interiores del dispositivo 200 pueden tener diferentes formas o texturas. En la FIG. 3B, la superficie exterior del cuerpo 210 tiene forma de prisma poligonal, aunque el exterior puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, cilíndrica, poligonal, etc. La superficie exterior puede tener una o más áreas, superficies, hendiduras o crestas con textura para proporcionar un fácil manejo o agarre por parte de un usuario. Como se indica en las FIGS. 3A y 3B, la forma interior y exterior pueden no ser la misma, aunque en otras realizaciones, sí. El cuerpo 210 puede tener cualquier forma adecuada e incluir al menos una cámara 222. En algunas realizaciones ejemplares, la cámara 222 puede tener una sección transversal circular o elíptica. En algunas realizaciones ejemplares, se puede incluir más de una cámara 222 en el cuerpo 210, dispuestas en serie o en paralelo, y pueden estar conectadas de forma fluida.

[0039] En algunas realizaciones, el diámetro interior de una sección transversal del cuerpo 210 puede variar de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 1,5 cm, de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 2 cm, de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 1,7 cm, de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 4 cm, de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 6 cm, de aproximadamente 6 cm a aproximadamente 8 cm, de aproximadamente 8 cm a aproximadamente 12 cm, o de aproximadamente 12 cm a aproximadamente 15 cm. En algunas realizaciones, el diámetro de una sección transversal del cuerpo 210 puede disminuir o aumentar a lo largo de la longitud del cuerpo 210 en un intervalo entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30%, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 30%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 40%, o entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50%. La longitud del cuerpo 210 puede oscilar de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 5 cm, de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 6 cm, de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 6 cm, de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 8 cm, de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 6 cm, de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 8 cm, o de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 10 cm, y la longitud total del dispositivo 200 puede variar de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 6,5 cm, de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 6,5 cm, de aproximadamente 4,5 cm a aproximadamente 6,5 cm, de aproximadamente 4,5 cm a aproximadamente 8,5 cm, de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 6,5 cm, de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 8,5 cm, de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 12,5 cm, de aproximadamente 2,5 cm a aproximadamente 15 cm, de aproximadamente 4,5 cm a aproximadamente 15 cm, de aproximadamente 6,5 cm a aproximadamente 15 cm, de aproximadamente 8,5 cm a aproximadamente 15 cm, de aproximadamente 10 cm a aproximadamente 15 cm, o de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 15 cm. En algunas realizaciones, el volumen de la cámara 222 puede oscilar entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente

2 mL, entre aproximadamente 2 mL y aproximadamente 5 mL, entre aproximadamente 4 mL y aproximadamente 6 mL, entre aproximadamente 5 mL y aproximadamente 8 mL, entre aproximadamente 5 mL y aproximadamente 10 mL, entre aproximadamente 10 mL y aproximadamente 15 mL, entre aproximadamente 15 mL y aproximadamente 20 mL, entre aproximadamente 25 mL y aproximadamente 30 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 4 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 5 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 6 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 8 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 10 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 15 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 20 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 25 mL, o entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 30 mL.

[0040] En algunas realizaciones, el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden formar un extremo superior y un extremo inferior de la cámara 222, respectivamente. En dichas realizaciones, la ubicación de la cámara 222 a lo largo de un eje longitudinal del cuerpo 210 y/o el volumen de la cámara 222 se pueden ajustar ajustando la ubicación del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 dentro del cuerpo 210. En algunas realizaciones, el volumen total dentro del cuerpo 210 puede oscilar entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 2 mL, entre aproximadamente 2 mL y aproximadamente 5 mL, entre aproximadamente 5 mL y aproximadamente 10 mL, entre aproximadamente 10 mL y aproximadamente 15 mL, entre aproximadamente 15 mL y aproximadamente 20 mL, entre aproximadamente 25 mL y aproximadamente 30 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 10 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 15 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 20 mL, entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 25 mL, o entre aproximadamente 0,5 mL y aproximadamente 30 mL.

[0041] En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede incluir un primer conector 240 configurado para conectar el primer tubo 122 al cuerpo 210 para suministrar la fórmula nutricional 110 al dispositivo 200. El primer conector 240 puede incluir una entrada 242 para recibir la fórmula nutricional 110, una salida 246 y un canal 244 que conecta de forma fluida los dos. El primer conector 240 puede incluir una porción de ajuste 248 configurada para unir el primer conector 240 al cuerpo 210. En algunas realizaciones, la entrada 242 puede tener generalmente la forma de un cilindro, un embudo o un cono truncado, y puede diseñarse para que coincida con cualquier conector estandarizado adecuado, tal como un conector ENFit™. En algunas realizaciones, el canal 244 puede conectar de forma fluida la entrada 242 a la entrada 212 del cuerpo 210. En algunas realizaciones, la entrada 242, o la entrada 242 y el canal 244, pueden formar un accesorio hembra configurado para encajar con un accesorio macho conectado al primer tubo 122. O bien, una superficie exterior del primer conector 240 puede formar un accesorio macho configurado para encajar con un accesorio hembra conectado al primer tubo 122. Los accesorios macho y hembra pueden ajustarse a través de cualquier medio mecánico adecuado, por ejemplo, ajuste por fricción, ajuste a presión, ajuste por torsión, ajuste por compresión, sobremoldeo o moldeo, unión térmica, unión adhesiva y/o soldadura. De hecho, el primer conector 240 puede tener cualquier tamaño y forma adecuados para conectar el dispositivo 200 al tubo 122.

[0042] En algunas realizaciones, el cuerpo 210 puede comprender una porción rebajada 216, y la porción de ajuste 248 del primer conector 240 puede formar una protuberancia complementaria, o *viceversa*, para conectar las dos partes. El primer conector 240 puede conectarse al cuerpo 210 a través de ajuste por fricción, ajuste por torsión, ajuste por compresión, cierre, ajuste a presión, sobremoldeo o moldeo, unión térmica, unión adhesiva y/o soldadura. Por ejemplo, el primer conector 240 puede empujarse y/o enroscarse contra el cuerpo 210 hasta que la porción de ajuste 248 haga tope con la porción rebajada 216. En otras realizaciones, el primer conector 240 y el cuerpo 210 pueden conectarse a través de un mecanismo de tornillo. Por ejemplo, el primer conector 240 y el cuerpo 210 pueden comprender un conjunto de roscas de tornillo complementarias de modo que el primer conector 240 pueda sujetarse al cuerpo 210 atornillando el primer conector 240 en el cuerpo 210. En algunas realizaciones, el perímetro de una pared exterior de la entrada 212 puede ser mayor que el de un perímetro interior del canal 244. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3A, un borde de la entrada 212 puede empujarse o puede hacer tope con una abertura del canal 244 cuando el primer conector 240 y el cuerpo 210 están correctamente ajustados y conectados. Una vez que la entrada 242 y el canal 244 del primer conector 240 y la entrada 212 del cuerpo 210 están conectados de forma fluida, la fórmula nutricional 110 puede fluir desde el primer tubo 122, a través del primer conector 240 y hacia el cuerpo 210.

[0043] Aunque la FIG. 3A representa un primer conector 240 separado, en algunas realizaciones, el cuerpo 210 puede conectarse directamente al primer tubo 122, y puede no ser necesario un primer conector 240 separado. Aunque la trayectoria de fluido se muestra extendiéndose a través de la entrada 242, el canal 244 y la entrada 212, se contempla que esta trayectoria también puede incluir otras porciones o puede formarse como una sola porción en otras realizaciones.

[0044] En algunas realizaciones, el diámetro de la entrada 242 puede variar de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm, de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 10 mm, o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 10 mm; el diámetro de la entrada 212 puede variar de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm; el diámetro de la cámara de filtro de entrada 214 puede variar de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 12 mm, de aproximadamente 12 mm a aproximadamente 15 mm, de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 18 mm, o de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 18 mm; el diámetro de la cámara de filtro de salida 224 puede variar de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 14 mm,

de aproximadamente 14 mm a aproximadamente 17 mm, de aproximadamente 17 mm a aproximadamente 20 mm, o de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 20 mm; el diámetro de la salida 230 puede variar de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 15 mm, de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 20 mm, de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 25 mm, o de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 25 mm; y el diámetro del canal de ajuste 234 puede variar de aproximadamente 12 mm a aproximadamente 16 mm, de aproximadamente 16 mm a aproximadamente 20 mm, de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 24 mm, de aproximadamente 24 mm a aproximadamente 28 mm, o de aproximadamente 12 mm a aproximadamente 28 mm.

[0045]

En algunas realizaciones, se puede usar un segundo conector 270 para conectar el dispositivo 200 al tubo entérico 124. El cuerpo 210 puede comprender un borde 232 que rodea la salida 230, y el borde 232 puede tener un canal de ajuste 234 para conectar el cuerpo 210 al segundo conector 270. Como se muestra en la FIG. 4A, el segundo conector 270 puede comprender una entrada 272, una cámara de entrada 274 y una salida 282. En algunas realizaciones, el segundo conector 270 puede comprender un borde 276 y un elemento saliente 278 que se proyecta hacia arriba desde el borde 276 hacia la entrada 272. En algunas realizaciones, el segundo conector 270 puede conectarse al cuerpo 210 a través de ajuste por fricción, ajuste a presión, ajuste por torsión, cierre, ajuste por compresión, sobremoldeo/moldeo, unión térmica, unión adhesiva y/o soldadura. Por ejemplo, un perímetro exterior de la cámara de entrada 274 del segundo conector 270 puede corresponder en tamaño y forma a un perímetro interior de la cámara de salida 228 del cuerpo 210 de modo que la cámara de entrada 274 del segundo conector 270 pueda ser empujada, enroscada o recibida de otro modo dentro de la cámara de salida 228 del cuerpo 210. En algunas realizaciones, el borde 276 puede empujarse y/o puede hacer tope con el borde 232 del cuerpo 210, y el elemento saliente 278 puede encajar en el canal de ajuste 234. Como se muestra en la FIG. 4B, una sección transversal del elemento saliente 278 es cónica y complementa la forma cónica del canal de ajuste 234, sin embargo, el elemento saliente 278 puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, rectangular, triangular, semicircular, poligonal, acampanada, bulbosa o cónica, con dimensiones y ángulos predeterminados para acoplarse con el canal de ajuste 234. En algunas realizaciones, el perímetro de la sección transversal del canal de ajuste 234 y el elemento saliente 278 puede tener una forma similar o ser complementario.

[0046]

En algunas realizaciones, el perímetro de la entrada 272 del segundo conector 270 y la salida 230 del cuerpo 210 pueden tener una forma similar, por ejemplo, circular, elíptica, rectangular, pentagonal o hexagonal, y pueden acoplarse entre sí. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 4C, el segundo conector 270 puede ser un conector macho que tiene una o más partes tubulares escalonadas. Las porciones tubulares escalonadas pueden tener la forma de cilindros huecos o conos truncados huecos, cuyos perímetros exteriores disminuyen con cada escalón adicional. El segundo conector 270 puede configurarse para conectarse a un accesorio hembra del tubo entérico 124. Por ejemplo, las partes tubulares escalonadas del segundo conector 270 pueden encajar en un rebaje de un conector hembra del tubo entérico 124 a través de, por ejemplo, un ajuste por fricción, un ajuste por torsión, un ajuste por compresión, un cierre y/o un ajuste a presión. En otras realizaciones, el segundo conector 270 puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, un cono, un cono truncado o un cilindro, y puede diseñarse para que coincida con cualquier conector estandarizado adecuado, como un conector ENFit™, y puede ser liso o puede incluir una o más crestas para facilitar la conexión al tubo entérico 124. En algunas realizaciones, el segundo conector 270 puede ser una porción hembra para conectarla a una porción macho del tubo entérico 124. De hecho, el segundo conector 270 puede tener cualquier tamaño y forma adecuados para conectar el dispositivo 200 al tubo entérico 124.

[0047]

En algunas realizaciones, al menos uno del primer conector 240 y el segundo conector 270 puede ser cualquier conector estandarizado adecuado, tal como un conector ENFit™.

[0048]

En algunas realizaciones, el diámetro del canal de ajuste 234 puede variar de aproximadamente 12 mm a aproximadamente 16 mm, de aproximadamente 16 mm a aproximadamente 20 mm, de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 24 mm, de aproximadamente 24 mm a aproximadamente 28 mm, o de aproximadamente 12 mm a aproximadamente 28 mm; los diámetros interiores de la entrada 272 y la cámara de entrada 274 pueden variar de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 8 mm, de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 13 mm, de aproximadamente 13 mm a aproximadamente 15 mm, de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 18 mm, o de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 18 mm, y los diámetros exteriores de la entrada 272 y la cámara de entrada 274 pueden variar de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 14 mm, de aproximadamente 14 mm a aproximadamente 18 mm, de aproximadamente 18 mm a aproximadamente 21 mm, o de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 21 mm; el diámetro de la salida 282 puede variar de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 2,5 mm a aproximadamente 3,5 mm, o de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 3,5 mm; y el diámetro del ala 276 puede variar de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 15 mm, de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 20 mm, de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 25 mm, de aproximadamente 22 mm a aproximadamente 26 mm, de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 30 mm, o de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 30 mm.

[0049]

Aunque las FIGS. 4A-4C representan un segundo conector 270 separado; el segundo conector 270 puede no ser un elemento separado del cuerpo 210. Por ejemplo, el segundo conector 270 puede formarse

integralmente como parte del cuerpo 210 de modo que el cuerpo 210 se conecte directamente con el tubo entérico 124. Aunque la trayectoria de fluido se muestra extendiéndose a través de la salida 230, la entrada 272, la cámara de entrada 274 y la salida 282, se contempla que esta trayectoria también pueda incluir otras porciones o pueda formarse como una sola porción en otras realizaciones.

5

[0050] En algunas realizaciones, las dimensiones o tamaños del dispositivo 200 se pueden seleccionar según la aplicación particular del dispositivo 200. Por ejemplo, los diámetros de la entrada 212, la entrada 242, el filtro de entrada 250, la cámara 222, el filtro de salida 260 y la salida 282, y las longitudes y tamaños de la cámara 222 y el cuerpo 210 pueden seleccionarse para suministrar una fórmula nutricional 110 a un sujeto particular. Por ejemplo, las dimensiones o tamaños del dispositivo 200 para suministrar a bebés pueden ser más pequeños que los de un dispositivo para suministrar a jóvenes y adultos. En algunas realizaciones, las dimensiones o tamaños del dispositivo 200 pueden seleccionarse basándose al menos en parte en la cantidad de tiempo que el dispositivo está destinado a usarse para suministrar la fórmula nutricional 110 a un sujeto, un caudal o un volumen de fórmula nutricional 110 que se va a suministrar a un sujeto, o si el dispositivo está destinado a unirse a una bomba o no. Por ejemplo, las dimensiones o tamaños del dispositivo 200 para un procedimiento de alimentación enteral durante la noche pueden ser más pequeñas que las de un procedimiento de alimentación enteral más corto o más rápido de la fórmula nutricional 110, o puede usarse un dispositivo más grande para un volumen mayor o un caudal más rápido de la fórmula nutricional 110.

[0051] En algunas realizaciones, más de un dispositivo 200 puede estar conectado en serie. Por ejemplo, el segundo conector 270 de un primer dispositivo 200 puede estar conectado al primer conector 240 de un segundo dispositivo 200. Para otro ejemplo, un primer extremo de un tubo puede conectarse al segundo conector 270 de un primer dispositivo 200 y conectarse al primer conector 240 de un segundo dispositivo 200, permitiendo que la fórmula nutricional fluya desde el primer dispositivo 200 al segundo dispositivo 200.

25

[0052] En algunas realizaciones, el cuerpo 210, el primer conector 240 y el segundo conector 270 del dispositivo 200 pueden estar hechos del mismo material. En algunas realizaciones, el cuerpo 210, el primer conector 240 y el segundo conector 270 del dispositivo 200 pueden estar hechos de diferentes materiales que tienen diferentes características físicas, mecánicas o químicas, tales como, por ejemplo, flexibilidad, elasticidad, resistencia a la tracción, tenacidad, color, transparencia, resistencia química y/o resistencia térmica, o las partes pueden estar formadas por una combinación de materiales. En algunas realizaciones, el material del dispositivo 200 puede ser un plástico biocompatible de grado médico. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede ser esterilizable, y el material del dispositivo 200 puede ser un plástico esterilizable en autoclave, por ejemplo, polietileno, polipropileno o policarbonato. En algunas realizaciones, el cuerpo 210, el primer conector 240 y el segundo conector 270 pueden fabricarse mediante técnicas de moldeo por inyección o fabricación aditiva, tales como impresión 3D.

35

[0053] En una realización ejemplar, el cuerpo 210 del dispositivo 200 está hecho de un plástico transparente de modo que la pluralidad de partículas 300 dentro de la cámara 222 del cuerpo 210 sea visible para el usuario. Las partículas 300 contenidas en el dispositivo 200 tienen lipasa inmovilizada en sus superficies, y a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222 y las partículas 300, la lipasa inmovilizada hidroliza las grasas y los triglicéridos, incluidos los triglicéridos que tienen LC-PUFA, en la fórmula nutricional 110, descomponiéndolos en monoglicéridos y ácidos grasos libres. Las partículas 300 contenidas en la cámara 222 se analizan en detalle más adelante.

40

[0054] Como se muestra en la FIG. 5, en algunas realizaciones, una partícula ilustrativa 310 de partículas 300 puede formarse como una perla esencialmente esférica. En algunas realizaciones, la partícula 310 puede tener un diámetro comprendido entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 800 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 700 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 600 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 400 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 300 μm , entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 200 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 800 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 700 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 600 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 400 μm , entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 300 μm , entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 800 μm , entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 700 μm , entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 600 μm , entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm , entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 800 μm , entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 700 μm , entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 600 μm , entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 500 μm y aproximadamente 800 μm , entre aproximadamente 500 μm y aproximadamente 700 μm , entre aproximadamente 500 μm y aproximadamente 600 μm , o entre aproximadamente 600 μm y aproximadamente 800 μm . En otras realizaciones, la partícula 310 puede tener una forma aleatoria o irregular, o puede ser elíptica, oblonga, en forma de donut, un prisma, poligonales, alargadas o cualquier otra forma adecuada. La partícula 310 puede tener una superficie lisa o texturizada. La partícula 310 puede estar conformada para aumentar o disminuir su área superficial. Las partículas 300 pueden estar formadas por partículas individuales 310, cada una de las cuales puede tener esencialmente la misma forma y/o superficie o puede tener dos o más combinaciones de forma

65

y/o superficie diferentes.

[0055] En algunas realizaciones, las partículas 300 tienen aproximadamente el mismo diámetro. Alternativamente, las partículas 300 pueden tener diferentes diámetros después de una distribución sesgada o normal.

- 5 En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las partículas 300 puede oscilar entre aproximadamente 250 μm y aproximadamente 500 μm , por ejemplo, aproximadamente 260 μm o aproximadamente 460 μm y puede seguir una distribución normal. En algunas realizaciones, una distribución sesgada de los diámetros de las partículas 300 puede tener un diámetro medio o un diámetro medio que cae entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 800 μm . En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden preseleccionarse mediante un proceso de tamizado para filtrar
- 10 las partículas que tienen diámetros más pequeños que un umbral de tamaño inferior y/o más grandes que un umbral de tamaño superior. El tamizado puede permitir un mayor control y manipulación del tamaño y la distribución de tamaño de las partículas 300. Por ejemplo, las partículas 300 seleccionadas de un proceso de tamizado pueden tener una distribución de diámetros más estrecha y/o un diámetro medio o mediano mayor o menor en comparación con los de las partículas 300 antes del proceso de tamizado. En algunas realizaciones, un diámetro medio o mediano de las
- 15 partículas 300 puede ser de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 350 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 450 μm o aproximadamente 500 μm . En algunas realizaciones, pueden estar presentes finos (partículas mucho más pequeñas, por ejemplo, que tienen diámetros de menos de aproximadamente 50 μm), mientras que en otras, los finos pueden estar ausentes de las partículas 300 incluidas en el dispositivo 200. Los finos se pueden
- 20 fabricar o se pueden producir durante la fabricación de partículas más grandes 300, por ejemplo, como resultado de la receta o como resultado de la hidrodinámica de la vasija de un reactor. Los finos se pueden producir mientras se fabrican partículas más grandes 300 y pueden eliminarse o dejarse en la mezcla de partículas, o los finos pueden fabricarse por separado y agregarse a partículas más grandes 300, por ejemplo, para aumentar el área superficial total por volumen unitario o para permitir un caudal adecuado, que, en algunas realizaciones, puede aumentar la eficiencia
- 25 de la hidrólisis.

[0056] En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden estar formadas por diferentes subporciones de partículas, y cada subporción puede tener un diámetro medio o mediano diferente o una distribución de diámetros diferente. Por ejemplo, en dichas realizaciones, las partículas 300 pueden tener una distribución bimodal o multimodal.

- 30 **[0057]** Las partículas 300 pueden estar hechas de cualquier material adecuado, por ejemplo, un material polimérico, un metal, etc. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden estar hechas de polímeros de acrilato o acrílicos. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden estar hechas de un copolímero formado por múltiples monómeros diferentes. Por ejemplo, las partículas 300 pueden estar hechas de un copolímero que tiene tres
- 35 monómeros, tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), metacrilato de butilo (BMA) y metacrilato de glicidilo (GMA). En algunas realizaciones, el EGDMA puede oscilar entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 99% en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 60% en peso, de la composición del copolímero. En algunas realizaciones, el BMA puede oscilar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 75% en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 45% en peso, de la composición del
- 40 copolímero. Las realizaciones ejemplares pueden contener niveles de EGDMA y BMA del 90% y el 9%, respectivamente; del 60% y el 39%, respectivamente; o del 58% y el 41%, respectivamente. En algunas realizaciones, la GMA puede oscilar entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 0,1%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 2%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 8%, entre aproximadamente el 8% y
- 45 aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 15%, entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 15%, o entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 20% en peso de la composición del copolímero. Las realizaciones ejemplares pueden contener niveles de epóxido (por ejemplo, GMA) de un 0%, un 0,25%, un 1%, un 2% o un 5%.

- 50 **[0058]** En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden estar hechas de estirenos o polímeros de estireno, polímeros de caprolactona o caprolactona, polímeros de polidivinilbenceno o polidivinilbenceno, polímeros de poliamidas o poliamidas, polímeros de policarbonato o policarbonatos, polímeros de polipropileno o polipropileno, polímeros de poliuretano o poliuretano, polímeros de polietileno o polietileno, polímeros de metacrilato o metacrilatos,
- 55 polímeros de divinilbenceno (DVB) o divinilbenceno, o de sílice. Los tipos ejemplares adicionales de polímeros adecuados para fabricar partículas 300 pueden incluir uno o más seleccionados entre monómeros de polimetacrilato, poliácrlato, poliuretano, policarbonato, polidivinilbenceno, caprolactona, poliestireno, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliamidas y polidivinilbenceno, por ejemplo.

- 60 **[0059]** En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden preseleccionarse y empaquetarse en el dispositivo 200 durante la fabricación del dispositivo 200. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden empaquetarse en condiciones secas y colocarse en la cámara 222 del dispositivo 200 antes de usarse en el sistema 100. Por ejemplo, el tamaño, tipo o distribución de tamaño de las partículas 300 puede alterarse o seleccionarse dependiendo del uso previsto del dispositivo 200, y un usuario puede empaquetar las partículas 300 necesarias en el dispositivo 200
- 65 dependiendo de ese uso específico. Un nivel de humedad de las partículas 300 al fabricarse y/o empaquetarse en el

dispositivo 200 puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 2%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 3%, entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 4%, entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 2%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 3%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 4%, o entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% de agua en la composición total de las partículas 300.

[0060] En algunas realizaciones, el material polimérico de las partículas 300 puede ser insoluble en disolventes ácidos, básicos, acuosos y/u orgánicos. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden dispersarse o suspenderse en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico y/o una emulsión, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. En algunas realizaciones ejemplares, cuando la fórmula nutricional 110 es impulsada por la bomba 120 o por la gravedad para que fluya a través de la cámara 222, las partículas 300 pueden dispersarse o suspenderse en la fórmula nutricional 110, y pueden moverse bajo la influencia de la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110 y/o el movimiento browniano aleatorio.

[0061] En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden hincharse al dispersarse o suspenderse en un disolvente. Como se describe en esta invención, el hinchamiento de las partículas 300 puede referirse a un aumento en el volumen de las partículas 300, al menos en parte, debido a la absorción del disolvente por las partículas 300. Dependiendo de la composición de las partículas 300 (por ejemplo, material polimérico), de la porosidad de las partículas 300 y/o de la composición del disolvente, las partículas 300 pueden hincharse en diferentes grados cuando se humedecen. Por ejemplo, la cantidad de hinchazón puede variar dependiendo de las condiciones de la solución. La hinchazón de las perlas puede ser mayor en disolventes polares, como el etanol o la acetona, mientras que la hinchazón de las perlas puede ser menor en agua y en soluciones a base de agua. Por ejemplo, las partículas 300 pueden hincharse entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 25% en soluciones acuosas y entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 100% en disolventes orgánicos, como, por ejemplo, etanol, isopropanol o acetona. En algunas realizaciones, cuando las partículas 300 se dispersan o suspenden en la fórmula nutricional 110, la cantidad de hinchamiento de las partículas 300 puede depender de la composición, tal como el contenido de grasa, el contenido de proteínas, el contenido de vitaminas, el contenido de iones, etc., de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, la cantidad de hinchamiento de las partículas 300 en la fórmula nutricional 110 puede ser mínima o nula. En algunas realizaciones, la cantidad de hinchamiento de las partículas 300 en la fórmula nutricional 110 puede ser inferior a aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40% o aproximadamente el 50% del volumen seco original.

[0062] Como se muestra en la FIG. 6A, en algunas realizaciones, la cámara 222 del cuerpo 210 puede incluir un espacio superior 223 que no está ocupado por partículas 300 en condiciones secas. La cámara 222 puede llenarse con partículas 300 cuando las partículas 300 están secas, por ejemplo, contienen menos del 5% de agua en peso. Por ejemplo, cuando las partículas 300 están secas antes de que la fórmula nutricional 110 fluya hacia la cámara 222, el espacio superior 223 puede ocupar entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 15%, entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30%, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50%, o entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 50% del volumen de la cámara 222. El volumen seco inicial del espacio superior 223 depende de la cantidad o volumen de partículas 300 empaquetadas en la cámara 222 y, en algunas realizaciones, se puede seleccionar según la propensión de las partículas 300 a hincharse cuando se exponen al líquido.

[0063] El hinchamiento puede afectar a la cantidad de partículas 300 incluidas en la cámara 222 y/o al nivel de llenado de la cámara 222. En realizaciones donde las partículas 300 tienen una propensión a hincharse, se puede dejar un espacio superior adecuado en la cámara 222 cuando las partículas secas 300 se cargan en la cámara 222 para permitir que se produzca el hinchamiento una vez que se introduce una fórmula nutricional en el dispositivo 200 y las partículas 300 se humedecen. Los dispositivos con espacio superior insuficiente por encima de las partículas 300 en la cámara 222 pueden tener un mayor riesgo de obstrucción del flujo a medida que las partículas 300 se hinchan, causando un aumento en la presión contra los filtros de entrada y salida 250, 260 que contienen partículas 300 dentro de la cámara 222. Dependiendo del material utilizado para formar partículas 300, la propensión a la hinchazón puede ser mayor o menor dependiendo del tipo de fórmula nutricional 110 utilizada. En algunas realizaciones, el volumen de espacio superior 223 antes de su uso puede depender de la composición de la fórmula nutricional 110. Y, en algunas realizaciones, el tipo de partículas 300 o volumen de espacio superior 223 se puede seleccionar, al menos en parte, según el tipo de fórmula nutricional 110 con la que se utilizará el dispositivo 200.

[0064] Como se muestra en la FIG. 6B, en algunas realizaciones, cuando la fórmula nutricional 110 se hace fluir a través de la cámara 222, el espacio superior 223 puede estar ocupado por la fórmula nutricional 110 con partículas 300 suspendidas en la misma. Por ejemplo, cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara

222, las partículas 300 pueden mezclarse con la fórmula nutricional 110 y pueden moverse en la fórmula nutricional 110 de modo que el volumen del espacio superior 223 que no estaba ocupado por las partículas 300 en condiciones secas puede llenarse como fórmula nutricional 110 y las partículas 300 se dispersan en la cámara de llenado 222. La incorporación del espacio superior 223 puede dar espacio a las partículas 300 en la cámara 222 para que sean móviles y se muevan y/o mezclen con la fórmula nutricional 110 bajo la influencia de la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, incluir el espacio superior 223 puede facilitar una reducción en la canalización o derivación o facilitar la distribución de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas al permitir que las partículas 300 se muevan, fluyan y/o se mezclen, en lugar de empaquetarse contra el filtro de salida 260. Alternativamente, incluir demasiado espacio superior 223 también puede dar lugar a la canalización de la fórmula nutricional 110 alrededor de las partículas 300, particularmente cuando el dispositivo 200 está orientado horizontalmente. Por ejemplo, cuando el dispositivo 200 se coloca horizontalmente, las partículas 300 pueden flotar hasta la parte superior de la fórmula nutricional 110, dejando un canal debajo de las partículas 300. Como resultado, la fórmula nutricional 110 puede canalizar y fluir bajo las partículas 300, reduciendo potencialmente la eficiencia de la hidrólisis. Además, al reducir la cantidad de partículas 300 en el dispositivo 200 para proporcionar más espacio superior, la cantidad de lipasa en el dispositivo 200 también se reduce, ya que la lipasa se une a las partículas 300. Como resultado, demasiado espacio superior 223 puede causar una disminución de la hidrólisis efectiva para una cantidad dada de fórmula nutricional 110, porque es la lipasa unida a las partículas 300 la que descompone la fórmula nutricional 110. Dejar demasiado espacio superior 223 significa que menos partículas 300 están contenidas dentro de la cámara 222 y, por lo tanto, menos lipasa está contenida en la cámara 222, dejando muy pocas partículas 300 para hidrolizar todos o la mayoría de los triglicéridos en la fórmula nutricional 110.

[0065] En algunas realizaciones, las partículas 300 experimentan una hinchazón mínima o nula cuando se suspenden en la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222, el espacio para que las partículas 300 se muevan en la cámara 222 puede ser esencialmente el mismo que el volumen del espacio superior 223 inicialmente en la cámara 222. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden hincharse cuando se exponen a la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222, el hinchamiento de las partículas 300 puede reducir parcialmente el espacio para que las partículas 300 se muevan dentro de la cámara 222. Por ejemplo, si en condiciones secas, el espacio superior 223 ocupa aproximadamente el 10% del volumen de la cámara 222 y las partículas 300 ocupan aproximadamente el 90% del volumen de la cámara 222, cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222, el hinchamiento de las partículas 300 puede hacer que las partículas 300 ocupen un 5% adicional del volumen de la cámara 222, reduciendo el espacio dejado para que las partículas 300 se muevan a aproximadamente el 5% del volumen de la cámara 222. Tener más espacio para que las partículas 300 se muevan puede aumentar la movilidad de las partículas 300 en la cámara 222. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el hinchamiento de las partículas 300 puede reducir la movilidad de las partículas 300 en comparación con el volumen seco original.

[0066] En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 6B, al hincharse, las partículas 300 pueden empaquetarse, lo que resulta en fricción entre las superficies de las partículas 300, que puede limitar o afectar al flujo o movimiento de algunas o todas las partículas 300. Un espacio superior 223 insuficiente puede dar como resultado un aumento de la presión debido al empaquetamiento de las partículas 300, lo que puede causar obstrucción o una reducción en el caudal de la fórmula nutricional 110 durante el uso. En otras realizaciones, las partículas 300 pueden no hincharse cuando se suspenden en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, puede no ser necesario que las partículas 300 se muevan tanto cuando se exponen a la fórmula nutricional 110. En tales situaciones, la cámara 222 puede no incluir el espacio superior 223, o puede incluir menos espacio superior, si no se produce esencialmente el hinchamiento de las partículas 300. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden ser propensas a hincharse, y la cámara 222 puede tener un volumen predeterminado de espacio superior 223 que se llena esencialmente o se llena parcialmente al hincharse las partículas 300 durante el uso. En dichas realizaciones, se puede incorporar suficiente espacio superior 223 para permitir que las partículas 300 se hinchen cuando se humedecen y para permitir suficiente espacio entre las partículas 300 para permitir que la fórmula nutricional 110 fluya a través de las partículas 300 durante el uso.

[0067] La experimentación preliminar ha demostrado que el sobrellenado de la cámara 222 con partículas 300, y no dejar suficiente espacio superior 223, puede resultar en el taponamiento o la obstrucción del flujo cuando las partículas 300 se hinchan y se empaquetan entre sí. En un experimento de prueba ilustrativo, se introdujeron 1,2 g de partículas 300 en una cámara 222 de 3,70 mL que tenía un diámetro interior de aproximadamente 1,56 cm, una altura de aproximadamente 1,94 cm y un volumen de aproximadamente 3,70 mL. Esto dejó un espacio superior 223 de aproximadamente 1/32 a aproximadamente 2/32 pulgadas por encima de las partículas 300 en la cámara 222. Se hizo fluir una fórmula nutricional semielemental a través del dispositivo 200 a una configuración de bomba de 120 mL/h. En estas condiciones, se esperaba que se suministraran aproximadamente 500 mL de fórmula nutricional en aproximadamente 4 horas y 10 minutos. Al nivel de llenado de 1,2 g, se observó un caudal significativamente más lento a través del dispositivo 200. En los siguientes experimentos, el peso de llenado se redujo a 1,1 g de partículas 300 y a continuación a 1,0 g de partículas 300, aumentando gradualmente la cantidad de espacio superior 223 en la cámara 222 a aproximadamente 3/32 pulgadas y a aproximadamente 4/32 pulgadas, respectivamente. Se realizaron dos experimentos a cada nivel de llenado. Los resultados se presentan a continuación. La reducción de la cantidad de partículas 300 en el dispositivo 200 de 1,2 g a 1,1 g o 1,0 g (proporcionando un poco más de espacio superior) produjo

caudales que estaban más en línea con los caudales esperados, según el ajuste de la bomba, lo que indica una obstrucción del flujo reducida o nula. La cantidad reducida de partículas 300 no pareció afectar la efectividad.

Tabla 0. Cantidad de llenado de partículas y tiempo de ejecución

Cantidad de llenado de partículas	Tiempo de ejecución
1,2 g	4 h 32 min
1,2 g	5 h 54 min
1,1 g	4 h 2 min
1,1 g	4 h 0 min
1,0 g	4 h 3 min
1,0 g	4 h 12 min

5

[0068] Aunque la prueba de nivel de llenado descrita anteriormente se refiere a la cantidad de llenado de partículas en términos de peso y describe una cantidad de espacio superior proporcionado cuando la cámara 222 se llena con un cierto peso de partículas, se entiende que si se cambia el tamaño de la cámara 222, o si se usa un tamaño o densidad de partícula diferente, entonces la cámara de llenado 222 con el peso ejemplar de partículas puede producir una cantidad diferente de espacio superior. El espacio superior depende del tamaño y el volumen de la cámara y del tamaño, el tipo y la cantidad de partículas.

[0069] La relación entre el peso de llenado de partículas y el espacio superior también depende de la densidad de las partículas. Si bien la medición directa y la observación de la cantidad de espacio superior se pueden usar para llenar la cámara 222 del dispositivo 200, el uso de peso para llenar el dispositivo 200 puede reducir la variabilidad de llenado que puede ser causada por la estática en las partículas 300. La estática puede hacer que las partículas 300 ocupen inicialmente más espacio en la cámara 222, pero, después de que se permite que las partículas 300 se asienten y se permite que la estática se disipe, las partículas 300 pueden comprimirse y ocupar menos espacio en la cámara 222, proporcionando en última instancia más espacio superior 223 del que se pretendía tras la observación visual inicial del espacio superior 223. El uso de peso para evaluar el nivel de llenado puede, en algunas realizaciones, ayudar a controlar la presencia de estática. Adicional o alternativamente, se pueden utilizar medidas de eliminación de estática en las partículas 300 antes del llenado.

[0070] Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el llenado insuficiente de los dispositivos 200, y dejar demasiado espacio superior 223, pueden dar como resultado una disminución de la hidrólisis de la grasa. En una prueba preliminar de nivel de llenado, los dispositivos 200 se llenaron con diversas cantidades de partículas 300, que varían de 1,1 g a 0,6 g. El porcentaje de hidrólisis para el nivel de llenado de 1,1 g se calibró al 100%. Los niveles de llenado de 0,8 g y 0,6 g mostraron una disminución de la hidrólisis del 77% y el 65%, respectivamente, en relación con el nivel de llenado de 1,1 g, que se estableció en el 100%.

[0071] Como se ha analizado anteriormente, el contenido de la solución a la que se exponen las partículas 300 puede afectar al hinchamiento de las partículas 300. Por lo tanto, las partículas 300 pueden hincharse en diferentes cantidades, dependiendo del tipo y contenido de la fórmula nutricional 110 a la que se exponen las partículas 300. Se realizó un estudio preliminar para evaluar el hinchamiento de las partículas ilustrativas 300 tras la exposición al agua, al etanol y a dos fórmulas nutricionales diferentes, Peptamen®, un producto de Nestlé, y TwoCal® HN, un producto de Abbott. En este experimento, se colocaron aproximadamente de 10 a 20 partículas 300 en cada uno de 4 filtros de malla de 100 µm diferentes. La muestra de partículas 300 en cada filtro se midió bajo un microscopio en las direcciones X e Y para determinar el tamaño de cada una de las partículas 300 en una muestra dada en estado seco. A continuación, los filtros, con la muestra de partículas respectiva aún en cada uno de ellos, se colocaron cuidadosamente en sus propias carcasas de filtro. Cada uno de los filtros y las partículas respectivas se expusieron a una de las 4 soluciones (agua, etanol, Peptamen® o TwoCal®). Cada solución se bombeó a través del filtro respectivo durante 30 minutos a un caudal de bomba de 120 mL/h. Después de 30 minutos de exposición, los filtros con las partículas respectivas (todavía en la parte superior de los filtros) se colocaron nuevamente bajo el microscopio, y cada partícula en cada filtro se midió nuevamente en las direcciones X e Y para determinar el tamaño de las partículas en el estado humedecido. Debido al desplazamiento de las partículas en los filtros durante el experimento, no se rastreó el hinchamiento de ninguna partícula individual. En cambio, cada partícula de la muestra de 10-20 partículas en cada filtro se midió antes y después de la exposición a la solución respectiva, y las mediciones promedio de cada partícula en una muestra antes y después de la humectación se compararon para cada muestra de partículas. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1. Como se demuestra, diferentes soluciones (o diferentes fórmulas nutricionales) pueden provocar que se produzcan diferentes cantidades de hinchazón, incluso cuando se usa el mismo tipo de partícula.

Tabla 1. Hinchazón de partículas después de la exposición a soluciones

Agente humectante	Antes de humedecer (tamaño medio μm)	Después de humedecer (tamaño medio μm)	Delta medio (μm)	% de diferencia
Agua	197	212	15	8
TwoCal HN®	188	210	22	12
Peptamen®	192	217	25	13
Etanol	171	196	25	15

[0072] Según la invención, las partículas 300 que se hinchan en o por debajo de una determinada cantidad umbral se utilizan en el dispositivo 200. Se seleccionan las partículas 300 que tienen una diferencia porcentual entre su estado seco y su estado humedecido del 15% o menos.

[0073] En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede llenarse con partículas 300 para acomodar cantidades variables de hinchazón que pueden producirse cuando se usan diferentes tipos de fórmulas nutricionales 110 con el dispositivo 200. Por ejemplo, el nivel de llenado, y por lo tanto el espacio superior 223, de la cámara 222 puede determinarse según la cantidad de hinchamiento que ocurriría cuando las partículas 300 se exponen a una fórmula nutricional que provoca una cantidad promedio máxima de hinchazón de las partículas 300, en comparación con otros tipos de fórmulas nutricionales. En dichas realizaciones, la cantidad de partículas 300 o espacio superior 223 proporcionado puede acomodar incluso esta cantidad máxima de hinchamiento. En otras realizaciones, la cámara 222 puede llenarse con una cantidad de partículas 300 que proporciona una cantidad de espacio superior 223 para acomodar el uso con una fórmula nutricional particular 110 o una categoría particular de fórmulas nutricionales. Esa fórmula nutricional particular 110 o categoría particular de fórmulas nutricionales puede comprender un tipo de disolvente que provoca una cierta cantidad de hinchazón en las partículas 300 y, por lo tanto, un dispositivo 200 adaptado para su uso con esta fórmula nutricional o categoría de fórmulas puede incluir una cantidad de partículas 300 y/o espacio superior 223 capaz de acomodar el rango de hinchazón que normalmente se produce con esa fórmula o categoría de fórmulas en particular. En dichas realizaciones, el dispositivo 200 puede empaquetarse con instrucciones para su uso con esa fórmula o categoría de fórmulas en particular. O bien, el dispositivo puede venderse con esa fórmula nutricional particular.

[0074] El número absoluto de partículas 300 en la cámara 222 puede depender de los diámetros, formas y distribuciones de tamaño de las partículas 300 y el volumen de la cámara 222. En algunas realizaciones, puede existir espacio entre las partículas 300 y las partículas 300 pueden estar menos empaquetadas o, en algunas realizaciones, puede existir menos espacio entre las partículas 300 y las partículas 300 pueden estar más cerca entre sí. Por ejemplo, las partículas esféricas 300, cuando se colocan juntas, pueden tener espacios entre partículas adyacentes y, por lo tanto, las partículas 300 pueden no ocupar todo el espacio en la cámara 222 o el espacio en la cámara 222 disponible después de tener en cuenta el espacio superior 223. Por ejemplo, el volumen total de partículas 300 puede ocupar entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 100%, entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 90%, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 85%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 80%, entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 70%, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 60%, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 100%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 100%, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 100%, o entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 100% del espacio de la cámara 222. En algunas realizaciones, el número de partículas 300 en la cámara 222 puede oscilar entre aproximadamente 10.000/mL y aproximadamente 25.000/mL, entre aproximadamente 25.000/mL y aproximadamente 50.000/mL, entre aproximadamente 50.000/mL y aproximadamente 75.000/mL, entre aproximadamente 75.000/mL y aproximadamente 100.000/mL, entre aproximadamente 100.000/mL y aproximadamente 200.000/mL, entre aproximadamente 200.000/mL y aproximadamente 300.000/mL, entre aproximadamente 300.000/mL y 400.000/mL, entre aproximadamente 400.000/mL y 500.000/mL, entre aproximadamente 500.000/mL y 600.000/mL, entre aproximadamente 600.000/mL y 700.000/mL, entre aproximadamente 700.000/mL y 800.000/mL, entre aproximadamente 800.000/mL y 900.000/mL, o entre aproximadamente 10.000/mL y 1.000.000/mL, dependiendo del tamaño y la distribución de las partículas.

[0075] En algunas realizaciones, las partículas 300 en el dispositivo 200 pueden estar compuestas por diferentes grupos de partículas que tienen diferentes diámetros medios o medianos, y la cámara 222 puede contener diferentes números de partículas 300 de cada grupo de tamaños. En algunas realizaciones, diferentes grupos de partículas que tienen diferentes diámetros medios o medianos pueden mezclarse y/o distribuirse aleatoriamente en la cámara 222. En otras realizaciones, las partículas 300 de grupos de diferentes tamaños pueden estar esencialmente separadas en capas, al menos en un estado seco antes de su uso.

[0076] En algunas realizaciones, la densidad de masa de las partículas individuales 300 puede variar o no. La densidad de masa de las partículas 300 puede ajustarse ajustando los materiales que forman las partículas 300, modificando los componentes monoméricos del copolímero de partículas 300, ajustando el tamaño y los diámetros de los poros y/o canales de las partículas 300, y/o introduciendo huecos, poros o un núcleo hueco en las partículas 300. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden tener diferentes densidades de masa. En algunas realizaciones, si el dispositivo 200 se coloca en una posición vertical con la salida 230 o la salida 282 apuntando hacia abajo, cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222, las partículas 300 que tienen una densidad de masa mayor que la fórmula nutricional 110 pueden tender a fluir o moverse hacia el filtro de salida 260 y las partículas 300 que tienen una densidad de masa menor que la fórmula nutricional 110 pueden tender a flotar o moverse hacia el filtro de entrada 250. En algunas realizaciones, las partículas 300 con una densidad de masa mayor que la fórmula nutricional 110 pueden recogerse a lo largo del filtro de salida 260 y pueden obstruir algunos de los poros del filtro de salida 260. En algunas realizaciones, las partículas 300 con una densidad de masa más pequeña que la fórmula nutricional 110 pueden acumularse a lo largo del filtro de entrada 250 y pueden obstruir algunos de los poros del filtro de entrada 250.

[0077] En algunas realizaciones, la densidad de masa de las partículas 300 puede seleccionarse para que se ajuste más a la densidad de la fórmula nutricional 110, de modo que las partículas 300 puedan dispersarse o suspenderse en la fórmula nutricional 110, y puedan moverse más con la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden estar dispersas o suspendidas en la fórmula nutricional 110 y pueden moverse más con la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110, dependiendo de la orientación del dispositivo 200. Esto puede disminuir la propensión de las partículas 300 a recogerse en el filtro de entrada 250 o el filtro de salida 260 y puede promover más una distribución centralizada o dispersa de partículas.

[0078] En algunas realizaciones, diferentes grupos de partículas 300 que tienen diferentes diámetros medios o medianos pueden tener diferentes densidades de masa. Esto puede reducir la preocupación por la obstrucción del filtro al promover una distribución más dispersa de partículas en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden dividirse en uno o más grupos que tienen una densidad de masa promedio que es esencialmente igual a la de la fórmula nutricional 110, que son menores que la de la fórmula nutricional 110 y que son mayores que la de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, las partículas 300 de aproximadamente el mismo tamaño, o que tienen aproximadamente los mismos diámetros medios o medianos, o cuyos diámetros siguen la misma distribución, pueden tener aproximadamente las mismas densidades de masa o pueden tener densidades de masa diferentes. En algunas realizaciones, la densidad de masa de las partículas 300 en la cámara 222 puede oscilar entre aproximadamente 0,25 g/mL y aproximadamente 0,36 g/mL, entre aproximadamente 0,25 g/mL y aproximadamente 0,5 g/mL, entre aproximadamente 0,5 g/mL y aproximadamente 0,8 g/mL, entre aproximadamente 0,8 g/mL y aproximadamente 1,0 g/mL, o entre aproximadamente 1,0 g/mL y aproximadamente 1,5 g/mL, por ejemplo.

[0079] Como se muestra en la FIG. 7A, la superficie de una partícula individual 310 puede ser generalmente lisa. En otra realización, como se muestra en la FIG. 7B, la superficie de una partícula 310 puede ser desigual, irregular o texturizada y puede incluir, por ejemplo, ranuras, canales, muescas, proyecciones y/o poros. En algunas realizaciones, la profundidad y/o los diámetros de los poros y/o las ranuras en la superficie de la partícula 310 pueden oscilar entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 50 nm, entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 100 nm, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 250 nm, entre aproximadamente 250 nm y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 1 µm, entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm, entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 10 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 20 µm, entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 30 µm, entre aproximadamente 30 µm y aproximadamente 40 µm, entre aproximadamente 40 µm y aproximadamente 50 µm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 50 µm, o entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 50 µm. En algunas realizaciones, las ranuras y/o poros de la partícula 310 pueden formar cualquier forma geométrica aleatoria, pueden estar distribuidos irregularmente en la superficie, pueden tener una forma regular y/o pueden estar distribuidos regularmente. En algunas realizaciones, el tamaño de las ranuras y/o poros puede depender de la composición del material polimérico de la partícula 310. Una partícula no lisa 310 tendrá un área superficial mayor que una partícula lisa 310 de la misma forma que tiene el mismo diámetro.

[0080] En algunas realizaciones, las partículas 300 en la cámara 222 pueden incluir una pluralidad de partículas 310 mostradas en la FIG. 7A. En algunas realizaciones, las partículas 300 en la cámara 222 pueden incluir una pluralidad de partículas 310 mostradas en la FIG. 7B. En otras realizaciones, las partículas 300 en la cámara 222 pueden incluir una mezcla de partículas 310 que se muestran en la FIG. 7A y partículas 310 que se muestran en la FIG. 7B.

[0081] Las FIGS. 7C y 7D muestran secciones transversales ejemplares de la partícula 310. En algunas realizaciones, el interior de la partícula 310 puede ser generalmente compacto o sólido, como se muestra en la FIG. 7C. Como se muestra en la FIG. 7D, en algunas realizaciones, el interior de la partícula 310 puede ser poroso y puede tener estructuras nanoscópicas, microscópicas y/o macroscópicas, tales como, por ejemplo, poros y/o canales. En algunas realizaciones, los poros y/o secciones transversales de los canales pueden ser, por ejemplo, generalmente circulares, elípticos o irregulares en forma geométrica. En algunas realizaciones, los poros y/o canales pueden tener

morfologías de tipo red que pueden estar desordenadas o ensambladas en matrices ordenadas. En algunas realizaciones, la superficie de los poros y/o canales puede ser desigual, irregular o texturizada, y puede ser similar a la superficie exterior de la partícula 310. En algunas realizaciones, las dimensiones, tales como los diámetros y/o perímetros, de los poros y/o canales pueden variar a lo largo de la longitud de los poros y/o canales, y pueden variar dependiendo de la composición de la partícula 310 y/o del entorno donde está suspendida la partícula 310. En algunas realizaciones, las dimensiones, tales como los diámetros y/o perímetros de los poros o canales, pueden aumentar o disminuir cuando la partícula 310 se suspende en un disolvente, tal como la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, los poros y/o canales de la partícula 310 pueden o no conectarse con la superficie de la partícula 310, pueden extenderse a través de la partícula 310 de superficie a superficie, o pueden extenderse por longitudes discretas dentro de la partícula 310.

[0082] Para una partícula porosa 310, como se muestra en la FIG. 7D, el área superficial total de la partícula 310 puede aumentarse por la presencia de poros y/o canales internos y puede depender en parte de los tamaños, tales como los diámetros y/o perímetros, de los poros y/o canales. En algunas realizaciones, los diámetros de los poros y/o secciones transversales de los canales en la partícula 310 pueden oscilar entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 50 nm, entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 100 nm, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 250 nm, entre aproximadamente 250 nm y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 1 µm, entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm, entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 10 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 20 µm, entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 30 µm, entre aproximadamente 30 µm y aproximadamente 40 µm, entre aproximadamente 40 µm y aproximadamente 50 µm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 50 µm, o entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 50 µm. En algunas realizaciones, los tamaños de los poros y/o canales de la partícula 310 pueden ser esencialmente los mismos o pueden variar.

[0083] Como se describe en esta invención, la referencia a la superficie de la partícula 310 puede referirse a la superficie exterior de la partícula 310 y/o la superficie interna de los poros y/o canales dentro de la partícula 310. Además, la referencia al área superficial de la partícula 310 puede referirse al área superficial de la superficie exterior de la partícula 310 y/o al área superficial de los poros y/o canales dentro de la partícula 310 conectados de forma fluida a la superficie exterior.

[0084] Las características de diversas realizaciones de partículas descritas anteriormente se pueden combinar de cualquier manera adecuada. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 7C, la partícula 310 puede tener una superficie exterior lisa y un núcleo sólido. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 7D, la partícula 310 puede tener una superficie exterior lisa y un núcleo poroso. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 7E, la partícula 310 puede tener una superficie desigual e irregular y un núcleo compacto o sólido. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 7F, la partícula 310 puede tener una superficie exterior desigual e irregular y un núcleo poroso. La combinación de una superficie irregular y un núcleo poroso puede proporcionar un área superficial aumentada para la partícula 310 de un tamaño o diámetro dado en comparación con su contraparte lisa y/o sólida.

[0085] La FIG. 8A es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra una realización ejemplar de la partícula 310 aumentada 500 veces. La barra de escala de la imagen es de 10 µm. Como se muestra en la FIG. 8A, la partícula 310 tiene una superficie exterior desigual que tiene una rugosidad variada en diferentes ubicaciones. La FIG. 8B es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra una sección transversal de una realización ejemplar de la partícula 310 aumentada 500 veces. La barra de escala de la imagen es de 20 µm. Como se muestra en la FIG. 8B, la partícula 310 tiene poros microscópicos de tamaños variados en todo su interior. La FIG. 9 muestra además los poros de una partícula ilustrativa 310. La FIG. 9 es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra una realización ejemplar de los poros y canales dentro de la partícula 310 aumentada 50.000 veces. La barra de escala de la imagen es de 100 nm. Como se muestra en la FIG. 9, los poros y canales dentro de la partícula 310 tienen tamaños y formas irregulares que varían en diferentes ubicaciones.

[0086] En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden comprender uno o más tipos de partículas 310, por ejemplo, seleccionadas entre una o más de las partículas individuales 310 mostradas en las Figs. 7A-7F, Fig. 8 y/o Fig. 9, o como se ha analizado anteriormente. Los diferentes tipos de partículas individuales 310 pueden constituir diferentes números de todas las partículas 300 en un dispositivo 200 dado, y pueden tener diferentes distribuciones de rugosidad, lisura, porosidad, diámetros, materiales, densidades y/o propiedades de hinchamiento.

[0087] Tal como se ha analizado anteriormente, las partículas 300 contenidas en el dispositivo 200 tienen lipasa inmovilizada en sus superficies. La lipasa puede inmovilizarse en las superficies exteriores de las partículas 300, las superficies interiores de las partículas 300 o una combinación de superficies exteriores e interiores. En algunas realizaciones, los grupos funcionales de monómeros del material polimérico de la partícula 310 pueden estar presentes en la superficie de la partícula 310 para unir la lipasa a las partículas 300. La partícula porosa 310 que tiene estructuras interiores, tales como poros y/o canales, puede incluir grupos funcionales ubicados tanto en la superficie exterior de la partícula 310 como en la superficie interior de los poros y/o canales. Por ejemplo, el grupo epoxi del monómero

GMA de un material de copolímero de la partícula 310 puede estar presente en la superficie de la partícula 310. En algunas realizaciones, los grupos epoxi pueden constituir entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 0,1%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 2%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 8%, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 15%, entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 15%, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 20% de la composición global de la partícula polimérica 310 en peso. En algunas realizaciones, los grupos epoxi pueden estar ubicados en la superficie exterior de la partícula 310. En algunas realizaciones, los grupos epoxi pueden estar ubicados en la superficie interior de los poros y/o canales o, en algunas realizaciones, tanto la superficie interior como exterior de la partícula 310 pueden incluir grupos epoxi o puede que ninguna de las superficies incluya grupos epoxi. En algunas realizaciones, la densidad superficial o concentración de grupos epoxi en la superficie exterior de la partícula 310 puede ser mayor o menor que la de la superficie interior de los poros y/o canales de la partícula 310. En algunas realizaciones, la cantidad de grupos epoxi en la superficie de la partícula 310 puede limitarse para limitar la unión de la lipasa en un grado excesivo.

[0088] En algunas realizaciones, los grupos funcionales ubicados en la superficie de la partícula 310 se pueden usar para adsorber o unirse a biomoléculas o moléculas químicas. En algunas realizaciones, la lipasa 710 que hidroliza grasas, incluidos triglicéridos de cadena larga y/o ésteres de cadena larga, por ejemplo, triglicéridos que tienen LC-PUFA, en la fórmula nutricional 110, puede unirse o inmovilizarse a la superficie de la partícula 310 mediante unión covalente. La FIG. 10A muestra un esquema ilustrativo de la estructura cristalina de la lipasa 710. Las FIGS. 10B-10C muestran esquemas ilustrativos de la unión de lipasa 710 a la partícula 310. Como se muestra en la FIG. 10B, la partícula 310 puede tener grupos funcionales en su superficie y puede funcionar como un portador de lipasa 710. La lipasa 710, como se muestra en la FIG. 10C, puede unirse covalentemente a los grupos funcionales en la superficie de la partícula 310 en una solución, lo que resulta en una capa de lipasa 710 en la superficie de la partícula 310. Además, como se muestra en la FIG. 10D, una cierta cantidad de partículas individuales 310 que tienen lipasa 710 unida covalentemente a sus superficies forman las partículas 300 en el dispositivo 200.

[0089] Tal como se conoce en la técnica y se describe en esta invención, la reticulación puede referirse a un enlace químico que une una cadena polimérica a otra. El enlace químico puede ser un enlace covalente o un enlace iónico. En algunos campos, la reticulación también puede referirse al uso de un enlazador químico para unir proteínas entre sí. Como se usa en esta invención, "enlace covalente" y "unión covalente" se refieren a un enlace estable, permanente o semipermanente, irreversible y/o de tipo covalente para la unión de la lipasa 710 a la partícula 310.

[0090] Las realizaciones de la presente descripción permiten que la lipasa 710 inmovilizada mediante unión covalente hidrolice triglicéridos o ésteres de ácidos grasos en la fórmula nutricional 110 a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través del dispositivo 200 directamente antes de ser ingerida por un sujeto. Al unir covalentemente la lipasa 710 a las partículas 300 e incluir uno o más filtros, el dispositivo 200 se configura de modo que solo se pueda incluir una pequeña cantidad de lipasa 710 o esencialmente ninguna lipasa 710 en la fórmula nutricional 110 ingerida por el sujeto. Aunque la unión covalente es la principal forma en que la lipasa 710 se inmoviliza en las partículas 300, es posible que, durante el proceso de inmovilización, se produzcan niveles de fondo de adsorción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la lipasa 710 puede no inmovilizarse únicamente mediante unión covalente. Las partículas 300 con lipasa adsorbida 710 pueden tener menor actividad de hidrólisis que la lipasa unida covalentemente 710 en las partículas 300.

[0091] Durante la investigación de la presente descripción, la adsorción se probó inicialmente para unir la lipasa 710 a la partícula 310. Esto se debe a que la adsorción se utiliza tradicionalmente para la inmovilización de proteínas y funciona a través de fuerzas hidrófobas. Es un medio de inmovilización simple y económico. Sin embargo, cuando la adsorción se usó inicialmente para unir la lipasa 710 a las partículas 300 cuando se desarrolló el dispositivo 200, la adsorción no produjo partículas capaces de hidrolizar eficazmente las grasas en la fórmula nutricional 110. Después de esta prueba inicial, los inventores buscaron otras formas de inmovilizar o unir la lipasa 710 a las partículas 300. Como se ha observado en publicaciones anteriores, la unión de la lipasa 710 a la partícula 310 a través de la unión covalente puede reducir o limitar la actividad enzimática de la lipasa 710. Por ejemplo, la actividad enzimática de la lipasa 710 puede reducirse cuando se une covalentemente a la partícula 310 en comparación con la actividad enzimática de la lipasa 710 en un estado soluble. Por lo tanto, inicialmente se planteó la hipótesis de que la actividad enzimática de la lipasa 710 unida a la partícula 310 por unión covalente puede ser menor que la de la lipasa 710 unida a la partícula 310 por adsorción. Sin embargo, la actividad enzimática de la lipasa 710 unida a la partícula 310 por unión covalente fue mayor que la de la lipasa 710 unida a la partícula 310 por adsorción. Además, la adsorción no logró un mayor rendimiento o eficiencia para hidrolizar grasas en la fórmula nutricional 110 en comparación con la unión covalente. El Ejemplo 1, descrito a continuación, compara las actividades enzimáticas de la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 por adsorción y por unión covalente y sugiere que la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 por unión covalente tiene mayor actividad enzimática, mejor rendimiento en la hidrólisis de grasas y menos liberación de lipasa 710 en la fórmula nutricional 110.

Ejemplo 1: Comparación de la inmovilización de la lipasa ilustrativa 710 con las partículas ilustrativas 300 usando

adsorción y usando unión covalente

[0092] Se prepararon un total de seis muestras de prueba de lipasa ilustrativa 710 unida a partículas ilustrativas 300. Se prepararon tres muestras de prueba, denominadas en lo sucesivo A1, A2 y A3, mediante la adsorción de la lipasa ilustrativa 710 a las partículas 300, mientras que las otras tres muestras de prueba, denominadas en lo sucesivo C1, C2 y C3, se prepararon mediante la unión covalente de la lipasa ilustrativa 710 a las partículas 300. Las partículas ilustrativas 300 para las muestras A1, A2 y A3 se formaron a partir de polímero de estireno (A1, A2) o metacrilato (A3) sin grupos reactivos. Se formaron partículas ilustrativas 300 para las muestras C1, C2 y C3 a partir de polímero de metacrilato con grupos reactivos (epoxi) para la unión covalente. Las seis muestras de prueba se prepararon con 125 mg de lipasa 710 por gramo de partículas 300. La unión covalente de la lipasa 710 a las partículas 300 para las muestras C1, C2 y C3 se logró permitiendo que la lipasa 710 se una covalentemente a los grupos epoxi en la superficie de las partículas 300. Los diámetros de las partículas 300 oscilaron entre 220 μm y 500 μm , y las partículas 300 se recubrieron con PEG. Se realizaron tres ensayos para evaluar las seis muestras de prueba y para comparar la inmovilización de la lipasa 710 a las partículas 300 utilizando la adsorción frente al uso de la unión covalente.

[0093] En primer lugar, se realizó un ensayo de titulación para cada muestra de prueba para evaluar la potencia o actividad específica de la lipasa 710 unida a las partículas 300 en cada muestra contra un sustrato de aceite de pescado crudo emulsionado que tiene el 40% de triglicéridos de DHA en peso. En segundo lugar, se realizó un ensayo de liberación de lipasa para evaluar la cantidad de lipasa 710 liberada de las partículas 300 de cada muestra de prueba. En tercer lugar, se realizó un ensayo de rendimiento de hidrólisis de grasas para probar el rendimiento de hidrólisis de grasas de la lipasa 710 unida a las partículas 300 en cada muestra en un dispositivo ilustrativo 200. Los resultados se analizan a continuación.

[0094] En el ensayo de titulación, para cada muestra de prueba de partículas, se añadieron 12 mg de partículas secas 300 a un sustrato de aceite de pescado emulsionado. El sustrato se equilibró a 37 °C con agitación. La actividad específica de la lipasa 710 unida a las partículas 300 se midió en cada muestra de prueba. La actividad específica se define como la cantidad de ácidos grasos libres generados por gramo de la lipasa total 710 unida a las partículas 300 en una cantidad de tiempo dada en las condiciones del ensayo. La cantidad de ácidos grasos libres generados por cada muestra se midió titulando el sustrato de aceite de pescado con una solución de NaOH para mantener el sustrato de aceite de pescado a un pH constante. Durante la reacción de hidrólisis, a medida que la lipasa 710 inmovilizada hidrolizaba los triglicéridos en el sustrato de aceite de pescado crudo, se generaron ácidos grasos libres y se añadió solución de NaOH para neutralizar los ácidos. Los moles de NaOH añadidos durante la reacción para neutralizar el ácido igualaron los moles de ácidos grasos libres producidos por la lipasa 710 en cada muestra.

[0095] Como se muestra en la Tabla 2 y la FIG. 11, las muestras de prueba de lipasa 710 unidas a las partículas 300 mediante unión covalente, es decir, C1, C2 y C3, generalmente tuvieron actividades específicas más altas que las muestras de prueba de lipasa 710 unidas a las partículas 300 mediante adsorción, es decir, A1, A2 y A3. Este resultado fue inesperado respecto a publicaciones anteriores sobre la inmovilización mediante adsorción y mediante enlace covalente. Sin limitarse a esta teoría, se plantea la hipótesis de que este sorprendente resultado puede deberse al hecho de que la adsorción es un tipo de mecanismo de unión no específico que puede hacer que el sitio activo de la lipasa se una a la superficie de una partícula, reduciendo la accesibilidad del sitio activo de la lipasa a las moléculas de grasa en el sustrato de aceite de DHA. La accesibilidad reducida puede reducir la actividad general de la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300.

Tabla 2. Actividades específicas de muestras de prueba que incluyen lipasa 710 inmovilizada en partículas 300 mediante adsorción y unión covalente

Muestra de prueba	Modo de inmovilización	Actividad específica (U/g)
A1	Adsorción	691
A2	Adsorción	69
A3	Adsorción	24
C1	Unión covalente	350
C2	Unión covalente	938
C3	Unión covalente	1950

[0096] En el ensayo de liberación de lipasa, se suspendió 1 g de cada muestra de prueba en 10 mL de agua destilada en un tubo de centrifuga. Cada tubo de centrifuga se hizo girar de un extremo a otro con un agitador automático a temperatura ambiente durante unas 12 horas. En los puntos de 1 hora, 3 horas y 12 horas, cada muestra de prueba se centrifugó y se recolectó una muestra de medición del sobrenadante de cada muestra de prueba para obtener una concentración de lipasa 710 que se había desprendido de las partículas 300 en esos puntos de tiempo.

Las concentraciones de lipasa 710 en las muestras de medición se cuantificaron midiendo la absorbancia de las muestras de medición a una longitud de onda de 280 nm utilizando un espectrofotómetro. Como se muestra en la FIG. 12, en todos los puntos de tiempo, las muestras de prueba que tenían lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 mediante adsorción, A1, A2 y A3, tenían concentraciones más altas de lipasa 710 en el sobrenadante que las muestras de prueba que tenían lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 mediante unión covalente, C1, C2 y C3. Por lo tanto, los resultados muestran que la unión de la lipasa 710 a las partículas 300 por unión covalente fue más fuerte y más estable que la unión de la lipasa 710 a las partículas 300 por adsorción.

[0097] En el ensayo de hidrólisis de grasas, se utilizó una fórmula nutricional ilustrativa 110, Peptamen AF®.

10 Un gramo de cada muestra de prueba se colocó en un dispositivo ilustrativo 200. Cada dispositivo ilustrativo 200 tenía un cuerpo 210 hecho de policarbonato transparente y un filtro de entrada 250 y un filtro de salida 260 hechos usando procedimientos de impresión 3-D. Para cada dispositivo ilustrativo 200, el diámetro de la entrada 242 era de aproximadamente 6,6 mm; el diámetro de la cámara del filtro de entrada 214 se estrecha de 2,6 mm a 15 mm; el diámetro del filtro de entrada 250 era de aproximadamente 15 mm y el espesor del filtro de entrada 250 era de aproximadamente 3,2 mm; el diámetro de la cámara 222 se estrecha de 15 mm a 17 mm; el diámetro de la cámara de filtro de salida 224 era de aproximadamente 17 mm; el diámetro del filtro de salida 260 era de aproximadamente 17 mm y el espesor del filtro de salida 260 era de aproximadamente 3,2 mm; el diámetro de la salida 230 era de aproximadamente 17 mm; los diámetros interiores de la entrada 272 y la cámara de entrada 274 eran de aproximadamente 15 mm; los diámetros exteriores de la entrada 272 y la cámara de entrada 274 eran de aproximadamente 17 mm; y el diámetro de la salida 282 era de aproximadamente 2 mm. El filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 estaban hechos de polietileno y tenían una porosidad aproximada de 100 μm . Cada dispositivo 200 se llenó con aproximadamente 1 g a aproximadamente 1,2 g de partículas 300, dejando un espacio superior 223 de aproximadamente 1 mm por encima de las partículas 300 en una condición seca.

25 **[0098]** La solución de Peptamen AF® se impulsó a través del dispositivo 200 mediante una bomba ilustrativa 120 a un caudal establecido de 2 mL/min. A medida que la solución de Peptamen AF® pasaba a través de cada muestra de prueba en cada dispositivo 200, la grasa, como los triglicéridos, en la solución de Peptamen AF® se hidrolizaba mediante la lipasa 710 unida a las partículas 300 de cada muestra de prueba. Durante el flujo de la solución de Peptamen AF® a través del dispositivo 200, para cada muestra de prueba, se recolectaron tres muestras de medición. Una muestra se recolectó a t_0 antes de que la solución de Peptamen AF® se expusiera a las partículas 300, una muestra se recolectó a t , justo cuando la solución de Peptamen AF® comenzó a fluir fuera del dispositivo 200, y una muestra se recolectó a t_{30} 30 minutos después de t . La cantidad de ácidos grasos libres en cada muestra de medición recogida en cada punto de tiempo se midió usando un ensayo colorimétrico cuantitativo (kit de cuantificación de ácidos grasos libres Abcam®). El rendimiento de la hidrólisis de grasas por cada muestra de prueba en el dispositivo 30 200 se evaluó según la cantidad de ácidos grasos libres generados. La FIG. 13 muestra la cantidad de ácidos grasos libres generados por las muestras de prueba colocadas en el dispositivo 200. Los resultados muestran que cuando la fórmula nutricional 110 se hizo fluir a través de la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 en el dispositivo 200, la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 usando unión covalente (C1, C2 y C3) tuvo un mejor rendimiento en la hidrólisis de grasas en la fórmula nutricional 110 que la lipasa 710 inmovilizada en las partículas 300 usando adsorción (A1, A2 y A3).

[0099] Como se muestra en el Ejemplo 1, una ventaja de usar la unión covalente de la lipasa 710 a la partícula 310 es la fuerza del enlace, es decir, la estabilidad y/o resistencia de la inmovilización. Comparativamente hablando, la adsorción es reversible y tiene la desventaja de una unión incompleta, lo que puede permitir que la lipasa se desprenda de una partícula. Esta desventaja puede permitir que una cantidad sustancial de lipasa se mezcle con una fórmula nutricional y, si se usa, se puede administrar al paciente a medida que la fórmula nutricional fluye a través del dispositivo 200. Esto puede ser indeseable para los sujetos que necesitan los nutrientes grasos en la fórmula nutricional 110, tales como poblaciones infantiles o pacientes inmunocomprometidos, porque el exceso de lipasa puede afectar negativamente sus tractos GI, como se ha analizado anteriormente.

50 **[0100]** Por el contrario, con la unión covalente, se forma al menos un enlace covalente entre un material de soporte y un grupo funcional en un aminoácido en la superficie de la lipasa. Los grupos funcionales que pueden unir la lipasa al material de soporte incluyen, por ejemplo, grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo, hidroxilo, imidazol o fenólicos, y no son esenciales para la actividad catalítica de la lipasa. En algunas realizaciones, los grupos amino de las cadenas laterales de uno o más residuos de lisina de la lipasa 710 pueden reaccionar con los grupos epoxi en la superficie de la partícula 310 y formar enlaces covalentes. Para proteger el sitio activo, la inmovilización se puede llevar a cabo en presencia de un sustrato o un inhibidor competitivo. Para un ejemplo de lipasa inmovilizada por unión covalente, véase S. Emi y col., *European PolymerJournal* 30(5): 589-595 (1994). Los soportes adecuados para la unión covalente pueden incluir, por ejemplo, Immobead™ (ChiralVision).

60 **[0101]** Como se ha señalado anteriormente, la unión covalente es un tipo de interacción más fuerte y/o más estable entre la lipasa 710 y la partícula 310, lo que puede dar como resultado una unión más fuerte y/o irreversible y un desprendimiento reducido de la lipasa 710 de las partículas 300. Por lo tanto, la unión covalente de la lipasa a las partículas 300 se utiliza en realizaciones de la presente descripción, para reducir o eliminar la cantidad de lipasa 710 que puede desprenderse de las partículas 300 a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222

(y finalmente se administra a un sujeto). La unión covalente de la lipasa 710 a las partículas 300 puede mejorar ventajosamente la estabilidad de la unión, hacer que la lipasa 710 y las partículas 300 sean reutilizables en algunas realizaciones si se desea, y puede permitir que la fórmula nutricional 110 que ha sido hidrolizada por la lipasa 710 unida a las partículas 300 tenga poca o esencialmente ninguna contaminación de la lipasa 710. La lipasa purificada 5 710 que está esencialmente libre de lipasa no activa y/o entidades no lipasa o tiene cantidades reducidas de lipasa no activa y/o entidades no lipasa puede permitir una eficiencia de unión y una eficiencia de hidrólisis mejoradas debido a la unión covalente mejorada de la lipasa 710 sobre las partículas 300. Dicho esto, como se ha mencionado anteriormente, incluso con lipasa purificada 710, pueden producirse niveles de adsorción de fondo durante el proceso de unión covalente de la lipasa 710 a las partículas 300, aunque la unión covalente puede ser el modo predominante 10 de unir la lipasa 710 a las partículas 300.

[0102] Como se describe en esta invención, la eficiencia de la hidrólisis puede usarse para describir el rendimiento del dispositivo 200 en la hidrólisis de las grasas (por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga y/o ésteres de ácidos grasos de cadena larga) en la fórmula nutricional 110. La eficiencia de la hidrólisis puede 15 definirse como el porcentaje de grasa hidrolizada de la cantidad total de grasa en la fórmula nutricional 110 después de que la fórmula nutricional 110 haya fluido a través del dispositivo 200. Además, la lipasa 710 utilizada en los dispositivos de esta invención generalmente escinde dos de los tres enlaces en un triglicérido, es decir, en las posiciones sn-1 y sn-3, dejando un monoglicérido sn-2. Por consiguiente, se logra una hidrólisis del 100% cuando se rompen dos de los tres enlaces en un triglicérido dado. Como se describe con más detalle en las siguientes 20 realizaciones de la presente descripción, se reconoce que puede ser ventajoso maximizar la exposición o interacción de la lipasa 710 unida a las partículas 300 con las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 para mejorar la eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200 con el fin de suministrar ácidos grasos libres y monoglicéridos prehidrolizados de la fórmula nutricional 110 a un sujeto en un periodo de tiempo más corto en el punto de atención para permitir una absorción más efectiva de ácidos grasos libres y monoglicéridos por el cuerpo, por 25 ejemplo, en plasma y/o tejidos. Reducir el tiempo de exposición puede permitir una reducción en la cantidad de tiempo necesaria para proporcionar la fórmula nutricional 110 a un paciente, lo que puede permitir a los pacientes evitar la alimentación durante la noche, si se desea, sin afectar significativamente la eficiencia de la hidrólisis.

[0103] Las lipasas se pueden obtener de animales, plantas y de muchos microorganismos naturales o 30 genéticamente modificados. Muchos productos de lipasa disponibles comercialmente proceden de animales y son particularmente susceptibles a la degradación por enzimas digestivas. Una alternativa utilizada con menos frecuencia es la lipasa microbiana, es decir, la lipasa producida en bacterias u hongos, tales como, por ejemplo, levaduras. Ciertas lipasas microbianas retienen la actividad en un intervalo de pH más amplio que las lipasas animales o vegetales, eliminando así la necesidad de comprimidos con recubrimiento entérico. Sin embargo, las enzimas microbianas 35 tienden a ser degradadas por la tripsina en el intestino delgado, reduciendo así su disponibilidad para descomponer los triglicéridos y ésteres en el intestino. En algunas realizaciones, las lipasas 710 utilizadas en la presente descripción incluyen lipasas bacterianas, lipasas fúngicas o ambas. Las lipasas microbianas pueden o no requerir una colipasa o pueden o no verse afectadas por las sales biliares.

[0104] La especificidad y la cinética de los tipos individuales de lipasa pueden variar significativamente. La especificidad de las lipasas está controlada por las propiedades moleculares de la enzima, la estructura del sustrato y los factores que afectan la unión de la enzima al sustrato. Los tipos de especificidad incluyen especificidad de sustrato. En algunas realizaciones, la lipasa 710 se selecciona para hidrolizar selectivamente triglicéridos y/o ésteres que tienen al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o cadena media. En algunas realizaciones, de manera 45 similar a la lipasa pancreática humana, la lipasa 710 puede hidrolizar específicamente los enlaces éster en las posiciones 1 y 3 de la estructura principal de glicerol de un triglicérido y generar dos ácidos grasos libres y un monoglicérido a partir del triglicérido, como se muestra en la FIG. 14. En algunas realizaciones, el ácido graso poliinsaturado generado por la hidrólisis del triglicérido por la lipasa 710 puede incluir uno o más de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (ARA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido linoleico (LA). En 50 algunas realizaciones, la lipasa 710 puede seleccionarse basándose en el ensayo de su afinidad para hidrolizar uno o más tipos de triglicéridos que tienen LCT, tales como LC-PUFA.

[0105] Ahora se ha determinado que la lipasa producida por *Chromobacterium viscosum*, *Pseudomonas fluorescens*, *Burkholderia cepacia* y *Rhizopus oryzae* tiene mayor especificidad para el DHA, el EPA y el ARA que 55 otras lipasas, como la lipasa producida por *Candida rugosa*, *Rhizomucor miehei*, *Penicillium camemberti*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus oryzae*. Por lo tanto, la lipasa 710 puede ser una lipasa microbiana seleccionada entre al menos una de lipasa de *Chromobacterium viscosum*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, lipasa de *Burkholderia cepacia* y/o lipasa de *Rhizopus oryzae*. En algunas realizaciones, la lipasa 710 es lipasa de *Chromobacterium viscosum*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens* o lipasa de *Rhizopus oryzae*. En algunas realizaciones, la lipasa 710 es lipasa de *Rhizopus* 60 *oryzae*. En algunas realizaciones, la lipasa 710 tiene actividades específicas para triglicéridos que tienen DHA, EPA y/o ARA que son comparables a las actividades específicas de una o más de la lipasa de *Chromobacterium viscosum*, la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* o la lipasa de *Rhizopus oryzae*.

[0106] La referencia a la lipasa de determinadas especies, tales como lipasa de *Chromobacterium viscosum*, 65 lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, lipasa de *Burkholderia cepacia* y lipasa de *Rhizopus oryzae*, no significa

necesariamente que la lipasa se haya preparado directamente a partir de la especie hospedadora nativa. Por ejemplo, la misma lipasa podría producirse de forma recombinante en otra célula hospedadora.

[0107] En algunas realizaciones, la enzima puede seleccionarse entre al menos una de lipasa de
 5 *Chromobacterium viscosum*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, lipasa de *Rhizopus oryzae*, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, lipasa de *Bacillus subtilis*, lipasa de *Candida rugosa*, lipasa de *Mucor javanicus*, Lecitasa, lipasa de *Rhizopus niveus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Aspergillus niger*, lipasa de *Penicillium camemberti*, lipasa de *Burkholderia cepacia*, lipasa de *Aspergillus oryzae*, lipasa de *Pseudomonas stutzeri*, lipasa de *Alcaligenes* spp., lipasa de *Candida antarctica*, lipasa de *Hansenula polymorpha*,
 10 lipasa de *Humicola insolens*, fosfolipasa de *Thermomyces langunosa*, fosfolipasa de lecitinasa o una lipasa o fosfolipasa de cualquier especie recombinante dentro de cualquiera de los géneros anteriores, o cualquier lipasa o fosfolipasa adecuada o combinación de las mismas.

[0108] En algunas realizaciones, al menos un tipo de lipasa 710 puede unirse a una partícula individual 310.
 15 En algunas realizaciones, se pueden unir diferentes tipos de lipasa 710 a la misma partícula 310 o a diferentes grupos de partículas que forman las partículas 300. Los diferentes grupos de partículas pueden tener diferentes lipasas, diferentes diámetros medianos o medios, diferentes áreas superficiales, diferentes concentraciones o tipos de grupos funcionales, y/o pueden estar hechas con diferentes tipos de material polimérico, tal como materiales poliméricos sólidos o porosos.

20 [0109] En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede ser extracto de alubia de una población microbiana, por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, y puede contener otras proteínas o enzimas. En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede comprender lipasa gástrica y/o enzimas no lipasa, tales como lecitinasa. En algunas realizaciones, la lipasa 710 se puede purificar antes de la unión a una partícula 310, y/o se puede modificar añadiendo grupos químicos funcionales
 25 o enlazadores químicos. En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede hidrolizar más de un tipo de grasa, tal como diferentes triglicéridos que tienen uno o más ácidos grasos o fosfolípidos poliinsaturados de cadena larga diferentes.

[0110] En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede catalizar la hidrólisis de grasas o triglicéridos en un intervalo de valores de pH y puede tener una actividad de hidrólisis máxima a valores de pH que oscilan de
 30 aproximadamente 5 a aproximadamente 8. El pH de una fórmula nutricional dada 110 puede estar alrededor de un pH neutro, tal como de aproximadamente pH 6 a pH 8, por lo tanto, se puede seleccionar una lipasa 710 que hidrolice las grasas de manera eficiente esencialmente en el mismo intervalo de pH que el de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, se puede seleccionar una lipasa 710 que tenga una actividad máxima al pH de la fórmula nutricional 110. A diferencia de la lipasa pancreática humana, la lipasa 710 puede no necesitar cofactores para hidrolizar las
 35 grasas de manera eficiente. En algunas realizaciones, la actividad enzimática de la lipasa 710 puede no verse afectada por las sales biliares.

[0111] En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede ser activa a temperaturas comprendidas entre 4 °C y 35 °C aproximadamente. Para evitar que la fórmula nutricional 110 se estropee, la fórmula nutricional 110 puede
 40 almacenarse y refrigerarse a una temperatura que oscile entre 4 °C y 10 °C aproximadamente. La fórmula nutricional 110 puede ser administrada al paciente después de recuperarse del almacenamiento refrigerado o puede ser administrada después de calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Así, la temperatura de la fórmula nutricional 110 habitualmente puede oscilar entre aproximadamente 4 °C y aproximadamente 25 °C. En algunas situaciones, la fórmula nutricional 110 puede calentarse,
 45 por ejemplo, a la temperatura corporal, entre aproximadamente 36 °C y aproximadamente 37 °C, antes de la administración. En algunas realizaciones, se puede seleccionar una lipasa 710 que hidrolice las grasas de manera eficiente esencialmente en el mismo intervalo de temperatura que el de la fórmula nutricional 110. Las lipasas microbianas generalmente también tienen un nivel de actividad óptimo a un cierto pH o un cierto rango de pH. En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede ser adecuada para su uso con un pH neutro de la fórmula nutricional
 50 además de, o en lugar de, el intervalo de pH más bajo del entorno del estómago. En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede ser menos activa en el sistema gastrointestinal, lo que permite una mayor seguridad. En algunas realizaciones, se puede seleccionar una lipasa 710 que tenga una actividad máxima a la temperatura de la fórmula nutricional 110 antes de la administración. En algunas realizaciones, se puede seleccionar una lipasa 710 que tenga suficiente actividad en el intervalo de temperaturas a las que se puede administrar la fórmula nutricional 110.

55 [0112] En algunas realizaciones, la densidad de la lipasa 710 unida a la partícula 310 puede controlarse ajustando la concentración de los grupos funcionales, tales como los grupos epoxi, del material polimérico de la partícula 310. Una disminución en la concentración de grupos epoxi presentes en la superficie de la partícula 310 puede disminuir o limitar la densidad de la lipasa 710 unida a la partícula 310. En algunas realizaciones, la densidad
 60 de la lipasa 710 unida a la partícula 310 puede oscilar entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, entre 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente
 65 400 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 400 mg y

aproximadamente 500 mg por gramo de partícula polimérica 310.

[0113] En algunas realizaciones, la densidad de la lipasa 710 unida a la superficie de una partícula dada 310 puede incrementarse para aumentar la cantidad de lipasa 710 sobre las partículas 300 en el dispositivo 200 para hidrolizar más eficientemente las grasas, tales como triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga y/o ésteres de ácidos grasos de cadena larga, en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, aumentar la densidad de la lipasa 710 unida a las superficies de las partículas 300 puede permitir que se utilicen menos partículas 300 en el dispositivo 200 sin disminuir la cantidad de lipasa 710 en el dispositivo 200 y, por lo tanto, potencialmente sin afectar esencialmente la eficiencia general de hidrólisis del dispositivo 200. Sin embargo, en algunas realizaciones, el aumento de la densidad de la lipasa 710 unida a la superficie de las partículas 300 puede no aumentar la eficiencia general de la lipasa 710 sobre las partículas 300 o puede alcanzar un nivel umbral de eficiencia. Por ejemplo, aunque una mayor cantidad de lipasa 710 puede unirse a una partícula individual 310, la lipasa 710 puede inmovilizarse en la superficie de los poros y/o canales dentro de la partícula 310 y, si los tamaños de los poros y/o canales son más pequeños que las moléculas de grasa que se van a hidrolizar y/o son esencialmente hidrófilas, las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 pueden no entrar en contacto con los poros y/o canales y pueden no reaccionar con la lipasa 710 unida allí. En dichas situaciones, el aumento de la cantidad de lipasa 710 unida dentro de la partícula 310 puede no aumentar la eficiencia de hidrólisis general de las partículas 300 o el dispositivo 200.

[0114] En algunas realizaciones, aumentar la densidad de la lipasa 710 unida a la superficie de la partícula 310 más allá de un umbral puede no aumentar la eficiencia de hidrólisis de la lipasa 710 en la partícula 310 o incluso puede disminuir la eficiencia en algunos casos. Por ejemplo, el aumento de la densidad de la lipasa 710 puede afectar la orientación de la lipasa 710 en la partícula 310 o puede aumentar el impedimento estérico entre las moléculas de lipasa adyacentes en la partícula 310, y/o puede reducir la flexibilidad o accesibilidad de la lipasa 710 a las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110. Si esto ocurre, incluso si hay más lipasa 710 en la partícula 310, las grasas en la fórmula nutricional 110 pueden no ser capaces de interactuar con el sitio activo de la lipasa y las moléculas de lipasa adyacentes pueden obstruirse mutuamente. En algunas realizaciones, la densidad de la lipasa 710 unida a la superficie de la partícula 310 puede reducirse para permitir una flexibilidad suficiente de la lipasa 710 y/o para reducir el impedimento estérico entre las moléculas de lipasas adyacentes en la partícula 310 y, por lo tanto, para preservar y/o aumentar la actividad general de la lipasa 710 unida a la partícula 310 haciéndola accesible a las grasas que se van a hidrolizar. En algunas realizaciones, si se alcanza una eficiencia umbral, entonces se puede usar una cantidad de lipasa esencialmente equivalente a esa cantidad umbral, ya que aumentar la cantidad de lipasa solo puede añadir coste sin ningún beneficio de eficiencia sustancial.

[0115] En algunas realizaciones, la pureza de la lipasa 710 puede alterarse para aumentar la eficacia de unión covalente e hidrólisis de la lipasa 710 en la partícula 310. Por ejemplo, algunas preparaciones de enzimas lipasa pueden incluir materiales de proteína y polisacárido remanentes de su aislamiento o producción, o pueden contener diluyentes o lipasa inactiva. Estos otros materiales pueden interferir con los sitios activos de la enzima de la lipasa activa 710, pueden competir por los sitios de unión covalente en las partículas 300, pueden obstaculizar estéricamente la lipasa 710 y/o pueden evitar que el sustrato alcance fácilmente el sitio activo. En algunas realizaciones, estas entidades no activas y no lipasas pueden retirarse de la preparación enzimática durante el proceso de inmovilización o, en algunas realizaciones, estas entidades no activas y no lipasas pueden retirarse de la preparación enzimática antes de la inmovilización. La eliminación de entidades no activas y/o no lipasa puede proporcionar un aumento en la actividad general de la lipasa 710 unida a las partículas 300. En algunas realizaciones, la relación en masa de lipasa activa a preparación enzimática antes de la inmovilización puede ser tan baja como del 5% y tan alta como esencialmente del 100%.

[0116] En algunas realizaciones, la cantidad de lipasa 710 unida a la partícula 310 puede ser proporcional al área superficial de la partícula 310. Por ejemplo, si una primera partícula 310 tiene un diámetro mayor y, por lo tanto, un área superficial mayor que una segunda partícula 310, entonces a una densidad igual de lipasa 710, la primera partícula 310 tendrá una mayor cantidad de lipasa unida a ella que la segunda partícula 310. Para partículas del mismo tamaño, una partícula 310 que tiene un núcleo poroso puede tener un área superficial mayor que una partícula 310 que tiene un núcleo sólido, por lo tanto, si las densidades de lipasa 710 unida al área superficial de las partículas son iguales, entonces la cantidad de lipasa 710 unida a la partícula con un núcleo poroso puede ser mayor que la partícula 310 con un núcleo sólido. De manera similar, para partículas del mismo tamaño, una partícula 310 que tiene una superficie desigual e irregular puede tener un área superficial mayor que una partícula 310 que tiene una superficie lisa, por lo tanto, si la densidad de la lipasa 710 unida a la superficie de las partículas es la misma, la cantidad de lipasa 710 unida a la partícula 310 con una superficie desigual e irregular puede ser mayor que la unida a la partícula 310 con una superficie lisa. Por lo tanto, las partículas 300 compuestas por partículas individuales 310 que tienen un área superficial más grande, tal como partículas 310 que tienen superficies irregulares y núcleos porosos, pueden proporcionar un área superficial total más grande y, por lo tanto, una mayor cantidad de lipasa 710 que las partículas 300 compuestas por partículas individuales 310 que tienen un área superficial más pequeña y, por lo tanto, una menor cantidad de lipasa 710, tal como partículas 310 que tienen superficies lisas y núcleos sólidos.

[0117] En algunas realizaciones, la cantidad de lipasa 710 en la cámara 222 puede ser proporcional al área superficial total de las partículas 300 contenidas en la cámara 222. El área superficial y el volumen de las partículas

individuales 300 es proporcional al tamaño o diámetro de esa partícula 310. El área superficial y el volumen de una partícula esférica que tiene un diámetro de D se pueden calcular como $n \cdot D^2$ y $(n \cdot D^3)/6$, respectivamente. En algunas realizaciones, dado que la cámara 222 puede tener un volumen predeterminado, habrá un número máximo de partículas 300 que se pueden colocar en la cámara 222. Por ejemplo, si la cámara 222 tiene un volumen de V_0 , las partículas 300 que tienen un diámetro medio o mediano de D_1 que se puede colocar en la cámara 222 son N_1 , y las partículas 300 que tienen un diámetro medio o mediano de D_2 que se puede colocar en la cámara 222 son N_2 , donde D_1 es mayor que D_2 , y N_1 es por tanto menor que N_2 . En otras palabras, para un volumen dado de la cámara 222, el número de partículas 300 que tienen un diámetro mayor que pueden encajar en la cámara 222 será menor que el número de partículas 300 que tienen un diámetro menor. En esta situación, el área superficial total de las partículas 300 es inversamente proporcional al diámetro medio o mediano de las partículas 300, si todas las demás variables son iguales. Por lo tanto, dado un volumen total de partículas 300, el área superficial total de las partículas 300 que tienen un diámetro medio o mediano mayor es menor que el área superficial total de las partículas 300 que tienen un diámetro medio o mediano menor. Por lo tanto, en algunas realizaciones, para aumentar el área superficial de las partículas 300, la cámara 222 del cuerpo 210 puede tener un volumen mayor para acomodar más partículas 300. En otras realizaciones, para aumentar el área superficial de las partículas 300, dado un cierto volumen de la cámara 222, el diámetro medio o mediano y/o los diámetros de las partículas 300 pueden seleccionarse para que sean más pequeños.

[0118] En algunas realizaciones, se pueden usar enlazadores químicos para unir la superficie de la partícula 310 a la lipasa 710. Dichos enlazadores químicos pueden aumentar la distancia entre la lipasa 710 y la partícula 310 a la que está unida. Por ejemplo, un enlazador químico puede aumentar la distancia de la lipasa 710 más lejos de la superficie de la partícula 310 en un intervalo de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 1 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 3 nm, de aproximadamente 3 nm a aproximadamente 4 nm, de aproximadamente 4 nm a aproximadamente 6 nm, de aproximadamente 6 nm a aproximadamente 8 nm, de aproximadamente 8 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 12 nm a aproximadamente 14 nm, de aproximadamente 14 nm a aproximadamente 16 nm, de aproximadamente 16 nm a aproximadamente 18 nm, de aproximadamente 18 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 3 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 4 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 8 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 12 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 14 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 16 nm, de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 18 nm, o de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 20 nm. Esto puede aumentar la movilidad o flexibilidad de la lipasa 710, reducir el impedimento estérico de las moléculas de lipasa adyacentes y/u orientar el sitio activo de la lipasa 710 a las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, puede preservar o aumentar la actividad enzimática de la lipasa 710. En algunas realizaciones, los enlazadores químicos pueden permitir que la lipasa 710 tome una cierta orientación en la superficie de la partícula 310 para orientar el sitio activo de la lipasa 710 hacia las moléculas de grasa que se hidrolizarán en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, las moléculas espaciadoras pueden estar unidas o conectadas químicamente a la superficie de la partícula 310 y pueden colocarse entre moléculas de lipasa adyacentes para reducir el impedimento estérico entre moléculas de lipasa adyacentes en la superficie de la partícula 310.

[0119] En algunas realizaciones, diferentes partículas 300 pueden tener una cantidad y/o densidad diferente de lipasa 710 unida a sus superficies. Como se indica en esta invención, las partículas 300 pueden incluir todos los tipos de partículas individuales 310 como se ha descrito anteriormente, o tipos de partículas similares pueden tener diferentes tamaños, formas, densidades de masa y/o densidades de lipasa inmovilizada 710. En algunas realizaciones, cada uno de estos diferentes tipos de partículas puede tener una densidad diferente de lipasa 710, un área superficial diferente y/o una cantidad diferente de lipasa 710 inmovilizada, etc.

[0120] El aumento del área superficial total de las partículas 300 y/o la cantidad total de lipasa 710 en la cámara 222 puede aumentar la exposición o la interacción entre la lipasa 710 y las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110, lo que puede mejorar la eficiencia del dispositivo 200 para hidrolizar grasas, tales como triglicéridos poliinsaturados de cadena larga y/o ésteres poliinsaturados de cadena larga, en la fórmula nutricional 110.

[0121] En algunas realizaciones, la superficie de una partícula individual 310 puede ser hidrófoba o parcialmente hidrófoba. Por ejemplo, la superficie de la partícula 310 puede ser hidrófoba y, por lo tanto, puede tener una capacidad de humectación limitada o tener un estado no humedecido. En algunas realizaciones, la superficie hidrófoba de la partícula 310 puede atraer moléculas de grasa de una solución acuosa, una emulsión de aceite-agua o un líquido nutricional complejo, tal como la fórmula nutricional 110, a través de interacciones hidrófobas. Dichas interacciones hidrófobas pueden aumentar la accesibilidad de las moléculas de grasa a la lipasa 710 unida a la partícula 310 y pueden facilitar la hidrólisis de las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 por la lipasa 710. En algunas realizaciones, la superficie de la partícula 310 puede ser hidrófila o parcialmente hidrófila. Por ejemplo, la superficie de la partícula 310 puede ser hidrófila y puede humedecerse tras la suspensión en una solución acuosa, un líquido de aceite-agua y/o una fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el material polimérico de la partícula 310 puede ser parcialmente hidrófilo y parcialmente hidrófobo, por ejemplo, al incluir uno o más polímeros o un copolímero. En dichas realizaciones, la partícula 310 puede ser tanto hidrófila como hidrófoba en la superficie, y puede atraer moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y puede humedecerse en la fórmula nutricional 110. En algunas

realizaciones, la superficie exterior de la partícula 310 puede ser hidrófila, y la superficie de los poros y/o canales dentro de la partícula 310 puede ser hidrófoba, o *viceversa*.

[0122] Tener una superficie hidrófila de la partícula 310 o humedecer la partícula 310 puede ser beneficioso para la actividad enzimática de la lipasa 710 unida a la superficie de la partícula 310. En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 15, la partícula 310 puede tener un recubrimiento de polietilenglicol (PEG) 315. En algunas realizaciones, el recubrimiento de PEG 315 en la superficie exterior de la partícula 310 puede mejorar la capacidad de humectación de la partícula 310 cuando la partícula 310 se suspende en un disolvente que incluye agua, tal como la fórmula nutricional 110, creando así un entorno de superficie humedecida beneficioso para la actividad enzimática de la lipasa 710. En algunas realizaciones, el recubrimiento de PEG 315 puede mejorar la estabilidad de la unión de la lipasa 710 a la partícula 310. En algunas realizaciones, la cantidad de recubrimiento de PEG 315 puede oscilar entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 2%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 8%, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 10%, o entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 10% de la composición global de la partícula 310 en peso. Alternativamente, se pueden usar otros recubrimientos o combinaciones de recubrimientos para mejorar la capacidad de humectación de la partícula 310 cuando la partícula 310 se suspende en un disolvente que incluye agua. Los recubrimientos alternativos pueden incluir, por ejemplo, un recubrimiento de lecitina, un recubrimiento de polivinilpirrolidona, un recubrimiento de alcohol polivinílico, un recubrimiento de tensioactivo no iónico, un recubrimiento de alcohol, tal como dodecanol, un recubrimiento de glicerol, un recubrimiento de propanodiol (por ejemplo, 1,2-propanodiol), agua o cualquier recubrimiento adecuado que pueda mejorar la capacidad de humectación de la partícula 310 en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, se pueden incluir agentes humectantes en el recubrimiento de la partícula 310 para mejorar la capacidad humectante de la partícula 310 en la fórmula nutricional 110.

[0123] En algunas realizaciones ejemplares, puede usarse PEG para proporcionar estabilidad para la inmovilización de enzimas. En algunas realizaciones, la inclusión del 2% al 10% de PEG, en peso, ha producido una estabilidad de la vida útil de la lipasa en el dispositivo 200 de al menos aproximadamente 18 meses cuando se almacena en condiciones de almacenamiento de rutina ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ al 60% de HR $\pm 5\%$ de HR). En algunas realizaciones, la ausencia o niveles reducidos de PEG en las partículas 300 también pueden producir una estabilidad de vida útil adecuada de la lipasa en las partículas 300.

[0124] En algunas realizaciones, la partícula 310 puede comprender una matriz y/o red polimérica. Por ejemplo, la matriz polimérica puede estar hecha de un copolímero poroso que tiene poros y/o canales, y la lipasa 710 puede añadirse y quedar atrapada en la partícula 310. En tales situaciones, el sitio activo de la lipasa puede permanecer expuesto e interactuar con las moléculas de grasa o micelas. Por ejemplo, cuando la fórmula nutricional 110 se hace fluir a través de la cámara 222 y las partículas 300, las moléculas de grasa de la fórmula nutricional 110 pueden entrar en la matriz y/o red compleja, por ejemplo, por convección y/o difusión, y a continuación mezclarse con, interactuar con, o ser hidrolizadas por la lipasa 710 o agregados de lipasa 710 atrapados en la matriz y/o red.

[0125] Como se ha analizado anteriormente, se pueden usar uno o más filtros para retener las partículas 300 en la cámara 222, evitar la obstrucción y/o dirigir o afectar el flujo de un líquido, incluida la fórmula nutricional 110, a través del dispositivo 200 y las partículas 300. El filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden incluir una malla 800 que tiene una superficie de entrada 810 y una superficie de salida 820, como se muestra en las FIGS. 16A y 16B. La FIG. 16A muestra una sección transversal de una realización ejemplar de la malla 800. Como se muestra en la FIG. 16A, en algunas realizaciones, la malla 800 puede ser una malla 800 de tipo tamiz tradicional que generalmente tiene canales ordenados para el paso de fluido. Dichos canales pueden tener un patrón, por ejemplo, recto, como un peine, por ejemplo, un panal, y/o distribuido radialmente. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 16A, la malla 800 puede tener trayectorias rectas en su estructura para permitir que la fórmula nutricional 110 pase a través de ella. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede fluir a través de las trayectorias rectas de la malla 800 dirigida por la bomba 120, mediante alimentación por gravedad o mediante el uso de una jeringa. Los diámetros y/o las posiciones relativas de las trayectorias rectas pueden ser uniformes o pueden variar a través de la malla 800.

[0126] La malla 800 puede imponer resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110, y la magnitud de la resistencia hidráulica y el flujo de la fórmula nutricional 110 pueden depender de los diámetros y/o ubicaciones de las trayectorias de la malla 800. Por ejemplo, si los diámetros o perímetros de las trayectorias de la malla 800 son lo suficientemente grandes, la fórmula nutricional 110 puede encontrarse con una pequeña magnitud de resistencia hidráulica, y puede pasar a través de las trayectorias cerca de la mitad de la malla 800 más que las trayectorias en la periferia de la malla 800, lo que resulta en un flujo más enfocado de la fórmula nutricional 110 en una superficie de salida 820 de la malla 800. Si los diámetros de las trayectorias de la malla 800 son lo suficientemente pequeños y/o las trayectorias están orientadas de manera que distribuyan el flujo, la fórmula nutricional 110 puede encontrarse con una mayor magnitud de resistencia hidráulica y, por lo tanto, puede distribuirse en la superficie de entrada 810 de la malla 800 y puede pasar de manera más uniforme a través de las trayectorias a través de la malla 800, lo que resulta en un flujo más distribuido de la fórmula nutricional 110 en la superficie de salida 820 de la malla 800. En algunas realizaciones, al menos algunas de las trayectorias de la malla 800 pueden estar inclinadas hacia afuera hacia la

periferia de la malla 800, dirigiendo el flujo de la fórmula nutricional 110 a la periferia de la cámara 222 y permitiendo que la fórmula nutricional 110 se distribuya a través de las partículas 300 en la cámara 222. La malla 800 que proporciona un flujo más distribuido de la fórmula nutricional 110 puede permitir que la fórmula nutricional 110 se exponga a más partículas 300 y, por lo tanto, a más lipasa 710 en la cámara 222, lo que aumenta potencialmente la eficiencia del dispositivo 200 para hidrolizar las grasas en la fórmula nutricional 110.

[0127] En algunas realizaciones, como se muestra en la FIG. 16B, la malla 800 puede ser una malla porosa 800 que tiene una pluralidad de trayectorias tortuosas que se extienden a través de la malla para permitir que la fórmula nutricional 110 pase a través de ella. En algunas realizaciones, las trayectorias tortuosas pueden ser irregulares en tamaño, forma y/o distribución o pueden ser esencialmente regulares y ordenadas. En algunas realizaciones, las formas y ubicaciones de las trayectorias tortuosas pueden generarse aleatoriamente durante la fabricación de la malla porosa 800. En otras realizaciones, las trayectorias tortuosas y las formas de las secciones transversales de las trayectorias tortuosas pueden determinarse y, por ejemplo, diseñarse utilizando paquetes de diseño asistido por ordenador. Por ejemplo, las dimensiones y la configuración de las trayectorias tortuosas de la malla 800 pueden modelarse o diseñarse primero utilizando un paquete de diseño asistido por ordenador (CAD) y fabricarse mediante el uso de tecnologías de fabricación aditiva, como la impresión 3D. Dichos procedimientos de fabricación también se pueden usar para los canales de la malla 800 en la FIG. 16A.

[0128] Como se muestra en la FIG. 16B, las trayectorias tortuosas de la malla porosa 800 pueden hacer que la fórmula nutricional 110 pase a través del filtro de entrada 250 mientras se distribuye a lo largo de la malla porosa 800. De esta manera, en lugar de pasar solo a través de ciertas porciones del filtro de entrada 250, por ejemplo, el medio, provocando la canalización y/o derivación de fluidos, la fórmula nutricional 110 puede distribuirse más uniformemente a través de la superficie de salida 820 de la malla 800. Dicha distribución de la fórmula nutricional 110 puede permitir que la fórmula nutricional 110 fluya a través de más o esencialmente toda una sección transversal de la cámara 222 y, por lo tanto, a través de una sección transversal más amplia de las partículas 300, reduciendo así la formación de canalización y/o derivación de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300 en la cámara 222. Por consiguiente, la fórmula nutricional 110 se expondría a más partículas 300 y a más lipasa 710, lo que podría aumentar la eficiencia del dispositivo 200 para hidrolizar grasas.

[0129] Los filtros, incluidos los filtros de trayectoria tortuosa, los filtros de malla y los filtros de profundidad, por ejemplo, también pueden afectar a la hidrólisis de la grasa al romper las partículas de grasa en las fórmulas nutricionales 110. Las fórmulas nutricionales empaquetadas y la leche humana pasteurizada y homogeneizada tienen presentaciones de grasa emulsionada para que las fases oleosa y acuosa no se separen durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Las partículas de grasa emulsionadas pueden variar en tamaño, o pueden recubrir la superficie de las partículas 300, lo que puede afectar la capacidad de la lipasa inmovilizada en las partículas 300 para obtener acceso a la estructura principal de triglicéridos para una hidrólisis eficaz de los triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres. La inclusión de filtros puede promover la hidrólisis al romper las partículas en tamaños más pequeños y uniformes.

[0130] Los filtros tortuosos o los filtros de profundidad pueden modificar el tamaño de las partículas de grasa emulsionada. Al variar el tamaño de poro del filtro, el tipo de filtro y/o la profundidad del filtro, las emulsiones se pueden romper en partículas más pequeñas. En un estudio preliminar, una primera muestra de leche humana homogeneizada y pasteurizada se pasó a través de un filtro de malla de una sola capa, y una segunda muestra de leche humana homogeneizada y pasteurizada se pasó a través de un filtro de profundidad. En el experimento inicial, pasar la fórmula de leche a través del filtro de malla produjo la ruptura de la emulsión en partículas más pequeñas o glóbulos de grasa más pequeños en comparación con la fórmula de leche que pasó a través del filtro de profundidad. En teoría, puede ser más fácil para la lipasa dentro del dispositivo 200 interactuar con partículas de emulsión más pequeñas para hidrolizar las grasas.

[0131] Los filtros también pueden alterar las proteínas o los fosfolípidos que rodean las grasas dentro de las fórmulas nutricionales. Por ejemplo, a medida que la fórmula nutricional pasa a través de un filtro, el filtro puede romper una capa que contiene fosfolípidos y proteínas que rodea las grasas para permitir que la lipasa dentro de la cámara 222 acceda más fácilmente a las grasas. En algunas realizaciones, uno o más filtros también pueden estar recubiertos con una proteasa para promover la ruptura de las proteínas.

[0132] Los tamaños y/o diámetros de los poros, canales y/o trayectorias de la malla 800 en el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 son más pequeños que los diámetros de las partículas 300, evitando que las partículas 300 pasen a través del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260. Por ejemplo, el diámetro medio o mediano de los poros, canales y/o trayectorias de la malla porosa 800 puede ser menor que el diámetro más pequeño de las partículas 300, por ejemplo, en aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20%, en aproximadamente un 20% a aproximadamente un 30%, en aproximadamente un 30% a aproximadamente un 40%, en aproximadamente un 40% a aproximadamente un 50%, en aproximadamente un 50% a aproximadamente un 60%, en aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60%, en aproximadamente un 30% a aproximadamente un 60%, en aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60%, en aproximadamente un 50% a aproximadamente un 60%, en aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30%, en aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, en aproximadamente un 10%

a aproximadamente un 50%, o en aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60%, para evitar que las partículas 300 pasen a través y/o obstruyan los poros, canales y/o trayectorias de la malla 800. En algunas realizaciones, los diámetros o perímetros de los poros, canales y/o trayectorias en la malla 800 pueden oscilar entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 100 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 150 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 200 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 300 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 400 µm, entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 500 µm entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 300 µm, entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 400 µm, entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 500 µm, entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 200 µm, entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 300 µm, entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 400 µm, o entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 500 µm.

[0133] En algunas realizaciones, los tamaños o diámetros de los poros, canales y/o vías en la malla 800 pueden depender de la distribución de los diámetros de las partículas 300. Como se ha analizado anteriormente, en algunas realizaciones, las partículas 300 pueden tamizarse para filtrar las partículas que tienen diámetros más pequeños que un umbral inferior, tal como el diámetro medio o mediano de los poros, canales y/o trayectorias de la malla 800. Dicho tamizado o filtrado puede reducir la probabilidad de que las partículas 300 tengan diámetros en el extremo más pequeño de la distribución que podrían pasar a través y/o obstruir el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260.

[0134] En una realización, tanto el filtro de entrada 250 como el filtro de salida 260 pueden incluir una malla tradicional 800, como la que se muestra en la FIG. 16A. En otra realización, tanto el filtro de entrada 250 como el filtro de salida 260 pueden comprender una malla porosa 800 que incluye trayectorias tortuosas, como la que se muestra en la FIG. 16B. En otra realización, el filtro de entrada 250 puede comprender una malla tradicional 800 y el filtro de salida 260 puede comprender una malla porosa 800. En otra realización, el filtro de entrada 250 puede comprender una malla tradicional 800 y el filtro de salida 260 puede comprender una malla tradicional 800. En otra realización, el filtro de entrada 250 puede comprender tanto una malla tradicional 800 como una malla porosa 800 y el filtro de salida 260 puede comprender una malla tradicional 80 o una malla porosa 800. En otra realización, el filtro de entrada 250 puede comprender una malla tradicional 800 o una malla porosa 800 y el filtro de salida 260 puede comprender una malla tradicional 800 y una malla porosa 800. En otra realización, tanto el filtro de entrada 250 como el filtro de salida 260 pueden comprender una malla tradicional 800 y una malla porosa 800.

[0135] En algunas realizaciones, el espesor del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 puede oscilar entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 2 mm, entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 4 mm, entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 6 mm, entre aproximadamente 6 mm y aproximadamente 8 mm, entre aproximadamente 8 mm y aproximadamente 10 mm, entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 4 mm, entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 6 mm, entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 8 mm, entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 10 mm. El espesor puede o no afectar al caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200 y/o a la distribución de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300.

[0136] En algunas realizaciones, la malla 800 del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 puede estar hecha de un material polimérico biocompatible, inerte y/o médico, por ejemplo, polietileno. En algunas realizaciones, el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 pueden ser un filtro de membrana. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede tener solo un filtro de salida 260 y puede no tener un filtro de entrada 250. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede tener más de un filtro de salida 260 y/o filtro de entrada 250. Los diámetros o perímetros de los canales o trayectorias tortuosas en la malla 800 del filtro de salida 260 y/o el filtro de entrada 250 pueden o no ser diferentes entre sí.

[0137] En algunas realizaciones, el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 pueden estar recubiertos con al menos un emulsionante configurado para emulsionar la fórmula nutricional 110 a medida que pasa a través. Dado que la fórmula nutricional 110 está compuesta por una mezcla compleja que puede incluir, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, grasa, agua, minerales y/o vitaminas, y puede incluir alimentos líquidos que están especialmente formulados y procesados, el emulsionante puede emulsionar la fórmula nutricional 110 en una emulsión de aceite en líquido, con grasa en la fórmula nutricional 110 en la fase dispersa y líquido como medio de dispersión. Por ejemplo, las gotas de grasa pueden distribuirse en el medio líquido por el emulsionante. La creación de una emulsión de la fórmula nutricional 110 puede facilitar la interacción entre las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y la lipasa 710 unida a las partículas 300 en la cámara 222. Por ejemplo, las gotitas de grasa pueden ser atraídas a una superficie hidrófoba de las partículas 310. La superficie de las partículas 310 puede comprender una capa de recubrimiento de PEG 315 y puede humedecerse en el medio líquido de la emulsión y, por lo tanto, la lipasa 710 puede hidrolizar las moléculas de grasa en la emulsión que son atraídas a la superficie de la partícula 310. En algunas realizaciones, el tipo de emulsionante puede depender de la composición de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, se pueden usar múltiples tipos de emulsionantes para recubrir la superficie del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede estar preemulsionada o puede ser ya una emulsión antes de fluir a través del dispositivo 200. En algunas realizaciones, una porción interna de la entrada 212 puede estar recubierta con un emulsionante en lugar de, o además de, el filtro de entrada 250.

[0138] Los emulsionantes adecuados alternativos pueden incluir, por ejemplo, proteínas, proteínas hidrolizadas, lecitina, fosfolípidos o polivinilpirrolidona, o cualquier combinación adecuada de los mismos. Las lecitinas usadas como emulsionante pueden ser mezclas de fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, y pueden extraerse de fuentes tales como yema de huevo y soja. Los emulsionantes alternativos pueden incluir ésteres de ácido diacetil tartárico, estearoil-2-lactilato de sodio o calcio, fosfátido de amonio, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de propano-1,2-diol, agar, carragenano, algas eucheuma procesadas, goma garrofin, goma de algarrobo, goma guar, tragacanto, goma de acacia; goma arábica, goma de xantano, goma de karaya, goma de tara, goma de gelano, konjac, hemicelulosa de soja, goma de casia, monolaurato de polioxietilensorbitán, polisorbato 20, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbato 80, monopalmitato de polioxietilensorbitán, polisorbato 40, monoestearato de polioxietilensorbitán, polisorbato 60, triestearato de polioxietilensorbitán, polisorbato 65, pectinas, fosfátidos de amonio, isobutirato de acetato de sacarosa, ésteres de glicerol de colofonias de madera, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilcelulosa enzimáticamente hidrolizada, sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de ácidos grasos, mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido acético de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido mono y diacetiltartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de mezclas de ácido acético y tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, sucroglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de propano-1,2-diol de ácidos grasos, aceite de soja oxidado térmicamente interactuado con mono y diglicéridos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de sodio, estearoil-2-lactilato de calcio, tartrato de estearilo, monoestearato de sorbitán, tristearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, o invertasa, por ejemplo.

[0139] Como se ha descrito anteriormente, la fórmula nutricional 110 puede dirigirse a través del dispositivo 200 mediante la bomba 120, mediante alimentación por gravedad o mediante el uso de una jeringa. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 puede dirigirse a través del dispositivo 200 a un caudal que oscilan entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 2 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 2 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 4 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 6 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 8 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 10 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 12 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 14 mL/min, entre aproximadamente 2 mL/min y aproximadamente 6 mL/min, entre aproximadamente 2 mL/min y aproximadamente 8 mL/min, entre aproximadamente 2 mL/min y aproximadamente 10 mL/min, entre aproximadamente 2 mL/min y aproximadamente 12 mL/min, entre aproximadamente 2 mL/min y aproximadamente 14 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 4 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 6 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 8 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 10 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 12 mL/min, entre aproximadamente 0,02 mL/min y aproximadamente 14 mL/min, entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 14 mL/min, o entre aproximadamente 0,4 mL/min y aproximadamente 12 mL/min.

[0140] En algunas realizaciones, el volumen de fórmula nutricional 110 que fluye a través del dispositivo 200 puede depender de la necesidad de que el sujeto reciba la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el volumen de la fórmula nutricional 110 puede oscilar entre aproximadamente 1 mL y 10 mL, entre aproximadamente 10 mL y 100 mL, entre aproximadamente 100 mL y 250 mL, entre aproximadamente 250 mL y 500 mL, entre aproximadamente 500 mL y 750 mL, entre aproximadamente 750 mL y 1 l, entre aproximadamente 1 l y 2 l, entre aproximadamente 1 l y 3 l, entre aproximadamente 2 l y 3 l, entre aproximadamente 1 mL y 100 mL, entre aproximadamente 1 mL y 500 mL, entre aproximadamente 1 mL y 1 l, entre aproximadamente 100 mL y 500 mL, entre aproximadamente 100 mL y 750 mL, entre aproximadamente 100 mL y 1 l, entre aproximadamente 500 mL y 1 l, entre aproximadamente 500 mL y 2 l, entre aproximadamente 750 mL y 2 l, o entre aproximadamente 750 mL y 3 l. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede seleccionarse para tener un volumen de cámara 222 adecuado para suministrar la fórmula nutricional 110 de un volumen predeterminado o a un caudal predeterminado. Por ejemplo, un dispositivo 200 que tiene un mayor volumen de cámara 222 puede seleccionarse para administrar una mayor cantidad de fórmula nutricional 110 o una cantidad de fórmula nutricional 110 a un caudal más alto a un adulto que el seleccionado para administrar una menor cantidad de fórmula nutricional 110 o una cantidad de fórmula nutricional 110 a un caudal más bajo a un bebé.

[0141] En algunas realizaciones, el tiempo necesario para administrar la cantidad total de fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200, es decir, el tiempo de alimentación de la fórmula nutricional 110, puede depender del caudal, el volumen de la cámara 222 y/o el volumen total de fórmula nutricional 110 que se administrará al sujeto. Por ejemplo, un caudal más rápido y/o un volumen mayor de la cámara 222 pueden permitir que un volumen predeterminado de fórmula nutricional 110 fluya a través del dispositivo 200 durante un tiempo de alimentación más corto.

[0142] En algunas realizaciones, el tiempo de alimentación puede depender de la necesidad o la práctica de

alimentación enteral adecuada para el sujeto. En algunas realizaciones, el tiempo de alimentación puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente unos segundos y unos minutos, entre aproximadamente unos minutos y unos 30 minutos, entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente una hora, entre aproximadamente una hora y aproximadamente 4 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, o entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, puede ser preferible un tiempo de alimentación más corto para los sujetos que necesitan la fórmula nutricional 110.

[0143] En algunas realizaciones, durante un periodo de alimentación, la fórmula nutricional 110 que fluye a través del dispositivo 200 puede exponerse a una cantidad esencialmente consistente de partículas 300 a lo largo del tiempo y puede ser capaz de reaccionar con una cantidad esencialmente consistente de lipasa 710 sobre las partículas 300. Se plantea la hipótesis de que la cantidad de exposición de la fórmula nutricional 110 a la lipasa 710 sobre las partículas 300 puede correlacionarse con la oportunidad de que la lipasa 710 interactúe con las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110, que puede aumentar a medida que aumenta el área superficial de las partículas 300. Una mayor oportunidad para que la lipasa 710 interactúe con las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 puede correlacionarse con una mayor eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200. Por consiguiente, una mayor exposición de la fórmula nutricional 110 a la lipasa 710 sobre las partículas 300 puede dar como resultado que el dispositivo 200 hidrolice más grasa de la cantidad total de grasa en la fórmula nutricional 110.

[0144] En algunas realizaciones, un tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222, es decir, el tiempo que la fórmula nutricional 110 está dentro de la cámara 222 y expuesta a las partículas 300, puede afectar a la exposición o interacción entre las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y la lipasa 710 sobre las partículas 300. Por ejemplo, un tiempo de residencia más largo puede permitir que las moléculas de grasa tengan más tiempo de permanencia para moverse con las partículas 300 en la cámara 222 o que tengan una mayor probabilidad de interactuar y ser hidrolizadas por la lipasa 710 sobre las partículas 300. El caudal de la fórmula nutricional 110 puede afectar el tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 y puede afectar la cantidad de tiempo para que las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 interactúen con la lipasa 710 sobre las partículas 300. Un caudal más rápido puede impulsar la fórmula nutricional 110 a través de la cámara 222 en un periodo de tiempo más corto que un caudal más lento.

[0145] En algunas realizaciones, la cantidad de tiempo de residencia necesario puede variar según la composición de la fórmula nutricional 110 o el tipo de composición en la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, puede ser necesario un tiempo de residencia más largo para una fórmula nutricional 110 que tenga una mayor densidad de grasa o una mayor viscosidad. En algunas realizaciones, se pueden añadir bucles de reciclaje al flujo de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200 o a través de los tubos del sistema 100 para aumentar el tiempo de residencia total de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222. En algunas realizaciones, aumentar el diámetro de la cámara 222 mientras se mantiene el diámetro de la entrada 212 y/o la salida 272 puede aumentar el tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222. En algunas realizaciones, el espesor del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260, y/o los diámetros y/o perímetros de los canales y/o las trayectorias tortuosas de los filtros pueden afectar el tiempo de residencia. Por ejemplo, un mayor espesor y/o diámetros más pequeños de las trayectorias tortuosas del filtro de salida 260 pueden aumentar el tiempo de residencia. En algunas realizaciones, un tiempo de residencia más largo de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 puede permitir una mayor exposición o interacción entre las moléculas de grasa y la lipasa 710 y, por lo tanto, puede mejorar la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200, pero el tiempo de residencia no puede ser tan largo como para que los ácidos grasos libres generados en la fórmula nutricional 110 se estropeen.

[0146] En algunas realizaciones, aumentar el caudal de la fórmula nutricional 110 puede despejar la cámara 222 de la fórmula nutricional 110 que contiene grasas hidrolizadas y permitir que la nueva fórmula nutricional 110 que contiene grasa no hidrolizada entre en la cámara 222. Esto puede liberar la lipasa 710 para que reaccione con la nueva fórmula nutricional 110, aumentando la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200. Sin embargo, como se ha analizado anteriormente, aumentar el caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200 puede disminuir el tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en el dispositivo 200 y puede reducir la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200. Por otro lado, la disminución del caudal de la fórmula nutricional 110 puede aumentar el tiempo de residencia de los ácidos grasos libres ya hidrolizados por la lipasa 710 en el dispositivo 200, lo que puede aumentar la probabilidad de degradación oxidativa de los ácidos grasos libres prehidrolizados antes de la ingestión. Por lo tanto, es posible que sea necesario diseñar el caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200 para equilibrar la eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200, el tiempo de alimentación total y la prevención de la degradación oxidativa de ácidos grasos libres y monoglicéridos prehidrolizados, y es posible que sea necesario determinar individualmente que es adecuado para suministrar una fórmula nutricional particular 110 a un sujeto para un régimen de alimentación particular.

[0147] En algunas realizaciones, se pueden lograr eficiencias de hidrólisis más altas incluso cuando se usan con caudales más rápidos. Una mayor eficiencia de hidrólisis y/o un caudal más rápido permitirían que el dispositivo 200 suministrara un volumen de fórmula nutricional 110 en una cantidad más corta de tiempo de alimentación. Esto puede ser preferible para pacientes que necesitan un gran volumen de fórmula nutricional 110 en uno o más experimentos de alimentación. Al lograr mayores eficiencias de hidrólisis incluso a caudales más rápidos, el dispositivo

200 puede ser capaz de administrar eficientemente triglicéridos hidrolizados que tienen LCT, tales como LC-PUFA, al sujeto en el tiempo de alimentación para su uso en el punto de atención, reduciendo el problema de la degradación oxidativa de los ácidos grasos libres en la fórmula nutricional 110.

5 **[0148]** En algunas realizaciones, el aumento de la mezcla o agitación de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 puede aumentar la exposición a, o la interacción entre, las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y la lipasa 710 sobre las partículas 300. Por ejemplo, las partículas 300 pueden moverse bajo la influencia de la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222. En algunas realizaciones, la fórmula nutricional 110 y/o las partículas 300 pueden seguir un flujo laminar, un flujo convectivo, un flujo turbulento, un flujo agitado o una combinación de los mismos en la cámara 222. El tipo de flujo logrado también puede verse afectado en parte por la densidad y/o viscosidad de la fórmula nutricional 110 que fluye a través del dispositivo 200. El aumento de la movilidad y el movimiento de las partículas 300 puede aumentar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa y la lipasa 710 sobre las partículas 300. En algunas realizaciones, el espacio superior 223 puede permitir que las partículas 300 se muevan y se mezclen con la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el espacio superior 223 puede facilitar la mezcla o puede aumentar la turbulencia o agitación de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222. En algunas realizaciones, ajustar la relación entre la forma o el volumen de las partículas 300 y la forma o el volumen de la cámara 222 y/o el volumen del espacio superior 223 puede aumentar la mezcla y el movimiento de las partículas 300 y, por lo tanto, aumentar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa y la lipasa 710 sobre las partículas 300. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede agitarse durante el flujo de la fórmula nutricional 110 manual o automáticamente mediante una agitación, torsión, inclinación o movimiento del dispositivo 200.

[0149] En algunas realizaciones, el aumento de la distribución de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 puede aumentar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa y la lipasa 710 sobre las partículas 300. Por ejemplo, como se ha analizado anteriormente, las trayectorias tortuosas de la malla porosa 800, mostradas en la FIG. 16B, del filtro de entrada 250 pueden dar como resultado una distribución dispersa o más uniforme de la fórmula nutricional 110 a través de la superficie de salida 820 de la malla porosa 800. Dicha distribución de la fórmula nutricional 110 puede permitir que la fórmula nutricional 110 fluya a través de más o esencialmente toda una sección transversal de la cámara 222, y por lo tanto más o esencialmente todas las partículas 300, y puede reducir la canalización o derivación de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300 en la cámara 222, lo que de otro modo podría limitar la exposición. En algunas realizaciones, el espacio superior 223 también puede facilitar una reducción en la canalización y/o la dispersión de la fórmula nutricional 110 al permitir que las partículas 300 se muevan, fluyan y/o se mezclen, como se ha analizado anteriormente.

[0150] En algunas realizaciones, la bomba 120 puede ser una bomba peristáltica que impulsa la fórmula nutricional 110 bajo un flujo peristáltico o inconsistente, que puede aumentar el movimiento y/o la mezcla de las partículas 300 en la cámara 222 y, por lo tanto, puede aumentar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa y la lipasa 710 sobre las partículas 300. El Ejemplo 2, descrito a continuación, muestra una distribución ilustrativa del flujo de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200.

40 *Ejemplo 2: Flujo distribuido de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo ilustrativo 200*

[0151] La FIG. 17 muestra un experimento que prueba el flujo de la fórmula nutricional 110 a través de un dispositivo ilustrativo 200. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar a los dispositivos utilizados en el Ejemplo 1. Se utilizó una bomba peristáltica digital 120 en este experimento para dirigir un flujo discontinuo de muestra de fórmula a través de partículas ilustrativas 300 en el dispositivo 200. La muestra de fórmula se tiñó con un agente colorante alimentario para que se pudiera observar el flujo de la muestra de fórmula. El panel izquierdo, el panel central y el panel derecho de la FIG. 17 muestran las ubicaciones de una parte frontal del perfil de flujo de la muestra de fórmula a los 20 segundos, 45 segundos y 75 segundos después de que la bomba 120 comenzase a bombear. Como se muestra en la FIG. 17, a medida que la muestra de fórmula ingresó al dispositivo 200, la parte frontal del perfil de flujo de la muestra de fórmula se movió de manera esencialmente uniforme a través de las partículas 300 en la cámara 222. El flujo de la muestra de fórmula en este experimento fue peristáltico y cuando la bomba no estaba bombeando, la parte frontal del perfil de flujo de la muestra de fórmula permaneció esencialmente en posición y no continuó difundiéndose a través de las partículas 300 en la cámara 222. Cuando la bomba comenzó a bombear nuevamente, la parte frontal del perfil de flujo de la muestra de fórmula continuó moviéndose a través de las partículas 300 en la cámara 222. Este flujo discontinuo se observó repetidamente durante el experimento hasta que toda la cámara 222 del dispositivo 200 se llenó con la muestra de fórmula. La muestra de fórmula comenzó a salir del dispositivo 200 a través de la salida 270. La cantidad total de tiempo utilizada para llenar el dispositivo 200 con la muestra de fórmula, tal como se visualizó y se determinó en el momento en que la salida de la muestra de fórmula 270 del dispositivo 200, fue de aproximadamente 1,25 minutos. El caudal de la muestra de fórmula se estableció en 2 mL/min mediante el ajuste de la bomba 120, lo que sugiere que se necesitaron aproximadamente 2,5 mL de la muestra de fórmula para llenar la cámara 222 del dispositivo 200. No se observó evidencia de canalización en este experimento.

[0152] Este experimento demuestra que el flujo de la muestra de fórmula a través de las partículas 300 en la cámara 222 se distribuye aproximadamente de manera uniforme a través de una sección transversal de partículas 300 en esta realización del dispositivo 200. Como se ha analizado anteriormente, dicha distribución uniforme de la fórmula

nutricional 110 en el dispositivo 200 puede aumentar la exposición y/o la interacción entre la lipasa 710 unida a las partículas 300 y las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, puede mejorar la eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200.

- 5 **[0153]** En algunas realizaciones, el ajuste de la densidad de masa de las partículas 300 puede afectar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y la lipasa 710 sobre las partículas 300. Por ejemplo, si el dispositivo 200 se coloca en una posición vertical, las partículas 300 que tienen una densidad de masa más pequeña que la fórmula nutricional 110 pueden flotar o moverse hacia el filtro de entrada 250. En dichas situaciones, el flujo de la fórmula nutricional 110 desde el filtro de entrada 250 hasta el filtro de salida 260 puede agitar las partículas 300 y/o puede facilitar la mezcla de las partículas 300 con el flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, tener una densidad de masa de partículas 300 que coincida esencialmente con la de la fórmula nutricional 110 puede permitir que las partículas 300 se dispersen o suspendan en la fórmula nutricional 110, y puede permitir que las partículas 300 se muevan con la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, se puede seleccionar una mezcla de partículas 300 que tienen diferentes densidades de modo que cuando la fórmula nutricional 110 se hace fluir a través de la cámara 222, algunas partículas 300 pueden moverse en la parte superior de la cámara 222, algunas partículas 300 pueden suspenderse y pueden moverse en una parte media de la cámara 222, y algunas partículas 300 pueden moverse en una parte inferior de la cámara 222, lo que puede aumentar la mezcla de las partículas 300 con la fórmula nutricional 110 y puede aumentar la exposición o la interacción entre las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y la lipasa 710 sobre las partículas 300. En algunas realizaciones, la densidad de masa de las partículas 300 puede no afectar esencialmente a la mezcla de las partículas 300 con la fórmula nutricional 110.

- [0154]** En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede usarse en una posición vertical. En las realizaciones de alimentación por gravedad, el dispositivo 200 puede orientarse en una posición vertical para que la fórmula nutricional 110 fluya a través del dispositivo 200, como se muestra en la FIG. 17. En otras realizaciones, el dispositivo 200 puede usarse en una posición horizontal. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 se puede usar en una posición vertical con la salida 282 orientada hacia arriba, o con la salida 282 orientada hacia abajo, o en una posición horizontal.

- 30 *Ejemplo 3: Comparación del caudal de la fórmula nutricional ilustrativa 110 a través del dispositivo ilustrativo 200 en diferentes orientaciones*

- [0155]** En este ejemplo, se realizó un experimento para probar y comparar los caudales de la fórmula nutricional 110 a través de un dispositivo ilustrativo 200 y las eficiencias de hidrólisis del dispositivo 200 cuando el dispositivo 200 se utilizó en diferentes orientaciones: una primera posición vertical con la salida 282 orientada hacia arriba, una segunda posición vertical con la salida 282 orientada hacia abajo y una posición horizontal. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar a los utilizados en el Ejemplo 1, utilizando entradas hechas de elastómero y salidas hechas de policarbonato. Además, se utilizó una junta tórica con el segundo conector 270 del dispositivo 200 para que el segundo conector 270 pudiera ajustarse de forma extraíble al cuerpo 210 del dispositivo 200, haciendo que el dispositivo 200 se pueda rellenar. Para este experimento se utilizaron un total de 6 muestras de fórmula, que consisten en dos tipos de fórmula nutricional 110 disponibles comercialmente, Peptamen® y Peptamen AF®. Cada muestra de fórmula se hizo fluir a través del dispositivo 200 en las posiciones respectivas impulsadas por la bomba 120 a un caudal establecido de 120 mL/h. La Tabla 3 muestra el caudal medio medido durante el flujo de cada muestra de fórmula. La Tabla 4 muestra la cantidad de ácidos grasos libres hidrolizados suministrados en cada muestra de fórmula.

Tabla 3. Caudal de la fórmula nutricional 110 con el dispositivo ilustrativo 200 colocado en tres orientaciones

	Caudal mL/hora	
	Peptamen®	Peptamen AF®
Salida hacia arriba	125	124
Salida hacia abajo	126	125
Horizontal	125	125
Promedio	125	125
Desviación típica (DT)	0,4	0,3
%CV	0,3	0,3

- 50 **[0156]** Como se muestra en la Tabla 3, los caudales promedio de las muestras de fórmula que fluyeron a través del dispositivo 200 en las tres orientaciones diferentes no variaron más de un CV del 0,3%. Como se usa en esta

invención, CV se refiere a la desviación estándar dividida por el valor medio. Por lo tanto, un CV pequeño indica que el caudal de las muestras de fórmula a través del dispositivo 200 no se vio esencialmente afectado por la orientación del dispositivo 200.

5 Tabla 4. Cantidad de ácidos grasos libres producidos por el dispositivo ilustrativo 200 en diferentes posiciones

	Gramos de ácidos grasos libres (FFA) administrados por porción	
	Peptamen®	Peptamen AF®
Salida hacia arriba	6,6 g	6,6 g
Salida hacia abajo	6,2 g	7,1 g
Horizontal	6,0 g	6,7 g
Promedio	6,3 g	6,8 g
DT	0,3	0,3
%CV	5,3	4,2

[0157] Además, como se muestra en la Tabla 4, la cantidad de ácido graso libre en las muestras de fórmula hidrolizadas y administradas por el dispositivo 200 no varió más de un CV de aproximadamente el 5% y, por lo tanto, la hidrólisis de las grasas en las muestras de fórmula no se vio esencialmente afectada por la orientación del dispositivo 200. Los resultados en las Tablas 2 y 3 demuestran la capacidad del dispositivo 200 para operar en diferentes orientaciones, incluyendo vertical y horizontal.

[0158] En algunas realizaciones, la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200 puede variar dependiendo de la composición de la fórmula nutricional 110 y de la especificidad de la lipasa 710 a la grasa en una fórmula nutricional particular 110. En algunas realizaciones, la eficiencia de hidrólisis puede aumentar a medida que aumenta la temperatura de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, el aumento de la temperatura de la fórmula nutricional 110 de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 20 °C, de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C, de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 37 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 37 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 37 °C puede aumentar la actividad enzimática de la lipasa 710 y puede aumentar aún más el movimiento dinámico térmico de las partículas 300 y/o las moléculas de grasa de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222, lo que puede aumentar la exposición a y/o la interacción entre la lipasa 710 y las moléculas de grasa de la fórmula nutricional 110.

[0159] En algunas realizaciones, la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200 puede o no verse afectada por el tipo de fórmula nutricional 110 o la resistencia hidráulica del dispositivo 200 al flujo de fórmula nutricional 110. En una realización, el dispositivo 200 puede diseñarse para proporcionar una eficacia de hidrólisis similar en un intervalo de diferentes fórmulas nutricionales disponibles en el mercado 110. En algunas realizaciones, la eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200 para fórmulas nutricionales 110 disponibles en el mercado puede oscilar aproximadamente entre el 50% y aproximadamente el 60%, entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 70%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 80%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 90%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 100%, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 90%, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 100%, entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 95%, entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 99%, entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 100%, o entre aproximadamente el 95% y aproximadamente el 100%.

[0160] La eficiencia de la hidrólisis también se ha probado en leche humana pasteurizada. La leche humana pasteurizada puede contener hasta un 20-30% de ácidos grasos libres debido a la hidrólisis de la leche durante el almacenamiento y la manipulación de la leche antes de la pasteurización. Por lo general, no se produce una hidrólisis adicional después de la pasteurización, porque la lipasa que existe en la leche humana (lipasa estimulada por sales biliares) generalmente se inactiva durante la pasteurización. El dispositivo 200 se probó con 30 mL de leche humana pasteurizada (que es un volumen de alimentación típico utilizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales) administrada durante 30 minutos (que es la duración de alimentación convencional para bebés prematuros) para medir el grado de hidrólisis de triglicéridos. En un experimento preliminar, el dispositivo 200 pudo aumentar el contenido de ácidos grasos libres en la leche humana pasteurizada en aproximadamente un 25% o más.

[0161] En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede introducir resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través del dispositivo 200. La magnitud de la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 puede verse afectada por una cantidad de variables del dispositivo 200, que incluyen los diámetros o formas de la entrada 212 y/o la salida 282; el material, los espesores y/o los tamaños de los poros, canales y/o trayectorias del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260; el número, la densidad de masa,

la hinchazón, las características de humectación y los diámetros de las partículas 300; la mezcla de partículas 300; el volumen del espacio superior 223; y la forma o el tamaño de la cámara 222. Cambiar una variable del dispositivo 200 o la fórmula nutricional 110 puede afectar la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, puede afectar el caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200 y, eventualmente, puede afectar la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200.

[0162] Por consiguiente, para lograr una eficiencia de hidrólisis deseada del dispositivo 200, puede ser necesario diseñar y manipular una serie de variables diferentes del dispositivo 200. Por ejemplo, en algunas realizaciones, aumentar el volumen del espacio superior 223 puede reducir la resistencia hidráulica o puede mantener la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 en una magnitud menor a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222. En otro ejemplo, el espacio superior 223 puede facilitar el flujo de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300 al permitir que las partículas 300 se muevan o al aumentar la movilidad de las partículas 300. En otro ejemplo, a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través de las partículas 300, las partículas 300 pueden hincharse. El espacio superior 223 puede limitar o evitar que las partículas hinchadas 300 obstruyan los poros y/o las vías del filtro de entrada 250 y, por lo tanto, reducir la resistencia hidráulica o mantener una baja resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. Por lo tanto, en las realizaciones donde las partículas 300 pueden hincharse, el espacio superior 223 puede reducir la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 y puede facilitar el mantenimiento de un caudal constante de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200.

[0163] Los Ejemplos 4-6, descritos a continuación, evalúan el efecto de los materiales del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260, la cantidad de partículas 300 y el diámetro de la cámara 222 sobre el caudal de la fórmula nutricional 110 a través de dispositivos ilustrativos 200.

Ejemplo 4: Evaluación de los efectos de materiales de filtro ilustrativos en los caudales de la fórmula nutricional 110 a través de dispositivos ilustrativos 200

[0164] Se realizó una serie de pruebas para evaluar los efectos de los materiales de malla 800 ilustrativos para el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 sobre los caudales de la fórmula nutricional 110. Se utilizaron columnas ajustables de diversos diámetros para imitar los dispositivos ilustrativos 200 que tienen cámaras 222 de diferentes diámetros. También se probaron diferentes materiales del filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260, y los diferentes tipos de filtro se instalaron en las columnas. Se hizo fluir una muestra de 1 l de Peptamen AF® a través de cada columna utilizando una bomba ilustrativa 120 a un caudal establecido de 120 mL/h.

[0165] Se consideraron materiales plásticos porosos que estaban autorizados para el contacto con alimentos, compatibles con la esterilización gamma y tenían una porosidad aproximada de 105 µm para el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260. Se seleccionaron dos materiales plásticos porosos de Porex Corporation (PorexX-4906 PE o Porex POR-4744 PE hidrófilo). Cada uno de los dos materiales plásticos porosos era una lámina de polietileno (PE) personalizable y tenía un espesor de 0,125" y tenía un intervalo de porosidad de 90 µm a 130 µm. Inicialmente se consideró otro material plástico poroso de Applied Separations. Este material era una lámina de PE hidrófila con una porosidad que oscilaba entre 20 µm y 70 µm y un espesor de 0,062". En parte debido a la mayor rigidez de los materiales más gruesos, solo se probaron los dos materiales plásticos porosos de Porex Corporation (Porex X-4906 PE o Porex POR-4744 PE hidrófilo) para su uso como filtro de entrada 250 y filtro de salida 260.

[0166] Cada uno de los materiales plásticos porosos seleccionados se ajustó en tres columnas ajustables Omni Fit vacías, una con un diámetro de 6,6 mm, otra con un diámetro de 10 mm y una tercera con un diámetro de 15 mm. Se evaluó el efecto de cada material poroso en el caudal de la fórmula nutricional 110, Peptamen AF®, a través de las diferentes columnas. Basándose en esta evaluación, se seleccionó el material de malla y a continuación se evaluaron los efectos de la densidad de las partículas 300 y los diámetros de la cámara 222 en el caudal de la fórmula nutricional 110.

[0167] Cada lámina de PE porosa Porex se cortó en seis discos que tenían diámetros esencialmente iguales a los diámetros de las tres columnas, es decir, un par de discos que tenían un diámetro de 6,6 mm, un par de discos que tenían un diámetro de 10 mm y un par de discos que tenían un diámetro de 15 mm. Las tres columnas se limpiaron y se secaron, y cada par de discos de plástico que tenían aproximadamente el mismo diámetro de la columna correspondiente se insertaron en los asientos de filtro de los accesorios de entrada y salida de cada columna. Los accesorios de entrada y salida se insertaron a continuación en cada columna para imitar adicionalmente el dispositivo 200. Para evaluar el rendimiento de los materiales de filtro, no se colocaron partículas en la cámara creada entre los pares de discos de filtro. Cada columna se instaló en un circuito de alimentación enteral en una orientación horizontal y se conectó de manera fluida a un tubo de conjunto de bomba.

[0168] Cada circuito de alimentación enteral se cebó manualmente hasta la entrada de la columna ajustable vacía. A continuación, la bomba se ajustó a 2 mL/min y se puso en marcha el temporizador. Se colocaron viales vacíos de 1,5 mL debajo de cada columna para recolectar muestras de medición para evaluar el caudal de Peptamen AF® en las columnas. El caudal (mL/min) para cada columna se midió aleatoriamente durante 100 minutos midiendo el

peso de la fórmula dispensada de la columna y en un vial respectivo en 30 segundos. Se anotó el peso de los viales llenos en cada punto de tiempo y se obtuvo el peso neto de la fórmula dispensada en los viales llenos restando el peso de los viales vacíos. El peso de la fórmula dispensada en cada vial se utilizó para calcular un caudal.

- 5 [0169] Se evaluó el efecto de los filtros en el caudal. Con referencia al manual del usuario de la bomba 120, el caudal real de la bomba 120 utilizada debe estar dentro de aproximadamente el 10% del fijado por la bomba 120. Para todos los experimentos, la bomba 120 se ajustó a 2 mL/min o 120 mL/h. Por lo tanto, para cada experimento, el caudal real debería haber sido inferior a aproximadamente 132 mL/h y superior a aproximadamente 108 mL/h. Se deseaba identificar un tipo de filtro que no provocara que el caudal real de la bomba 120 se saliera de la variación del 10% de la configuración de la bomba cuando no se utiliza el dispositivo 200. Los resultados de los caudales medidos para cada combinación de columna y filtro poroso se mostraron en las Tablas 4-9 a continuación.

Tabla 5. Caudales para una columna vacía de 6,6 mm con material de filtro Porex X-4906

Caudal sin frita de perlas: PorexX-4906 PE de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 6,6 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Volumen del vaso de precipitados (mL)
	0	1,9	112,5	100%	
	32	0,2	12	11%	

15

Tabla 6. Caudales para una columna vacía de 6,6 mm con material de filtro Porex POR-4744

Caudal sin frita de perlas: Porex POR-4744 PE Hidrófilo de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 6,6 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Volumen del vaso de precipitados (mL)
	5	2,4	144	100%	
	18	2,2	132	92%	
	32	2	120	83%	
	60	1,8	108	75%	
216	103	1,4	84	58%	175
Caudal medio (mL/h): 102; Punto de ajuste de la bomba (mL/h): 120; Varianza: 15%					

ES 3 010 654 T3

Tabla 7. Caudales para una columna vacía de 10 mm con material de filtro Porex X-4906

Caudal sin frita de perlas: Porex X-4906 PE de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 10 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Vol. est. del vaso de precipitados (mL)
	0	1,9	144	100%	
	15	1,9	132	100%	
	30	2,0	120	107%	
	45	2,0	108	107%	
	60	1,7	104	93%	
	75	1,5	88	79%	
	90	1,2	72	64%	
200	100	1,0	60	54%	173
Caudal medio (mL/h): 104; Punto de ajuste de la bomba (mL/h): 120; Varianza: 13%					

5

Tabla 8. Caudales para una columna vacía de 10 mm con material de filtro Porex POR-4744

Caudal sin frita de perlas: Porex POR-4744 PE hidrófilo de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 10 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Vol. est. del vaso de precipitados (mL)
	0	2,3	136	100%	
	15	2,0	120	107%	
	30	1,7	104	93%	
	45	1,7	104	93%	
	60	1,7	104	93%	
	75	1,7	104	93%	
	90	1,7	104	93%	
209	105	1,7	105	94%	208
Caudal medio (mL/h): 119; Punto de ajuste de la bomba (mL/h): 120; Varianza: 1%					

ES 3 010 654 T3

Tabla 9. Caudales para una columna vacía de 15 mm con material de filtro Porex X-4906

Caudal sin frita de perlas: Porex X-4906 PE de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 15 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Vol. est. del vaso de precipitados (mL)
	0	1,9	112	100%	
	12	2,0	120	107%	
	25	2,1	128	114%	
	40	1,9	112	100%	
	55	1,9	112	100%	
	70	2,1	128	114%	
	85	1,3	80	71%	
200	100	1,9	112	100%	197
Caudal medio (mL/h): 118; Punto de ajuste de la bomba (mL/h): 120; Varianza: 1%					

5 Tabla 10. Caudales para una columna vacía de 15 mm con material de filtro Porex POR-4744

Caudal sin frita de perlas					
: Porex POR-4744 PE hidrófilo de 0,125" de espesor, 90-130 µm					
Columna de 15 mm de diámetro					
Solución: Peptamen					
Volumen de la bomba (mL)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Caudal (mL/h)	Porcentaje del caudal inicial (%)	Vol. est. del vaso de precipitados (mL)
	0	2,0	120	100%	
	15	1,9	112	100%	
	30	2,1	128	114%	
	45	1,9	112	100%	
	60	2,1	128	114%	
	75	1,7	104	93%	
179	90	1,9	112	100%	176
Caudal medio (mL/h): 118; Punto de ajuste de la bomba (mL/h): 120; Varianza: 2%					

- [0170]** Como se muestra en las Tablas 4 y 5, los caudales para ambos experimentos de la columna de 6,6 mm estuvieron por debajo del límite inferior. La columna de 6,6 mm con material de filtro PorexX-4906 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 32 minutos y la bomba 120 entró en alarma debido a la ausencia de flujo. La columna de 6,6 mm con material de filtro Porex POR-4744 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 103 minutos y un caudal por encima del límite superior en el punto de prueba de 5 minutos.
- 10
- [0171]** Como se muestra en las Tablas 6 y 7, los caudales para ambos experimentos de la columna de 10 mm estuvieron por debajo del límite inferior. La columna de 10 mm con material de filtro PorexX-4906 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 60 minutos y un caudal por encima del límite superior en el punto de prueba de 5 minutos. La columna de 10 mm con material de filtro Porex POR-4744 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 30 minutos.
- 15

[0172] Como se muestra en las Tablas 8 y 9, los caudales para ambos experimentos de columna de la 15 mm estuvieron por debajo del límite inferior en un punto de prueba. Sin embargo, ambos experimentos se recuperaron y terminaron dentro de la tolerancia de la bomba 120. La columna de 15 mm con material de filtro PorexX-4906 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 85 minutos. La columna de 15 mm con material de filtro Porex POR-4744 experimentó un caudal por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 75 minutos. Ninguno de los dos superó el límite superior.

[0173] Los resultados en las Tablas 4-9 muestran que el caudal pareció mejorar a medida que aumentaba el diámetro de la columna. Las columnas de 6,6 mm experimentaron fallas al principio de la evaluación. También se descubrió que los componentes de las columnas de mayor diámetro eran más fáciles de instalar y manejar en comparación con los componentes de las columnas de menor diámetro. El material de filtro de PE hidrófilo Porex POR-4744 pareció proporcionar caudales más consistentes que el material de filtro de PE PorexX-4906. Los resultados indican que una columna de mayor diámetro con material de filtro de PE hidrófilo Porex POR-4744 puede ser ventajosa debido a caudales más consistentes de la fórmula nutricional y facilidad de manipulación. Los materiales para el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 pueden tener propiedades que son consistentes con el material de filtro de PE hidrófilo Porex POR-4744.

Ejemplo 5: Evaluación de los efectos de los diámetros ilustrativos de la cámara 222 y la cantidad de partículas 300 en los caudales de la fórmula nutricional 110 a través de los dispositivos ilustrativos 200

[0174] Se realizó una serie de pruebas para evaluar los efectos de los diámetros de la cámara 222 y la cantidad de partículas 300 sobre los caudales de la fórmula nutricional 110 en los dispositivos ilustrativos 200. Se utilizaron nuevamente columnas ajustables para imitar esencialmente los dispositivos ilustrativos 200 que tienen cámaras 222 de diferentes diámetros, y las columnas se llenaron con diferentes cantidades de partículas 300. Según la evaluación de los materiales de filtro porosos en el Ejemplo 4, se utilizó material de filtro de PE hidrófilo Porex POR-4744 para este experimento. Adicionalmente, debido a fallas tempranas del circuito de alimentación enteral para las columnas que tienen un diámetro de 6,6 mm, este experimento se limitó a dos grupos de columnas ajustables, un grupo que tiene 3 columnas con diámetros de 10 mm y el otro grupo que tiene 3 columnas con diámetros de 15 mm. Se insertaron pares de discos del material de filtro de PE hidrófilo seleccionado que tenían diámetros esencialmente iguales a los diámetros de las columnas en los asientos de filtro de los accesorios de entrada y salida de cada columna. Además, una de las tres columnas en cada grupo se llenó con 1 g, otra de las tres columnas en cada grupo se llenó con 2 g, y una tercera de las tres columnas en cada grupo se llenó con 4 g de partículas ilustrativas 300, unidas covalentemente con lipasa 710, entre los dos discos de filtro dentro de cada columna respectiva. Cuando las columnas que contenían partículas 300 se colocaron en una orientación vertical, las posiciones de los accesorios ajustables de cada columna se ajustaron de modo que hubiera aproximadamente una longitud de 2 mm de espacio superior 223 por encima de las partículas 300 en cada columna.

[0175] Cada columna con un diámetro particular y una combinación de cantidad de partículas se instaló en una orientación horizontal en un circuito de alimentación enteral y se conectó de manera fluida a un tubo del conjunto de bombeo. Se hicieron fluir muestras de un litro de Peptamen AF® a través de cada una de las columnas durante aproximadamente 100 minutos utilizando una bomba ilustrativa 120 (bomba Covidien Kangaroo EP) ajustada a un caudal de 2 mL/min o 120 mL/h. Cada columna se repitió 3 veces. Durante cada pasada, se recolectaron cinco muestras de medición a los 0 minutos, 25 minutos, 50 minutos, 75 minutos y 100 minutos, y se utilizaron para obtener el caudal de la muestra de Peptamen AF® a través de cada columna. Los caudales se obtuvieron gravimétricamente a partir de las muestras de medición para cada experimento de cada columna como se describe en el Ejemplo 4. Los resultados de los caudales obtenidos se muestran en las FIG.S 18-23.

[0176] Como se muestra en la FIG. 18, en dos experimentos, los caudales de las columnas de 10 mm llenas con 1 g de partículas 300 cayeron por debajo del límite inferior de la bomba 120 (108 mL/h) en el punto de tiempo de 50 minutos. Estos caudales continuaron descendiendo durante el resto de los experimentos. Como se muestra en las FIGS. 19 y 20, los caudales de las columnas de 10 mm llenas con 2 g y 4 g de partículas 300, respectivamente, cayeron por debajo del límite inferior de la bomba 120 (108 mL/h) cuando se probaron en el punto de tiempo de 25 minutos. La única excepción fue la segunda pasada de la columna llena con 4 g de partículas 300, que cayó por debajo del límite cuando se midió en el siguiente punto de tiempo de 50 minutos. Estos caudales continuaron descendiendo durante el resto de los experimentos.

[0177] Como se muestra en la FIG. 21, los caudales de los experimentos de columnas con un diámetro de 15 mm y llenas con 1 g de partículas 300 se mantuvieron dentro de la tolerancia de la bomba 120 (es decir, 120 mL/h +/- 10%) durante la duración de los experimentos. La única excepción fue el punto de prueba de 0 minutos para la primera pasada, que a continuación se igualó en el siguiente punto de tiempo y se mantuvo dentro del umbral. Como se muestra en la FIG. 22, los caudales de la columna de 15 mm llenas con 2 g de partículas 300 generalmente cayeron dentro del intervalo de tolerancia, pero en la pasada 2, el caudal aumentó por encima del límite superior de la bomba 120 (132 mL/h) en el punto de prueba de 50 minutos y cayó por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 100 minutos. Todos los demás puntos de datos estuvieron dentro de la tolerancia de la bomba 120 durante los

experimentos. Como se muestra en la FIG. 23, los caudales de la columna de 15 mm llenan con 4 g de partículas 300 generalmente cayeron dentro del intervalo de tolerancia, pero en la pasada 3, el caudal cayó por debajo del límite inferior de la bomba 120 (108 mL/h) en el punto de prueba de 75 minutos y cayó justo por debajo del límite inferior en el punto de prueba de 100 minutos. Todos los demás puntos de datos estuvieron dentro de la tolerancia de la bomba 120 durante los experimentos.

[0178] Como se muestra en las FIGS. 18-23, las columnas de 10 mm mostraron tendencias de caudal descendente, mientras que las columnas de 15 mm mostraron caudales más consistentes. Estos resultados indican que era preferible un diámetro mayor de la cámara 222 del dispositivo 200 en esta realización para mantener un caudal estable. Esta conclusión fue respaldada además por problemas anteriores que mantienen los caudales en las columnas de 6,6 mm en el Ejemplo 4. Además, la tendencia de caudal descendente para las columnas de 10 mm y las columnas de 15 mm llenas con 2 g o 4 g de partículas 300 indica que, para esta realización, puede ser preferible un menor peso total de partículas 300 o cantidad de partículas 300 para mantener un caudal estable. Esto se ve respaldado además por los caudales más consistentes de las columnas de 15 mm llenas con 1 g de partículas 300.

[0179] Aunque una cámara con un diámetro de 15 mm se mostró como la más eficiente en este experimento, los cambios en el tipo, tamaño o distribución de partículas pueden hacer que otros tamaños de cámara sean más eficientes. Además, los cambios en la entrada y salida pueden afectar el tamaño óptimo de la cámara, al igual que los cambios en los filtros o la cantidad de espacio superior proporcionado.

Ejemplo 6: Evaluación de los efectos de los dispositivos ilustrativos 200 en los caudales de la fórmula nutricional 110

[0180] Se realizó una serie de pruebas para evaluar los efectos de los dispositivos ilustrativos 200 en los caudales de la fórmula nutricional 110 comparando los caudales de los circuitos de alimentación enteral sin el dispositivo 200, con un dispositivo vacío 200 que no incluía partículas 300 y con el dispositivo 200 que contenía partículas 300. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar a los dispositivos utilizados en el Ejemplo 1. Basándose en el caudal constante de las columnas de 15 mm llenas con 1 g de partículas 300, se ensamblaron dispositivos ilustrativos 200 a partir de tubos de policarbonato con un diámetro interior de 15 mm y filtros de entrada 250 y filtros de salida 260 ilustrativos estereolitográficos personalizados (por ejemplo, impresión 3D), esencialmente similares al filtro poroso seleccionado en el Ejemplo 5. Los circuitos de alimentación enteral se ensamblaron con un dispositivo 200 lleno de 1 g de partículas 300, con un dispositivo 200 vacío sin partículas 300 y sin dispositivo 200 (es decir, solo la tubería del circuito de alimentación). Se hicieron fluir muestras de un litro de Peptamen AF® a través de los circuitos de alimentación enteral usando una bomba ilustrativa 120 ajustada a un caudal de 0,4 mL/min (24 mL/h) y un caudal de 2 mL/min (120 mL/h). Los caudales de estos circuitos de alimentación enteral se midieron gravimétricamente como se describe en los Ejemplos 4 y 5 a intervalos de 30 minutos durante 4 horas o hasta que se agotó la fórmula o se detuvo la bomba. Los resultados de los caudales observados en comparación con el límite superior y el límite inferior de tolerancia ($\pm 10\%$ de variación) de la bomba 120 se muestran en las FIGS. 24-26.

[0181] La FIG. 24 compara los experimentos de prueba sin el dispositivo 200 y con el dispositivo 200 que contiene 1 g de partículas 300. La bomba 120 se ajustó a un caudal de 2 mL/min (120 mL/h). La FIG. 25 muestra tres experimentos de prueba con el dispositivo 200 que no contenía partículas 300. La bomba 120 se ajustó a un caudal de 2 mL/min (120 mL/h). La FIG. 26 muestra un experimento de prueba con el dispositivo 200 que contiene 1 g de partículas 300. La bomba 120 se ajustó a un caudal de 0,4 mL/min (24 mL/h).

[0182] Todos los experimentos de prueba excedieron el tiempo de ejecución mínimo objetivo de 4 horas y se ejecutaron hasta que se vaciaron las bolsas de fórmula de muestra de 1 l. No se observaron fallas en el circuito ni alarmas en la bomba durante ninguna de las pruebas. Durante el tiempo de ejecución mínimo objetivo (4 horas), el dispositivo 200 que contenía 1 g de partículas 300 mostró un rendimiento de caudal constante con la bomba ajustada a 2 mL/min y 0,4 mL/min. Se observó degradación del caudal después de 7 horas durante el experimento de 2 mL/min. No se observó degradación del caudal durante el experimento de 0,4 mL/min. Los caudales consistentes del dispositivo 200 con y sin partículas 300 indican que el dispositivo 200 no afecta significativamente el caudal.

[0183] En algunas realizaciones, cuando el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260 incluyen trayectorias o canales tortuosos, las trayectorias o canales tortuosos pueden diseñarse para reducir la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 a medida que pasa. Como se ha analizado anteriormente, las trayectorias tortuosas pueden permitir que la fórmula nutricional 110 se distribuya a través de la cámara 222 y, por lo tanto, pueden afectar la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, aumentar los tamaños o diámetros, números, distribución y/o ajustar las formas de los poros, canales y/o trayectorias de la malla porosa 800 puede afectar adicionalmente la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, usar un filtro de entrada adicional 250 o un filtro de salida 260 o no usar un filtro de entrada 250 o un filtro de salida 260 puede afectar la resistencia hidráulica general al flujo de la fórmula nutricional 110. Por consiguiente, las variaciones en el diseño del filtro pueden afectar el caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200, y puede ser posible compensar estos efectos ajustando otros componentes del dispositivo 200.

[0184] En algunas realizaciones, la reducción de los diámetros de las partículas 300 puede aumentar el área superficial total de las partículas 300, como se ha analizado anteriormente, pero también puede aumentar la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, en una cámara 222 dada, las partículas 300 que tienen un diámetro medio o mediano más pequeño pueden crear una mayor densidad de material polimérico en la cámara 222 y pueden crear más empaquetamiento de partículas 300 y, por lo tanto, pueden dar como resultado una mayor resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. El aumento del número de partículas 300 en la cámara 222 puede aumentar la resistencia hidráulica. Por ejemplo, para un volumen dado de la cámara 222, una mayor cantidad de partículas 300 puede tener menos espacio para moverse y menos movilidad y/o puede aglomerarse en la parte superior o inferior de la cámara 222, lo que puede dar lugar a una mayor resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 y/o a la obstrucción del filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260. Por lo tanto, es posible que sea necesario equilibrar la maximización del área superficial total de las partículas 300 con la posibilidad de obstrucción de los filtros y/o empaquetamiento de las partículas 300 y el efecto posterior sobre la resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300. En algunas realizaciones, las partículas inertes pueden mezclarse con partículas más pequeñas 300 para alterar el empaquetamiento de las partículas 300.

[0185] En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden hincharse cuando se suspenden en la fórmula nutricional 110 y pueden empaquetarse entre sí debido a la hinchazón y, por lo tanto, pueden tener una movilidad reducida a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través de la cámara 222. En algunas realizaciones, una distribución sesgada, variada, bimodal, multimodal o más estrecha de los diámetros de las partículas 300 puede promover el empaquetamiento de las partículas 300 tras el hinchamiento. Por ejemplo, las partículas que tienen diámetros más pequeños pueden llenar el espacio entre las partículas que tienen diámetros más grandes, lo que puede reducir aún más la movilidad o el movimiento de las partículas 300 durante el flujo de la fórmula nutricional 110. En tales situaciones, puede ocurrir la canalización de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, la fórmula nutricional 110 puede seguir un camino de menor resistencia y puede fluir a través de un canal entre las partículas 300 que tiene la menor cantidad de empaquetamiento o resistencia hidráulica. En este caso, solo la lipasa 710 unida a las partículas 300 a lo largo del canal puede quedar esencialmente expuesta a la fórmula nutricional 110, lo que reduce la eficiencia de la hidrólisis. Para reducir este efecto de canalización y/o empaquetamiento de las partículas 300, las partículas 300 pueden estar hechas de un material polimérico que tiene menos propensión al hinchamiento, por ejemplo, un hinchamiento inferior a aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15% o aproximadamente el 20% del tamaño original de las partículas secas.

[0186] En algunas realizaciones, la bomba 120 puede ser una bomba peristáltica que impulsa la fórmula nutricional 110 bajo un flujo peristáltico, pulsátil o discontinuo, que puede reducir o inhibir el empaquetamiento de las partículas 300. Por ejemplo, la fórmula nutricional 110 dirigida a la cámara 222 bajo un flujo peristáltico puede aumentar el movimiento y/o la mezcla de las partículas 300 en la cámara 222 y, por lo tanto, puede reducir o eliminar el empaquetamiento de las partículas 300. También puede permitir que las partículas 300 se empaqueten menos al no aplicar una fuerza constante sobre las partículas 300 hacia el filtro de salida 260 y, en cambio, introducir roturas.

[0187] La resistencia hidráulica del dispositivo 200 a la fórmula nutricional 110 puede depender de la composición, densidad y/o viscosidad de la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, una mayor viscosidad y/o densidad de masa de la fórmula nutricional 110 puede dar lugar a una mayor resistencia hidráulica al flujo de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, la fórmula nutricional 110 con una viscosidad más alta puede tener más resistencia a una fuerza impulsora desde la bomba 120 a la fórmula nutricional 110 y/o puede tener más fricción dentro de los tubos 122, 124 y las partículas 300 a medida que la fórmula nutricional 110 fluye a través del sistema 100 y las partículas 300. Dicha resistencia puede afectar sustancialmente o no el caudal de la fórmula nutricional 110 a través del dispositivo 200.

[0188] En algunas realizaciones, el caudal seleccionado para la bomba 120 u otro dispositivo se puede ajustar por un profesional de la salud según la composición, densidad y/o viscosidad de la fórmula nutricional 110 antes de la alimentación. Por ejemplo, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede reducirse desde un ajuste típico para aumentar el tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en la cámara 222 para aumentar la exposición e interacción entre las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 con la lipasa 710 sobre las partículas 300. En otro ejemplo, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede aumentarse desde un ajuste típico para reducir la cantidad total de tiempo de alimentación a un paciente que necesita un gran volumen de fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede ajustarse introduciendo un caudal deseado en la bomba 120. Como se ha descrito anteriormente, se pueden diseñar y manipular varias variables diferentes del dispositivo 200. Por lo tanto, el dispositivo 200 puede diseñarse para no afectar esencialmente el caudal de la fórmula nutricional 110 establecido por la bomba 120. En algunas realizaciones, puede existir una resistencia inicial a la humectación a medida que las partículas 300 se humedecen cuando la fórmula nutricional 110 entra inicialmente en la cámara 222. En dichas situaciones, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede verse afectado inicialmente, pero a continuación el efecto puede disminuir con el tiempo.

[0189] En algunas realizaciones ejemplares, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede ser esencialmente estable y/o predecible durante el tiempo de alimentación de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, como se demuestra en el Ejemplo 6, el caudal de la fórmula nutricional 110 puede no variar más que una desviación o tolerancia permitida

(por ejemplo, aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20% o 30% de desviación de un caudal establecido) de la bomba 120 u otro impulsor del caudal, como una alimentación por gravedad. El Ejemplo 7, descrito a continuación, demuestra además un caudal esencialmente estable de la fórmula nutricional 110 que fluye a través de un dispositivo ilustrativo 200.

5

Ejemplo 7: Estabilidad del caudal de la fórmula nutricional 110 que fluye a través del dispositivo ilustrativo 200

[0190] El caudal de la fórmula nutricional 110 en un dispositivo ilustrativo 200 dirigido por una bomba peristáltica 120 se monitorizó durante 4 horas. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar a los descritos en el Ejemplo 1. La bomba 120 se configuró para suministrar una muestra de fórmula a un caudal de 120 mL/h o 2 mL/min. Como se muestra en la FIG. 27, el caudal de la fórmula nutricional 110 se mantuvo a un nivel esencialmente estable entre aproximadamente 120 mL/h y aproximadamente 125 mL/h durante un periodo de alimentación simulado de 4 horas. El caudal de un control donde la fórmula nutricional 110 se hizo fluir sin pasar a través del dispositivo 200 también se monitorizó como una comparación con el caudal de la fórmula nutricional 110 que fluyó a través del dispositivo 200. Como se muestra en la FIG. 27, el caudal de la fórmula nutricional 110 que fluía a través del dispositivo 200 se mantuvo entre el límite superior y el límite inferior de la tolerancia (por ejemplo, variación del 10%) de la bomba 120 durante el periodo de alimentación simulado de 4 horas. No se observó ninguna alarma de bomba ni obstrucción del dispositivo 200. Este periodo de alimentación simulado de la fórmula nutricional 110 muestra que el caudal de la fórmula nutricional 110 que fluye a través del dispositivo 200 se puede mantener constantemente dentro de la tolerancia de la bomba 120.

[0191] Varios componentes del dispositivo 200, incluidos los pertenecientes al cuerpo 210, la cámara 222, el espacio superior 223, las partículas 300, el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260, la lipasa 710 unida a las partículas 300, y los parámetros de estos componentes, tales como tamaños, formas, densidades y otras propiedades discutidas anteriormente, pueden variar y estar diseñados para aplicaciones particulares. Por ejemplo, el tamaño de la cámara 222, el tamaño de las entradas y/o salidas, y/o el número de partículas 300 pueden reducirse para los dispositivos destinados a su uso con bebés. Cualquiera de los componentes individuales puede modificarse o la proporción del dispositivo puede reducirse o ampliarse, según el uso. Por ejemplo, el dispositivo 200 puede venir en tamaños para bebés, jóvenes y/o adultos. En algunas realizaciones, los componentes del dispositivo 200 pueden ajustarse según la duración prevista del tiempo de alimentación, la cantidad de fórmula nutricional 110 que se pretende administrar, la cantidad de LC-PUFA que se administrará o el caudal previsto de administración de la fórmula nutricional 110. Por ejemplo, el tamaño de la cámara 222 y/o el número de partículas 300 del dispositivo 200 para un procedimiento de alimentación enteral durante la noche pueden ser diferentes a los de un procedimiento de alimentación enteral de dos horas. Un dispositivo de caudal más rápido o un dispositivo de nutrición total puede ser más grande que un dispositivo de caudal más lento o uno destinado a complementar la dieta de un paciente. En algunas realizaciones, el tamaño de la cámara 222 y/o la cantidad de partículas 300 del dispositivo 200 pueden depender del tipo de fórmula nutricional 110 que se va a hidrolizar y procesar.

[0192] La interacción de los diversos componentes del dispositivo 200, incluidos los relacionados con el cuerpo 210, la cámara 222, el espacio superior 223, las partículas 300, el filtro de entrada 250 y/o el filtro de salida 260, la lipasa 710 unida a las partículas 300 y los parámetros de estos componentes, tales como tamaños, formas, densidades y otras propiedades discutidas anteriormente, pueden contribuir a la exposición general y la interacción entre la lipasa 710 en la cámara 222 y las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 y, por lo tanto, pueden afectar la eficiencia de la hidrólisis y/o el rendimiento del dispositivo 200. El diseño de los componentes del dispositivo 200 y sus parámetros se pueden ajustar para aumentar la exposición y la interacción entre la lipasa 710 en la cámara 222 y las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede diseñarse de modo que la eficiencia o el rendimiento de la hidrólisis del dispositivo 200 no se vean afectados significativamente por el tipo o la composición de la fórmula nutricional 110. El dispositivo 200 puede configurarse para funcionar en un amplio espectro de tipos de fórmulas. En otras realizaciones, el diseño de varios componentes del dispositivo 200 se puede seleccionar según el uso de un tipo de fórmula particular. El Ejemplo 8, descrito a continuación, demuestra un rango ilustrativo de fórmulas enterales comerciales que se pueden hidrolizar por un dispositivo ilustrativo 200.

Ejemplo 8: Paisaje de fórmulas enterales probadas por un dispositivo ilustrativo 200

[0193] La FIG. 28 muestra una serie de fórmulas enterales disponibles comercialmente hidrolizadas usando un dispositivo ilustrativo 200. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar al utilizado en el Ejemplo 3. Como se describe en esta invención, las fórmulas nutricionales disponibles comercialmente difieren en su contenido de proteínas y grasas y pueden clasificarse como elementales, semielementales y poliméricas. Las fórmulas elementales, por ejemplo, pueden contener aminoácidos individuales, polímeros de glucosa y pueden tener un menor contenido de grasa que ofrece una menor cantidad de calorías derivadas de los triglicéridos de cadena larga. Las fórmulas semielementales, por ejemplo, pueden contener péptidos de longitud de cadena variable, azúcares simples, polímeros de glucosa o almidón y grasa. Las fórmulas poliméricas, por ejemplo, pueden contener proteínas intactas, carbohidratos complejos y diversos tipos de grasas. En este experimento, se probaron cinco fórmulas poliméricas comercialmente disponibles y ocho fórmulas semielementales comercialmente disponibles con el dispositivo 200. El volumen de cada fórmula utilizada fue de 500 mL. El contenido de cada fórmula probada se

representa en la FIG. 28, que muestra la relación de triglicéridos de cadena media a triglicéridos de cadena larga a lo largo del eje x y muestra el contenido de grasa a lo largo del eje y.

[0194] Se utilizó un sistema ejemplar 100, como se muestra en la FIG. 1, para hidrolizar grasas, como los triglicéridos de cadena larga, en estas fórmulas nutricionales durante las alimentaciones enterales simuladas. Cada fórmula nutricional se dirigió a través de un dispositivo ilustrativo 200 a un caudal de 120 mL/h durante aproximadamente 4 horas. Cada fórmula nutricional se recolectó al final de la alimentación enteral simulada, y la cantidad de ácido graso libre hidrolizado se ha analizado utilizando un ensayo colorimétrico cuantitativo (kit de cuantificación de ácidos grasos libres Abeam®). Cada fórmula nutricional se ha analizado en experimentos de alimentación enteral simuladas por duplicado.

[0195] La FIG. 29 muestra la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200 cuando se usa con las fórmulas nutricionales probadas en este experimento, agrupadas por tipo de fórmula. Las fórmulas poliméricas incluyen Nutren® 2.0, TwoCal HN®, Nutren® 1.0, Osmolite® 1 cal e Impact®. Las fórmulas semielementales incluyen Peptamen® 1.5, Peptamen AF®, Peptamen®, Peptamen Prebio®, Vital® 1.5, Vital 1.2 AF™, Vital® 1.0 e Impact Peptide® 1.5. Como se muestra en la FIG. 29, el dispositivo 200 hidrolizó más del 80% de la grasa en todas las fórmulas nutricionales menos una. Esta hidrólisis del 80% es notable dadas las diferencias en el contenido de la fórmula, el hecho de que la lipasa 710 se unió covalentemente a las partículas 300 en el dispositivo 200 y el hecho de que el tiempo de exposición fue relativamente corto en comparación con los usos industriales de la lipasa, particularmente a la luz de la actividad reducida de la lipasa unida covalentemente observada en publicaciones anteriores.

[0196] En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede no afectar significativamente a otros nutrientes no grasos en la fórmula nutricional 110, tales como, por ejemplo, proteínas, aminoácidos, carbohidratos y/o vitaminas. Por ejemplo, la lipasa 710 unida a las partículas 300 puede ser altamente específica para hidrolizar las grasas en la fórmula nutricional 110 y puede no interactuar esencialmente con o afectar a otros componentes nutrientes en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, la lipasa 710 unida a las partículas 300 puede tener un alto grado de pureza, de modo que hay un mínimo o no hay otras proteínas o enzimas, por ejemplo, proteasas, mezcladas con la lipasa 710, y por lo tanto no hay otras sustancias presentes en la lipasa que pudieran interactuar con o afectar a otros componentes nutrientes en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, la lipasa 710 puede purificarse durante una o más rondas de un proceso de purificación antes de la unión con las partículas 300, o una o más rondas de purificación después de la unión con las partículas 300, para reducir o eliminar esencialmente otras moléculas o productos químicos en la lipasa 710. En algunas realizaciones, la lipasa 710 se puede purificar hasta el 5%, 25%, 75% o esencialmente el 100% de pureza antes o después de la inmovilización. En algunas realizaciones, el material polimérico de las partículas 300 puede ser inerte y puede no interactuar con los componentes nutrientes en la fórmula nutricional 110. El Ejemplo 9, descrito a continuación, demuestra además un análisis comparativo de los nutrientes en las fórmulas nutricionales de muestra (i) que han pasado a través de un dispositivo ilustrativo 200 o (ii) que no han pasado a través del dispositivo 200. Los datos muestran que esta realización del dispositivo 200 no afectó esencialmente a otros nutrientes en la fórmula nutricional 110.

Ejemplo 9: Análisis comparativo de fórmulas nutricionales que pasaron a través del dispositivo ilustrativo 200 o no pasaron a través del dispositivo 200

[0197] Este estudio se diseñó para evaluar el contenido nutricional general de la fórmula nutricional después de (i) haber pasado a través de un circuito de alimentación enteral con un dispositivo ilustrativo 200 instalado en línea (prueba) y (ii) haber pasado a través de un circuito de alimentación enteral sin ningún dispositivo 200 instalado en línea (control). El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar a los descritos en el Ejemplo 3, excepto por que la salida 270 se unió permanentemente al cuerpo 210 (es decir, no se utilizó una junta tórica, lo que hace que el dispositivo 300 en el Ejemplo 9 sea de un solo uso). Se completó un análisis exhaustivo de nutrientes de dos fórmulas enterales, Prosure® y TwoCal HN®. Los nutrientes analizados se resumen a continuación en la Tabla 11. Prosure® representa una fórmula con un menor contenido de grasa que es más baja en calorías, mientras que TwoCalHN® representa una fórmula con un mayor contenido de grasa que es más alta en calorías.

[0198] Todas las muestras (control y prueba) para el análisis de nutrientes se hicieron fluir al caudal más lento recomendado (0,4 mL/min), ya que se planteó la hipótesis de que el impacto del dispositivo 200 en las muestras de fórmula puede ser mayor cuando la fórmula está en contacto directo con el dispositivo 200 durante la mayor duración de tiempo.

[0199] Se realizó un muestreo por triplicado para evaluar la variación entre los nutrientes de la prueba y las muestras de control y la variación dentro de cada muestra de prueba y control. Se realizó un análisis estadístico de los datos utilizando una prueba t no pareada. Los nutrientes de las muestras de prueba y control se muestran en la Tabla 11.

[0200] Los conjuntos de datos de prueba y control se evaluaron para cada nutriente según el porcentaje de desviación estándar relativa (%RSD). Para el %RSD observado en estos experimentos, los valores nutricionales determinados estaban dentro de la precisión esperada del ensayo. Los conjuntos de datos de prueba y control para la

mayoría de los nutrientes probados fueron generalmente comparables, y se tuvo en cuenta cualquier diferencia entre los conjuntos de datos de prueba y control o se esperaba de la variabilidad del rendimiento del ensayo. Cualquier diferencia observada no excedió la variabilidad que se esperaría para los ensayos de prueba convencionales aplicados a dichas matrices complejas, es decir, fórmulas nutricionales, utilizadas en esta prueba. No se observaron diferencias de nutrientes consistentemente entre las muestras de prueba y de control en las dos fórmulas probadas.

[0201] Para las pruebas de nutrientes para las que se puede detectar una diferencia (valor p mayor que 0,05) (indicado por un asterisco en la Tabla 11), (i) no hubo evidencia de degradación de nutrientes, ya que la cantidad medida de nutrientes en el valor de la muestra de prueba fue mayor que en la muestra de control, como, por ejemplo, para la vitamina B₆ y el calcio, o (ii) la diferencia en los niveles de nutrientes entre las muestras de prueba y las de control era pequeña cuando se comparaban sus cantidades entre sí y con la declaración de la etiqueta de la fórmula, como en el caso de las vitaminas A, E y C.

[0202] Por lo tanto, el análisis de nutrientes de las fórmulas que han pasado a través del dispositivo 200 en condiciones de uso simuladas en comparación con un control sin dispositivo no identificó diferencias significativas entre las muestras de prueba y de control para el efecto del sistema de alimentación sobre los nutrientes no grasos.

Tabla 11. Nutrientes analizados para el análisis comparativo de fórmulas nutricionales que pasaron a través del dispositivo ilustrativo 200 o no pasaron a través del dispositivo 200

Nutriente
Energía, kcal
Calorías procedentes de la grasa, cal
Proteína, g
Ácidos grasos totales, g
EPA, g
DHA, g
Ácidos grasos omega-3, g
Ácidos grasos omega-6, g
Hidratos de carbono, g
Fibra dietética, g
Fructooligosacárido, g
L-carnitina, mg
Vitamina A, UI*
Vitamina D, UI
Vitamina E, UI*
Vitamina C, mg*
Vitamina B ₆ , mg (piridoxina)*
Vitamina B ₁₂ , mcg
Ácido fólico, mcg
Ácido pantoténico, mg
Biotina, mcg
Sodio, mg
Potasio, mg
Cloruro, mg
Calcio, mg*
Fósforo, mg

(continuación)
Nutriente
Magnesio, mg
Riboflavina, mg (vitamina B ₂)
Ceniza, g
Humedad (agua, mL)

[0203] El dispositivo 200 puede diseñarse para su uso en el punto de atención. Por ejemplo, el dispositivo 200 puede diseñarse para su uso con dispositivos de alimentación enteral convencionales para administrar la fórmula nutricional 100 a un sujeto que necesita nutrientes de ácidos grasos en una clínica o un hospital. En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede usarse en entornos no clínicos, tales como en el hogar del sujeto, en un centro de atención a largo o corto plazo, o en un lugar que el sujeto visita regularmente. La grasa, incluidos los triglicéridos que tienen LC-PUFA, en la fórmula nutricional 110 es "digerida" o prehidrolizada por el dispositivo 200 justo antes de la alimentación y se administra en una forma lista para la absorción en individuos que carecen de lipasa pancreática o la capacidad fisiológica para digerir o absorber grasa. Dicha administración de la fórmula nutricional prehidrolizada 100 usando el dispositivo 200 antes de la ingestión puede proporcionar la administración directa de ácidos grasos hidrolizados y absorbibles al tracto gastrointestinal del sujeto, lo que da lugar a una mejor administración y eficiencia de absorción.

[0204] El uso del dispositivo 200 también puede prevenir el problema de la degradación oxidativa de los ácidos grasos libres en una fórmula nutricional prehidrolizada 110 y, por lo tanto, puede prevenir el desarrollo de un sabor, olor o textura rancios en la fórmula nutricional después de la hidrólisis. Específicamente, la hidrólisis de las grasas en aldehídos y cetonas de cadena corta es la que da lugar a un sabor y olor desagradables.

[0205] La utilización a escala industrial de lipasa inmovilizada para la hidrólisis de grasas requiere una interfaz agua-aceite para liberar ácidos grasos libres. A continuación, los ácidos grasos libres se reesterifican para formar triglicéridos, ya que los propios ácidos grasos libres son inestables durante un periodo de tiempo sustancial. La inmovilización a escala industrial tiende a consumir mucho tiempo, ser ineficiente y requiere una manipulación significativa por parte del operador. El uso del dispositivo 200 generalmente se realiza con mezclas complejas que contienen, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, grasa, agua, minerales y/o vitaminas, que pueden incluir alimentos líquidos que están especialmente formulados y procesados.

[0206] Al suministrar ácidos grasos libres absorbibles prehidrolizados en el punto de atención, el dispositivo 200 también puede reducir o eliminar la necesidad y/o los riesgos de tomar enzimas pancreáticas derivadas de cerdo o productos de enzimas microbianas durante la alimentación de la fórmula nutricional 110. Además, como se ha analizado anteriormente, la cantidad de tiempo de residencia de la fórmula nutricional 110 en el dispositivo 200 puede ajustarse y puede equilibrarse con la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200 ajustando el caudal para reducir o prevenir la degradación oxidativa del ácido graso libre prehidrolizado en la fórmula nutricional 110. Los intervalos de tiempo ilustrativos entre la exposición de la fórmula nutricional 110 a la lipasa y la ingestión de la fórmula prehidrolizada por un paciente se discuten en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/US2013/026063, presentada el 14 de febrero de 2013, y la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 14/378.856, presentada el 14 de agosto de 2014.

[0207] El sistema 100 y el dispositivo 200 permiten que las grasas en la fórmula nutricional 110 se prehidrolicen *ex vivo*, antes de la ingestión, y que el tiempo de hidrólisis de la grasa coincida con el de la alimentación enteral, lo que da lugar a un suministro fiable, eficiente y constante de grasas beneficiosas absorbibles al sujeto. El sistema 100 y el dispositivo 200 pueden proporcionar a los profesionales de la salud una opción ventajosa para alimentar a los pacientes que necesitan calorías adicionales y ácidos grasos esenciales, tales como DHA y EPA.

[0208] En algunas realizaciones, el dispositivo 200 puede ser desechable y estar destinado a un solo uso. En otras realizaciones, el dispositivo 200 puede reutilizarse para varias alimentaciones antes de su eliminación. En dichas realizaciones, el dispositivo 200 y/o los tubos, por ejemplo, el primer tubo 122 y el tubo entérico 124, pueden limpiarse antes de una nueva alimentación mediante lavado o purga de una solución a través del dispositivo 200 y/o los tubos. Por ejemplo, la bomba 120 puede funcionar en un modo automático para enjuagar o purgar una solución a través del dispositivo 200 y/o los tubos para vaciar adecuadamente la fórmula nutricional 110 que queda en el dispositivo 200 y/o los tubos de un ciclo de alimentación anterior. Este lavado o purga permite que el dispositivo 200 y/o los tubos se usen más de una vez antes de su eliminación.

[0209] En algunas realizaciones, las partículas 300 pueden ser desechables. Por ejemplo, después de varias alimentaciones de la fórmula nutricional 110, las partículas usadas 300 pueden desecharse y el dispositivo 200 puede esterilizarse y/o limpiarse, y para una próxima serie de alimentaciones de la fórmula nutricional 110, las partículas

nuevas no usadas 300 pueden empaquetarse en condiciones secas en la cámara 222 del dispositivo 200. En dichas realizaciones, el resto del dispositivo 200 puede ser esterilizable.

[0210] Los pacientes que sufren de EPI (producción insuficiente de enzimas pancreáticas exocrinas) y/o disfunción gastrointestinal o hepática tienen una capacidad reducida para hidrolizar y/o absorber triglicéridos de cadena larga. Como resultado, pueden tener mala digestión y mala absorción de lípidos, lo que puede dar lugar a una reducción de la ingesta calórica, una pérdida de peso significativa, deficiencias de LC-PUFA y/o síntomas de GI, y pueden verse privados de los beneficios asociados con la ingestión de LC-PUFA, como DHA, EPA, AA, etc. El sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para suministrar la fórmula nutricional 110 que tiene triglicéridos prehidrolizados de DHA, EPA y/o AA, a pacientes que tienen una producción pancreática comprometida. Por ejemplo, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para aumentar la ingesta de DHA, EPA y AA en el plasma de estos pacientes. En algunas realizaciones, dado que los sujetos sanos también pueden beneficiarse de una mayor absorción de LC-PUFA, por ejemplo, al reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para suministrar a un sujeto sano con la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para aumentar la ingesta de DHA, EPA y AA en el plasma de bebés, adultos mayores o personas con afecciones agudas o crónicas que pueden afectar la hidrólisis y/o absorción de grasas.

[0211] En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para aumentar la ingesta de ácidos grasos hidrolizados para pacientes que tienen una o más enfermedades, que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno bipolar (TB), depresión, trastorno depresivo mayor (TDM), depresión posparto, sepsis, estrés respiratorio agudo, cicatrización de heridas, cáncer, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, diabetes, esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 se pueden usar para suministrar a pacientes que no puedan obtener nutrición por vía oral, no puedan tragar de manera segura o que necesitan de otra manera suplementos nutricionales. En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para reducir la necesidad de nutrición parenteral. Se puede preferir el uso de nutrición enteral, cuando sea posible, ya que reduce el riesgo de generar infección, respuesta inmune indeseable y/o atrofia del tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 pueden usarse para suministrar a pacientes de parto prematuro, falta de desarrollo, desnutrición, trastornos neurológicos y neuromusculares, incapacidad para tragar, malformaciones anatómicas y posquirúrgicas de la boca y el esófago, cáncer, trastornos digestivos y/o metabólicos. En algunas realizaciones, el sistema 100 y el dispositivo 200 se pueden usar para mejorar y/o apoyar las terapias de otras enfermedades, como el cáncer, proporcionando nutrientes grasos a los pacientes.

[0212] Las ventajas y beneficios adicionales del sistema 100 y el dispositivo 200 también pueden incluir la administración de grasas prehidrolizadas con una alta eficiencia. Por ejemplo, aproximadamente el 70% a más de aproximadamente el 90% de las grasas en la fórmula nutricional 110 pueden ser hidrolizadas después de pasar a través del dispositivo 200, como se muestra en la FIG. 29. La eficiencia de la hidrólisis del sistema 100 y el dispositivo 200 puede mantenerse para fórmulas nutricionales muy complejas que tienen diversos nutrientes. Dicha alta eficiencia de la hidrólisis del dispositivo 200 puede reducir el volumen total de fórmula nutricional 110 que debe administrarse al paciente. Además, como se ha analizado anteriormente, la fórmula nutricional 110 puede administrarse a un caudal, por ejemplo, que oscila entre 0,4 mL/min y aproximadamente 8 mL/min o superior. Bajo dichos caudales, el dispositivo 200 puede permitir el suministro de un volumen típico, por ejemplo, que oscila entre aproximadamente 1 mL y aproximadamente 10 mL, entre aproximadamente 10 mL y aproximadamente 100 mL, entre aproximadamente 100 mL y aproximadamente 250 mL, entre aproximadamente 250 mL y aproximadamente 500 mL, entre aproximadamente 500 mL y aproximadamente 750 mL, entre aproximadamente 750 mL y aproximadamente 1 l, entre aproximadamente 1 l y aproximadamente 2 l, entre aproximadamente 1 l y aproximadamente 3 l, entre aproximadamente 2 l y aproximadamente 3 l, entre aproximadamente 1 mL y aproximadamente 100 mL, entre aproximadamente 1 mL y aproximadamente 500 mL, entre aproximadamente 1 mL y aproximadamente 1 l, entre aproximadamente 100 mL y aproximadamente 500 mL, entre aproximadamente 100 mL y aproximadamente 750 mL, entre aproximadamente 750 mL y aproximadamente 1 l, entre aproximadamente 1 l y aproximadamente 2 l, entre aproximadamente 2 l y aproximadamente 3 l, o entre aproximadamente 3 mL y aproximadamente 1 l de fórmula nutricional 110 que contiene grasa sustancialmente prehidrolizada en cuestión de segundos, minutos u horas. Dicha alta eficiencia de administración de la fórmula nutricional 110 es preferible para mejorar la calidad de vida de los pacientes, especialmente para los pacientes que necesitan grandes volúmenes de fórmula nutricional 110. Los Ejemplos 10-12, que se analizan más adelante, demuestran las altas eficiencias de hidrólisis y administración del sistema 100 y el dispositivo 200 para un amplio espectro de fórmulas enterales.

[0213] En algunas realizaciones, la administración de la fórmula nutricional prehidrolizada 110 mediante el uso del sistema 100 y el dispositivo 200 puede permitir la normalización de la ingesta calórica y el equilibrio y absorción de ácidos grasos de un paciente, tal como los LC-PUFA más difíciles de digerir y absorber, por ejemplo, DHA, EPA y AA. Esto puede proporcionar ventajosamente una opción más controlada para que los proveedores de atención médica mejoren su gestión y tratamiento de las personas con producción pancreática comprometida o mala absorción de lípidos. Los ejemplos 13-15 que demuestran el uso del sistema 100 y el dispositivo 200 para mejorar la ingesta y

el equilibrio de ácidos grasos libres se analizan más adelante.

Ejemplos adicionales del sistema 100 y el dispositivo 200

- 5 *Ejemplo 10: Hidrólisis in vitro de grasas de fórmula enteral utilizando el dispositivo ilustrativo 200, que muestra una eficiencia de hidrólisis esencialmente constante*

[0214] Se realizaron dos experimentos sobre la hidrólisis de triglicéridos en dos muestras de fórmula enteral Peptamen AF® utilizando un dispositivo ilustrativo 200. Los dispositivos ilustrativos 200 utilizados en este experimento
10 eran esencialmente similares a los descritos en el Ejemplo 1. Cada experimento simuló una alimentación enteral durante un periodo de tiempo. El primer experimento probó una primera muestra de 250 mL de Peptamen AF® durante un periodo de alimentación de 2 horas. El segundo experimento probó una segunda muestra de 500 mL de Peptamen AF® durante un periodo de alimentación de 4 horas. El caudal de la fórmula enteral en los dos experimentos se mantuvo en 2 mL/min. Las muestras de prueba se recolectaron en una pluralidad de puntos de tiempo durante el
15 periodo de alimentación de cada experimento, y la cantidad de ácido graso se ha analizado utilizando un espectrómetro de masas en tándem de cromatografía líquida de rendimiento ultraalto (UPLC MS) en cada punto de tiempo.

[0215] Como se muestra en la FIG. 30, para el primer experimento, la cantidad acumulada de ácido graso libre en la muestra aumentó casi linealmente durante el periodo de alimentación del experimento, como se muestra
20 mediante la línea aproximadamente diagonal, lo que indica una eficiencia de hidrólisis esencialmente constante. La cantidad de ácidos grasos libres suministrados al final del experimento fue de aproximadamente

7,3 g de la cantidad total de 7,7 g de ácidos grasos libres (mostrados como una línea horizontal en la FIG. 30) que posiblemente podrían haberse generado a partir de la cantidad de triglicéridos en la fórmula nutricional que fluyó a través del dispositivo 200. Esto demuestra una eficiencia de hidrólisis de aproximadamente el 95%, como se demuestra
25 gráficamente con la línea diagonal que casi intersecta la línea horizontal total al final del experimento. El resultado en la FIG. 30 muestra que el dispositivo 200 puede hidrolizar eficazmente los triglicéridos en 250 mL de fórmula enteral durante un periodo más corto de tiempo de alimentación de aproximadamente 2 horas o menos a una velocidad esencialmente constante.

[0216] Como se muestra en la FIG. 31, para el segundo experimento, la cantidad acumulada de ácido graso libre en la muestra también aumentó casi linealmente durante el periodo del experimento, mostrando nuevamente una eficiencia de hidrólisis esencialmente constante. La cantidad de ácidos grasos libres suministrados al final del experimento fue de aproximadamente 17,5 g de la cantidad total de 18,2 g de ácidos grasos libres (que se muestra
35 nuevamente como una línea horizontal en la FIG. 31) que posiblemente podría haberse generado a partir de la cantidad de triglicéridos en la fórmula nutricional que fluyó a través del dispositivo 200, lo que da una eficiencia de hidrólisis de aproximadamente el 96%. El resultado en la FIG. 31 muestra que el dispositivo 200 puede hidrolizar eficientemente los triglicéridos en 500 mL de fórmula enteral durante un periodo ligeramente más largo de tiempo de alimentación de aproximadamente 4 horas o menos a una eficiencia de hidrólisis esencialmente constante.

- 40 *Ejemplo 11: Comparación de la eficiencia de hidrólisis ex vivo del dispositivo ilustrativo 200 con cápsulas de enzimas pancreáticas derivadas de cerdo (cápsulas PERT)*

[0217] Se realizó y se comparó la hidrólisis de grasas en tres muestras de Peptamen AF® mediante un
45 dispositivo ilustrativo 200 y productos PERT. Los dispositivos ilustrativos 200 utilizados en este experimento eran esencialmente similares a los descritos en el Ejemplo 1. Los productos PERT son una combinación de varias enzimas lipasa, proteasa y amilasa. Para la primera muestra, se utilizó el dispositivo 200 para la hidrólisis de 237 mL de Peptamen AF® para una alimentación enteral simulada de aproximadamente 2 horas. Se utilizó un caudal de 2 mL/min durante toda la alimentación. No se observó ninguna alarma de la bomba 120 ni obstrucción durante la alimentación
50 del dispositivo 200.

[0218] Para la segunda y tercera muestras, se utilizaron dos tipos de cápsulas PERT disponibles comercialmente para la hidrólisis. La segunda muestra se hidrolizó utilizando 4 cápsulas de ZenPep® (80.000 unidades de lipasa; 272.000 unidades de proteasa; 436.000 unidades de amilasa; Aptalis), que es un producto con recubrimiento entérico. La tercera muestra se hidrolizó usando 3 comprimidos de Viokace® (62.640 unidades de lipasa; 234.900 unidades de proteasa; 234.900 unidades de amilasa; Aptalis). Las cápsulas PERT se añadieron directamente a las bolsas de fórmula enteral de la segunda y tercera muestra, con el fin de maximizar el tiempo de exposición de los productos PERT a la fórmula enteral, cada uno de los cuales contenía una lata de 250 mL de Peptamen AF®. En contraste con el dispositivo 200, donde la fórmula enteral pasó a través del dispositivo, los
60 productos PERT se mezclaron en las bolsas de fórmula para maximizar la exposición y la capacidad hidrolítica potencial de las enzimas PERT a la fórmula enteral.

[0219] Se recogieron muestras de cada fórmula hidrolizada usando el dispositivo 200 a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos durante el proceso de hidrólisis, y se evaluó la hidrólisis de grasas en cada muestra en cada punto temporal
65 usando un ensayo colorimétrico cuantitativo (kit de cuantificación de ácidos grasos libres Abeam®) para medir la

cantidad de ácidos grasos libres. La FIG. 32 muestra la cantidad de ácido graso libre detectada en cada muestra de fórmula en cada punto temporal. Como se muestra en la FIG. 32, la cantidad acumulada de ácido graso libre suministrada por el dispositivo ilustrativo 200 al final del experimento casi igualó la cantidad de ácidos grasos libres que posiblemente podrían haberse generado si todos los triglicéridos en la muestra de fórmula se hubieran hidrolizado.

- 5 Este resultado concuerda con los resultados representados en las Figs. 30 y 31 y muestra una hidrólisis casi completa de los triglicéridos disponibles en la fórmula nutricional. El ácido graso libre en la segunda muestra de fórmula generada usando cápsulas ZenPep® permaneció a menos de 1 gramo (menos del 10% de hidrólisis) en el transcurso del experimento. La cantidad de ácido graso libre en la tercera muestra de fórmula generada usando Viokace® fue indetectable usando el ensayo y, por lo tanto, no aparece en la FIG. 32.

10

[0220] La FIG. 33 muestra las eficiencias de hidrólisis calculadas en las tres muestras de fórmula analizadas con respecto a la FIG. 32. Como se muestra en la FIG. 33, en la primera muestra de fórmula, el dispositivo ilustrativo 200 hidrolizó más del 90% de la grasa a partir del punto de tiempo de 30 minutos. En la segunda muestra de fórmula, las cápsulas ZenPep® solo hidrolizaron aproximadamente el 10% de la grasa al final del experimento, alcanzando

15

solo un máximo del 29% en el punto de tiempo de 30 minutos. En la tercera muestra de fórmula, la hidrólisis de la grasa por las cápsulas de Viokace® fue indetectable. Los resultados demuestran que el dispositivo 200 tiene una eficiencia superior en la hidrólisis de grasa en fórmulas enterales en comparación con las cápsulas de PERT.

20

Ejemplo 12: Hidrolización de grasa en fórmulas nutricionales de diferentes volúmenes utilizando el dispositivo ilustrativo 200

[0221] Se realizaron una serie de experimentos sobre la hidrólisis de triglicéridos en la fórmula enteral Peptamen AF® utilizando un dispositivo ilustrativo 200. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar al utilizado en el Ejemplo 3. La fórmula de Peptamen AF® contiene una cantidad igual de triglicéridos con MCT y triglicéridos con LCT. Una solución de 500 mL de Peptamen AF® contiene un total de 27,4 g

25

de grasa, incluidos 1,2 g de EPA y DHA de los triglicéridos. Un experimento simuló una pasada de alimentación enteral de 500 mL de Peptamen AF® durante 1 hora a un caudal de 8 mL/min, un experimento simuló una pasada de alimentación enteral de 500 mL de Peptamen AF® durante 2 horas a un caudal de 4 mL/min, un experimento simuló una pasada de alimentación enteral de 500 mL de Peptamen AF® durante 4 horas a un caudal de 2 mL/min, un experimento simuló una pasada de alimentación enteral de 250 mL de Peptamen AF® durante 10 horas a un caudal de 0,4 mL/min, y un experimento simuló una alimentación enteral de 1 l de Peptamen AF® durante 8 horas a un caudal de 2 mL/min. El caudal de las muestras de fórmula se mantuvo a lo largo de las alimentaciones simuladas sin que se detectaran alarmas.

30

[0222] Como se muestra en la FIG. 34, el dispositivo 200 hidrolizó de manera eficiente más del 90% de grasa en 500 mL de Peptamen AF® en el transcurso de 2 y 4 horas, más del 90% de grasa en 250 mL de Peptamen AF® en el transcurso de 10 horas y aproximadamente el 90% de grasa en 1 l de Peptamen AF® en el transcurso de 8 horas. La hidrólisis de grasa en 500 mL de Peptamen AF® administrada en el transcurso de 1 hora también mostró una alta eficiencia. Los resultados muestran que el dispositivo 200 puede hidrolizar y suministrar un porcentaje

40

sustancial de grasas en la fórmula nutricional 110 incluso durante una alimentación más corta de 1 a 2 horas bajo un caudal más rápido, lo que podría reducir potencialmente la necesidad de alimentaciones enterales más largas durante la noche.

Ejemplo 13: Prueba de la eficacia de la lipasa 710 unida a las partículas 300 para la digestión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) en cerdos jóvenes con insuficiencia pancreática total

45

[0223] Este experimento evaluó si la absorción de grasas totales y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) de la fórmula infantil se mejoró cuando la fórmula se prehidrolizó con lipasa de *Rhizopusoryzae* inmovilizada en perlas acrílicas (una lipasa ilustrativa 710 unida covalentemente a partículas ilustrativas 300, esencialmente similares a las partículas 300 descritas en el Ejemplo 1), denominada en esta invención iRO, justo antes del consumo. Este experimento se realizó en un modelo porcino de insuficiencia pancreática (cerdos jóvenes con insuficiencia pancreática total). Se eligió el modelo porcino ya que a nivel funcional y de desarrollo, los seres humanos y los cerdos comparten muchas similitudes con respecto al tracto gastrointestinal, las estructuras genitourinarias y el desarrollo del cerebro y el páncreas. La ligadura quirúrgica de los conductos pancreáticos en cerdos jóvenes causa una excreción deficiente de la enzima pancreática, incluida la lipasa estimulada por sales biliares, y por lo tanto imita las condiciones en bebés humanos prematuros y/o nacidos a término o individuos con mal funcionamiento crónico del páncreas exocrino, como pacientes con FQ, pacientes después de una cirugía oncológica o sujetos ancianos. Como se usa en esta invención, los cerdos con EPI se usan para referirse a este modelo porcino.

55

[0224] La ligadura del conducto pancreático se realizó en 20 cerdos para crear ineficiencia pancreática exocrina (EPI) para este experimento. La EPI generalmente se desarrolla completamente de tres a cuatro semanas después de la cirugía. El desarrollo de insuficiencia pancreática completa se confirmó mediante la detención del crecimiento y el desarrollo de esteatorrea. Sin embargo, de 20 cerdos operados, solo 17 cerdos con EPI desarrollaron insuficiencia pancreática completa y se utilizaron en este experimento. Los 17 cerdos con EPI (machos) y 6 cerdos sanos (machos) se mantuvieron en un ciclo día-noche de 12 horas, con luz de 6 AM a 6 PM y oscuridad de 6 PM a 6 AM.

60

65

[0225] La fórmula nutricional que tiene grasa prehidrolizada con iRO se dividió en 4 alimentaciones diarias, y su eficacia se probó en cerdos jóvenes en crecimiento con EPI que serían comparables desde el punto de vista del desarrollo a los bebés humanos de 3 a 6 meses de edad.

[0226] Como se muestra en la FIG. 35, el estudio de tratamiento de 6 semanas continuó con un periodo de adaptación inicial de dos semanas. Antes de la cirugía de ligadura del conducto pancreático, después de la cirugía y antes del periodo de adaptación inicial de este experimento, todos los cerdos fueron alimentados con una dieta convencional para cerdos que contenía 17,5% de proteína cruda, 3,9% de fibra cruda, 3,5% de grasa cruda, 5,2% de ceniza, junto con 5000 IE/kg de vitamina A, 500 IE/kg de vitamina D, 85 mg/kg de vitamina E. La alimentación se realizó dos veces al día (2,0% de masa corporal por comida) de 9 a.m. a 10 a.m. y de 5 p.m. a 6 p.m.

[0227] Durante el periodo de adaptación, todos los cerdos fueron alimentados con la fórmula NAN Pro 1 Gold (Nestlé) (fórmula NAN) enriquecida con triglicéridos poliinsaturados de cadena larga (TG-LC-PUFA): 1% de ácido docosahexaenoico (DHA) y 2% de ácido araquidónico (AA) procedentes de aceite de pescado. A partir de entonces, en este experimento, la fórmula se enriqueció con TG-DHA al 1% y TG-AA al 2% procedente de aceite de pescado, lo que resultó en un contenido de grasa final de aproximadamente el 31%.

[0228] Un periodo de tratamiento de 6 semanas siguió al periodo de adaptación inicial. Durante el periodo de tratamiento de 6 semanas, los cerdos con EPI se asignaron al azar en 2 grupos. En el grupo de control, los cerdos con EPI se alimentaron solo con fórmula enriquecida, denominada bebida no hidrolizada (ND, n = 6). En el grupo de tratamiento, los cerdos con EPI fueron alimentados con fórmula prehidrolizada con iRO, denominada bebida prehidrolizada (PND, n = 7). En un segundo grupo de control, se inscribieron cerdos sanos con función intacta del páncreas exocrino y se alimentaron solo con fórmula enriquecida con LC-PUFA (ND, n = 6).

[0229] Para generar la PND, se colocó una bolsa de malla llena de iRO en la fórmula infantil enriquecida (ND) y se mezcló con un agitador automático durante hasta 15 minutos a un intervalo de temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 37 °C para permitir una hidrólisis de grasa esencialmente completa. Para una sola comida para un cerdo con EPI (100 g de polvo de fórmula diluido en 300 mL de agua), se utilizó una bolsa de malla con 1 g de iRO. Cuando se terminó la hidrólisis, las bolsas de malla se retiraron de la cubeta y se desecharon. La especificación de tamaño de iRO aseguró que las perlas no pudieran migrar fuera de la bolsa de malla, y la bolsa de malla evitó cualquier fuga de iRO a la fórmula. Cuando se completó la prehidrólisis, se retiró la bolsa de malla y la PND estaba lista para el consumo.

[0230] La acción de la iRO estaba destinada a imitar la lipasa pancreática y a generar ácidos grasos libres y monoglicéridos, similares a los que se encontrarían después de la acción de la lipasa pancreática secretada endógenamente en el intestino delgado. La estrategia de punto de atención donde se generó y suministró PND justo antes de la ingestión también abordó la oxidación por radicales libres de los ácidos grasos libres de ND y evitó el desarrollo de un sabor u olor rancio. Por lo tanto, el beneficio de la estrategia del punto de atención fue que las grasas, incluidos los triglicéridos que tienen LC-PUFA, se "digerieron" o se prehidrolizaron justo antes de beber y, por lo tanto, se pusieron a disposición para su absorción por el tracto gastrointestinal que, de lo contrario, carecería de la capacidad fisiológica para digerir la grasa.

[0231] El efecto de la prehidrólisis de la grasa dietética se monitorizó evaluando la reducción de ácidos grasos totales y poliinsaturados (PUFA) en las grasas fecales, junto con aumentos en la absorción de AA y DHA expresados como cambios del grupo de control en el plasma, tejido visceral (hígado, grasa), corazón y tejidos neuronales (hipocampo) en los cerdos. La presencia de grasas en la materia fecal se interpretó como una indicación de que las grasas no habían sido absorbidas por los cerdos.

[0232] Los resultados de este estudio demostraron ausencia de mortalidad, de signos clínicos adversos ni hallazgos patológicos macroscópicos o microscópicos a lo largo del intestino o en el hígado después de la administración de seis semanas de la fórmula prehidrolizada, incluida la administración de monoglicéridos y ácidos grasos libres en lugar de triglicéridos.

13.1 Diseño y procedimientos de las pruebas:

13.1.1 Periodo de pretratamiento (7-10 días)

[0233] Aproximadamente 7 días antes del periodo de adaptación, 23 cerdos pasaron de la alimentación regular a alimentación con la fórmula. A lo largo de este experimento, se eliminaron 4 cerdos con EPI: uno debido a una enfermedad, uno debido a una sonda nasogástrica inadecuada y dos debido al desarrollo del doble conducto pancreático. No se registró pérdida en el grupo sano de cerdos. Por lo tanto, el número total de cerdos incluidos en el análisis final del estudio fue de 13 cerdos con EPI y 6 cerdos sanos.

13.1.2 Periodo de adaptación (14 días)

[0234] Durante este periodo, todos los cerdos con EPI y los cerdos sanos recibieron ND líquido caliente enriquecido con el 1% de triglicéridos que tenían DHA (TG-DHA) y el 2% de triglicéridos que tenían AA (TG-AA) 4 veces al día. El consumo diario total de fórmula se midió todos los días y durante todo el experimento. El día 1 (1er día del experimento) del periodo de adaptación, se registraron los pesos corporales antes de la comida de la mañana. Se recogieron muestras de heces y sangre en los últimos dos días de este periodo.

13.1.3 periodo de tratamiento (6 semanas)

[0235] Durante este periodo, los cerdos con EPI se asignaron al azar en dos grupos, según el peso corporal y la disposición a consumir fórmula:

- 1) Grupo EPI de control (EPI): seis cerdos con EPI fueron alimentados con fórmula enriquecida no hidrolizada.
- 2) Grupo iRO (EPI+iRO): siete cerdos con EPI fueron alimentados con fórmula prehidrolizada con iRO.

[0236] 3) Grupo de control sano (sano): seis cerdos sanos de la misma edad y raza fueron alimentados solo con fórmula enriquecida.

[0237] El día 1 de cada semana del periodo de tratamiento de 6 semanas, se pesaron los cerdos antes de la comida de la mañana. Se realizaron tres recolecciones de heces de 24 horas durante los últimos tres días de la semana 1, la semana 4 y la semana 6 del periodo de tratamiento. En los días 7, 28 y 42 del periodo de tratamiento, se recogieron muestras de sangre preprandial después de un ayuno nocturno.

[0238] Se registraron los pesos de las muestras de heces de 24 horas recolectadas y se midió una pequeña fracción de cada muestra para determinar la grasa total y los LC-PUFA.

[0239] Para la medición de los LC-PUFA, se analizaron muestras de heces, plasma y tejido utilizando un procedimiento de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS).

[0240] Se recogieron muestras de sangre de cinco mL en los días respectivos antes de la alimentación. Las muestras se analizaron para determinar el contenido de LC-PUFA, triglicéridos (TG), colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y ácidos grasos no esterificados (NEFA).

[0241] Al final del experimento, se examinó el área pancreática y el páncreas involucionado de cada cerdo para detectar cambios patológicos, junto con el tracto gastrointestinal y el hígado, el riñón y el corazón.

[0242] Se realizó un análisis estadístico de los datos generados a partir de este estudio utilizando el análisis de varianza ANOVA del programa SAS y ANOVA unidireccional ordinario y la prueba t emparejada de ANOVA utilizando el programa Prism Graph. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Todos los datos se expresan como media \pm desviación típica (\pm DT).

13.2 Resultados

13.2.1 Efecto del consumo de PND en el peso, la apariencia y el contenido total de grasa de las heces

[0243] La destrucción de la función pancreática exocrina en cerdos con EPI produjo una mala digestión y mala absorción que causó esteatorrea pronunciada y heces voluminosas con un mayor número de heces. La FIG. 36A presenta una muestra de heces ilustrativa de cerdos con EPI alimentados con ND, y la FIG. 36B presenta una muestra de heces ilustrativa de cerdos con EPI alimentados con PND. Como se muestra en la FIG. 36A y la FIG. 36B, en cerdos con EPI alimentados con PND, la absorción de grasa mejoró según los cambios visibles en la apariencia de las heces (desaparición de las heces grasas) y también una disminución en el peso.

[0244] Como se muestra en la FIG. 37, cuando se midió la grasa total en muestras de materia seca de heces, la diferencia entre los cerdos con EPI que consumían PND frente a ND fue más pronunciada (EPI: $66,7 \pm 24,6\%$ frente a EPI+iRO: $37,9 \pm 18,6$ g/24 h; $n = 6-7$; $p < 0,02$; media de tres recolecciones de 24 horas durante los últimos 3 días del estudio). Hubo un 43% menos de grasa en las muestras de heces del grupo EPI+iRO en comparación con el grupo EPI, lo que sugiere una mejor absorción de grasa que resultó en aproximadamente 243 calorías adicionales consumidas por día. En cerdos de control sanos, el contenido de grasa fue del $13,83 \pm 2,4\%$.

[0245] Como se muestra en la FIG. 38A y la FIG. 38B, la ingesta de fórmula y el peso corporal fueron esencialmente los mismos en el grupo EPI y el grupo EPI+iRO. Como era de esperar, los cerdos con EPI no crecieron, ya que la fórmula solo tenía grasa prehidrolizada y no las proteínas que son necesarias para el crecimiento y el aumento de la masa corporal. Los cerdos sanos con función intacta del páncreas exocrino crecían 2-4 kg/semana.

[0246] Para la estimación del contenido de grasa LC-PUFA, se recogieron las heces los días 5, 6 y 7 en la 6.ª semana de tratamiento, y se midió el contenido de LC-PUFA individual. En la Tabla 12 se presenta un resumen de los

resultados.

Tabla 12. Resumen de los niveles de LC-PUFA fecales en cerdos del grupo EPI alimentados con ND o PND y cerdos sanos alimentados con ND.

<i>n</i>	EPI alimentados con ND	EPI + iRO alimentados con PND	% de cambio de EPI vs. EPI + iRO	Sano alimentados con ND
	g/100 g de FA			g/100 g de FA
LA	0,467 ± 1,01	0,126 ± 0,07*	↓ 73	0,047 ± 0,02**
ALA	0,028 ± 0,06	0,046 ± 0,08	-	0,033 ± 0,02
AA	0,674 ± 0,56	0,295 ± 0,41*	↓ 66	0,114 ± 0,08**
EPA	0,012 ± 0,01	0,008 ± 0,01	↓ 44	0,006 ± 0,01
DHA	0,734 ± 0,19	0,364 ± 0,31*	↓ 50	0,194 ± 0,07**
Σ ^ω 3 (n=3)	2,585 ± 0,20	1,605 ± 0,34*	↓ 38	0,853 ± 0,16**
Σ ^ω 6 (n=6)	4,321 ± 1,20	2,024 ± 0,58*	↓ 53	0,961 ± 0,23**

5

[0246] Los datos que se muestran en la Tabla 12 son la media ± DT de los niveles de LC-PUFA en muestras de heces recolectadas en los últimos 3 días de la última semana 6 del tratamiento (n = 6-7/grupo) (*p <0,05 EPI vs. EPI+iRO; **p <0,05 EPI vs. Sano). Como se muestra en la Tabla 12, se demostró una reducción significativa del 38% y el 53% en LC-PUFA omega-3 y omega-6 fecales en el grupo EPI+iRO alimentado con fórmula prehidrolizada en comparación con el grupo EPI alimentado con fórmula no hidrolizada. De manera similar, se registraron reducciones del 66% y el 50% en los niveles fecales de AA y DHA, respectivamente, en el grupo EPI+iRO en comparación con el grupo EPI. Estos datos indican que la incapacidad de los cerdos con EPI para absorber la grasa se revirtió al menos parcialmente mediante la alimentación con fórmula prehidrolizada con iRO.

15 13.2.2 Efecto de la prehidrólisis sobre el perfil lipídico sanguíneo

[0247] Un hallazgo importante de este estudio fue que el perfil de lípidos en sangre en el grupo de tratamiento alimentado con PND durante 6 semanas se normalizó esencialmente con respecto al de los cerdos sanos, como se muestra en la Tabla 13. Este resultado sugiere no solo una mayor absorción de grasa, sino también un metabolismo adecuado de la grasa que dio como resultado niveles sanguíneos esencialmente normales de TG, colesterol, HDL y LDL. Todos los cerdos con EPI tenían una glucosa en sangre normal que era esencialmente la misma que en los cerdos sanos, lo que confirma que la función pancreática endocrina se conservó y no se vio afectada por la cirugía.

25 Tabla 13. Niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol, HDL y LDL después de 6 semanas de alimentación de cerdos con EPI con ND/PND y cerdos sanos con ND

Grupos	TG mmol/l	Colesterol mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l	HDL/LDL
Sanos	0,51 ± 0,25	4,13 ± 0,68	2,04 ± 0,31	1,27 ± 0,33	1,66 ± 0,33
EPI (alimentados con ND)	0,22 ± 0,07	2,69 ± 0,56	1,46 ± 0,41	0,69 ± 0,35	2,63 ± 1,34
EPI+iRO (alimentados con PND)	0,45 ± 0,17*	4,13 ± 1,35*	1,92 ± 0,42*	1,12 ± 0,51*	1,82 ± 0,70

[0248] Los datos que se muestran en la Tabla 13 son la media ± DT, en cohortes: cerdos sanos n = 6, EPI n = 6, EPI+iRO n = 7, para TG, colesterol, HDL y LDL recogidos de muestras preprandiales después de 6 semanas de alimentación con ND o PND. Los cerdos sanos se alimentaron con ND. El valor p es *p <0,05 para la diferencia entre los grupos EPI y EPI+iRO, prueba t no pareada. HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = triglicéridos.

13.2.3 Cambios plasmáticos y tisulares en los niveles de LC-PUFA

35 13.2.3.1 Cambios en los niveles de LC-PUFA plasmáticos y de RCB

[0249] La alimentación con fórmula que contiene grasa prehidrolizada dio como resultado cambios positivos en los niveles plasmáticos de PUFA, como se muestra en la FIG. 39 y la Tabla 14.

40 Tabla 14. Concentración plasmática de LC-PUFA tras el consumo de fórmula prehidrolizada durante 6 semanas.

Grupos	Suma de FA g de FA/100 g	LA g de FA/100 g	ALA g de FA/100 g	AA g de FA/100 g	EPA g FA/100 g	DHA g FA/100 g
(continuación)						
Sanos (Control)	0,27 ± 0,04*	59 ± 9,8*	1,9 ± 0,5*	35,0 ± 4,0*	0,7 ± 0,1	10,5 ± 1,2*
EPI	0,16 ± 0,03	35,9 ± 7,7	1,0 ± 0,3	17,0 ± 4,0	0,7 ± 0,4	3,2 ± 0,7
EPI+iRO	0,23 ± 0,07*	47,6 ± 14,8*	1,4 ± 0,5*	27,4 ± 12,5*	0,7 ± 0,5	4,7 ± 2,2

[0250] Los datos que se muestran en la Tabla 14 son una suma de la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados (media ± DT) en cerdos sanos (n = 6, EPI n = 6 y EPI+iRO n = 6) para la suma de todos los FA, medidos en muestras de sangre preprandial recolectadas después de 6 semanas de alimentación de cerdos con EPI con ND o PND. Los cerdos sanos se alimentaron con ND. El valor p es *p < 0,05 para la diferencia entre grupos, prueba t pareada de ANOVA (p = 0,091).

[0251] Como se muestra en la FIG. 39 y la Tabla 14, la concentración de ácido graso libre total en circulación fue significativamente mayor en cerdos con EPI alimentados durante 6 semanas con fórmula prehidrolizada con iRO que en cerdos con EPI alimentados solo con fórmula. De manera similar, los PUFA individuales medidos, como LA, ALA y AA, fueron significativamente más altos en los cerdos con EPI alimentados con fórmula prehidrolizada con iRO que en los cerdos con EPI alimentados solo con ND. También se registró un aumento en la tendencia de la concentración de ácidos grasos libres DHA.

[0252] La FIG. 40A y la FIG. 40B muestran la suma de la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados (media ± DT) en el grupo de control sano (n = 6), el grupo EPI (n = 6) y el grupo EPI+iRO (n = 6) medida en muestras de sangre preprandial y muestras posprandiales de 1 hora recolectadas después de 6 semanas de alimentación de cerdos con EPI con ND o PND. Los cerdos sanos se alimentaron con ND. Hubo un valor p estadísticamente significativo de *p < 0,05 para la diferencia entre los grupos utilizando ANOVA unidireccional ordinario (p = 0,0007 y p = 0,0091, para la diferencia entre los grupos para muestras preprandiales y muestras 1 h posprandiales, respectivamente).

[0253] Como se muestra en la FIG. 40A, la FIG. 40B y la Tabla 15, los niveles posprandiales de LC-PUFA de las muestras recolectadas 1 hora después de una comida muestran una mayor concentración de ácidos grasos libres en el plasma recolectado de cerdos con EPI alimentados con PND en comparación con cerdos con EPI alimentados con ND. Por ejemplo, el nivel posprandial de LA en cerdos con EPI alimentados con PND aumentó en aproximadamente un 10%, mientras que el nivel posprandial de LA en cerdos con EPI alimentados con ND solo aumentó en aproximadamente un 3%; el nivel posprandial de ALA en cerdos con EPI alimentados con PND aumentó en aproximadamente un 35%, mientras que el nivel posprandial de LA en cerdos con EPI alimentados con ND solo aumentó en aproximadamente un 10%; y el nivel posprandial de EPA en cerdos con EPI alimentados con PND aumentó aproximadamente 3 veces, mientras que el nivel posprandial de EPA en cerdos con EPI alimentados con ND solo aumentó aproximadamente 1 vez. Este resultado sugiere nuevamente una mejor absorción y efectividad de la estrategia del punto de atención. Este resultado fue alentador, ya que las concentraciones plasmáticas de LC-PUFA específicos, como LA, ALA y EPA, se elevaron 1 h después de la alimentación con PND, que suele ser el momento en que los niveles plasmáticos de LC-PUFA comienzan a elevarse en los cerdos sanos. Presumiblemente debido al complejo proceso de hidrólisis y absorción, los niveles medios de LC-PUFA alcanzaban la concentración máxima en el plasma aproximadamente de 4 a 6 horas después de una comida.

Tabla 15. Comparación de la concentración de PUFA de ácidos grasos libres en plasma total e individual antes y 1 hora después de una comida

Grupos		Suma de FA g de FA/100 g de muestra	LA µg de FA/100 g de muestra	ALA µg de FA/100 g de muestra	AA µg de FA/100 g de muestra	EPA µg de FA/100 g de muestra	DHA µg de FA/100 g de muestra
Sanos (Control)	En ayunas	0,27 ± 0,04	59,0±9,8*	1,9±0,5*	35,0±4,0*	0,7 ± 0,1	10,5±1,2*
	1h	0,33±0,07*	71,6 ± 17,1	3,2±1,5*	37,0±4,5*	1,7 ± 1	10,2±1,2*
EPI	En ayunas	0,16 ± 0,03	35,9 ± 7,7	1,0 ± 0,3	17,0 ± 4,0	0,7 ± 0,4	3,2 ± 0,7
	1h	0,17 ± 0,02	37,1 ± 6,2	1,1 ± 0,3	18,0 ± 3,04	1,4 ± 0,7	3,0 ± 0,6

EPI+iRO	En ayunas	0,23 ± 0,07	47,6 ± 14,8	1,4±0,5*	27,4 ± 12,5	0,7 ± 0,5	4,7 ± 2,2
	1h	0,26±0,07*	52,4 ± 14,8	1,9±0,6*	26,3 ± 14	2,5±1,3*	4,4 ± 2,2

[0254] Los datos que se muestran en la Tabla 15 son una suma de la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados (media ± DT) en cerdos sanos (n = 6, EPI n = 6 y EPI+iRO n = 6) para la suma de todos los FA, pero también LA, ALA, AA, EPA y DHA medidos en muestras de sangre preprandial y muestras posprandiales de 1h recolectadas después de 6 semanas de alimentación de cerdos con EPI con ND o PND. Los cerdos sanos se alimentaron con ND. El valor p es *p <0,05 para la diferencia entre grupos, prueba t pareada de ANOVA.

[0255] También se demostró el beneficio del consumo de PND según el aumento general de la cantidad total de ácidos grasos libres en el plasma de cerdos con EPI + iRO, ya sea en ayunas o no, en comparación con los cerdos con EPI.

13.2.3.2 Acumulación tisular de LC-PUFA

[0256] La absorción mejorada de LC-PUFA tras la alimentación con fórmula prehidrolizada durante 6 semanas dio como resultado un aumento de los niveles de AA y DHA en el tejido visceral, medido en la grasa, el hígado y el corazón, y el tejido neuronal, medido en el hipocampo. En la Tabla 16 se presenta un resumen de los resultados.

Tabla 16. LC-PUFA seleccionados de grasa, corazón, hígado, e hipocampo de EPI y cerdos sanos alimentados con ND o PND durante 6 semanas

Tejidos	Grupos			Valores de p		
	Sanos	EPI	EPI+iRO			
	FA (%) g de FA/100 g de FA			Sanos vs. EPI+iRO	Sano vs. EPI	EPI+iRO vs. EPI
Grasa						
AA	1,09 ± 0,05	0,46 ± 0,08	0,60 ± 0,18	<0,001	<0,001	0,0121
DHA	0,82 ± 0,04	0,30 ± 0,05	0,46 ± 0,11	<0,001	<0,001	<0,001
$\Sigma \Omega-3$	2,38 ± 0,10	1,70 ± 0,28	1,90 ± 0,23	<0,001	<0,001	0,0353
$\Sigma \Omega-6$	14,34 ± 0,52	10,66 ± 1,70	12,04 ± 2,05	<0,001	<0,001	0,0363
Corazón						
AA	19,97 ± 3,25	15,62 ± 4,91	19,74 ± 3,08	0,43129	0,0103	0,0114
DHA	5,35 ± 1,06	2,44 ± 0,69	3,33 ± 1,33	<0,001	<0,001	0,0205
$\Sigma \Omega-3$	7,18 ± 1,17	4,79 ± 1,12	5,24 ± 1,21	<0,001	<0,001	0,1661
$\Sigma \Omega-6$	35,52 ± 6,95	36,93 ± 6,96	38,73 ± 6,15	0,11415	0,3119	0,2473
Hígado						
AA	13,51 ± 1,11	4,33 ± 1,37	6,73 ± 4,90	<0,001	<0,001	0,0504
DHA	5,79 ± 0,31	1,25 ± 0,33	2,05 ± 1,26	<0,001	<0,001	0,0192
$\Sigma \Omega-3$	7,19 ± 0,46	2,65 ± 0,73	3,88 ± 1,20	<0,001	<0,001	0,0020
$\Sigma \Omega-6$	26,59 ± 1,39	18,38 ± 2,38	22,29 ± 3,69	<0,001	<0,001	0,0018
Hipocampo						
AA	9,06 ± 1,05	7,94 ± 1,02	8,68 ± 0,81	0,1097	0,0013	0,0090
DHA	8,33 ± 1,31	6,88 ± 1,27	7,65 ± 0,84	0,0353	0,0009	0,0175
$\Sigma \Omega-3$	9,44 ± 1,27	8,57 ± 1,36	8,82 ± 0,83	0,0430	0,0283	0,2559
$\Sigma \Omega-6$	17,59 ± 1,47	16,78 ± 1,74	17,35 ± 2,09	0,3406	0,0706	0,1784

5

[0257] Los datos que se muestran en la Tabla 16 representan los niveles medios \pm DT de LC-PUFA de cerdos sanos (n = 6, EPI n = 6 y EPI+iRO n = 7) recolectados de tejido hepático, graso, cardíaco e hipocampo al final del estudio. Los cerdos con EPI fueron alimentados con ND o PND. Los cerdos sanos se alimentaron con ND. El valor p es *p < 0,05 para la diferencia entre grupos, prueba t pareada de ANOVA.

10

[0258] La absorción mejorada de LC-PUFA se demostró mediante la reducción de las grasas fecales, y el aumento de la concentración de LC-PUFA totales se reflejó en la acumulación de AA y DHA en el hígado, el corazón y el tejido graso. También se examinó el tejido pulmonar, y no se observó ninguna diferencia en los niveles de AA entre los grupos (Sanos: 10,12 \pm 0,9, EPI: 10,07 \pm 1,4, y EPI+iRO: 10,17 \pm 1,33 g/100 g de FA; p = NS); sin embargo, se observó un ligero aumento en los niveles de DHA en cerdos sanos en comparación con los cerdos con EPI (Sanos: 2,52 \pm 0,2, EPI: 1,68 \pm 0,2 y EPI+iRO: 1,72 \pm 0,4 g/100 g de FA; p < 0,05). Para el tejido neuronal, se examinó el hipocampo y la corteza visual. Como se muestra en la Tabla 16 y la FIG. 41, se demostraron cambios positivos estadísticamente significativos para los niveles de DHA y AA en el hipocampo.

15

20 **[0259]**

Además, se ha analizado la corteza visual, y no se encontró ninguna diferencia entre los cerdos con EPI alimentados con ND o PND o cerdos sanos (AA: Sanos: 8,64 \pm 0,2, EPI: 8,74 \pm 0,4, y EPI+iRO: 8,45 \pm 0,24 g/100 g de FA, p = NS; DHA: Sanos: 13,19 \pm 0,4, EPI: 12,76 \pm 10,52 y EPI+iRO: 12,32 \pm 0,8 g/100 g de FA; p = NS para la diferencia entre los grupos EPI y EPI+iRO). Este resultado está, en este sentido, en consonancia con el trabajo de C. Tyburczy y col. 85:335-343 (2011), que observaron los cambios de omega-3 y omega-6 en el tejido periférico y central en cerdos recién nacidos alimentados con sustitutos de la leche enriquecidos con diferentes cantidades de TG-DHA y TG-AA durante los primeros 28 días de vida. La sensibilidad de diferentes partes del tejido nervioso central al DHA dietético se ha demostrado previamente en numerosos estudios con primates no humanos neonatos a término y prematuros. El cerebro muestra consistentemente una mayor acumulación de DHA específica de la región relacionada con el nivel y la duración de la alimentación con DHA realizada. En nuestro estudio, los cerdos fueron alimentados con una fórmula enriquecida con TG-DHA y TG-AA en la proporción de 2:1 (AA/DHA) durante 6 semanas, lo que favoreció la acumulación de AA, lo que puede explicar por qué la composición de DHA en la mayoría de los tejidos periféricos o centrales analizados aumentó en menor medida en comparación con los niveles de AA. Además, es bien sabido que las mismas enzimas están involucradas en el metabolismo de los PUFA omega-6 y omega-3 y, por lo tanto, se pueden

25

30

esperar diferentes tasas de acumulación en plasma y tejidos.

13.2.4 Mayor absorción de vitamina A y vitamina E

- 5 **[0260]** También se demostró una mejora en la absorción de vitaminas liposolubles A y E en el estudio (vitamina E: EPI $0,8 \pm 0,4$ vs. EPI+iRO: $1,5 \pm 0,9$, $p < 0,5$; vitamina A: EPI: $0,18 \pm 0,06$ vs. EPI+iRO: $0,26 \pm 0,17$, $p = \text{NS}$). La mayoría de ND se complementan con formas estables de éster acetílico de vitamina A y vitamina E que deben ser digeridas por la carboxi éster hidrolasa pancreática antes de la absorción. Se sabe que los bebés prematuros, los recién nacidos, los niños y los adultos con deterioro de la función pancreática tienen deficiencia de estas vitaminas liposolubles. Por lo tanto, la absorción mejorada de vitamina A y vitamina E en este estudio sugiere que la iRO puede escindir las respectivas formas de éster de acetilo y mejorar su absorción (vitamina E: EPI $0,8 \pm 0,4$ vs. EPI+iRO: $1,5 \pm 0,9$, $p < 0,5$; vitamina A: EPI: $0,18 \pm 0,06$ vs. EPI+iRO: $0,26 \pm 0,17$, $p = \text{NS}$).

13.3 Resumen

- 15 **[0261]** En resumen, el consumo de fórmula infantil prehidrolizada con iRO, es decir, lipasa de *Rhizopus oryzae* unida a perlas, fue seguro y produjo una mejor absorción de grasa, lo que resultó en una reducción de la grasa total y la grasa de LC-PUFA en las heces, una reducción de la esteatorrea, un perfil de lípidos en sangre normalizado y un aumento de la composición de LC-PUFA en las membranas celulares del corazón, hígado, grasa e hipocampo. En conjunto, los datos de este estudio no clínico sugieren que el consumo de una bebida nutricional prehidrolizada puede ser un tratamiento efectivo para las personas con producción pancreática comprometida, no solo para incrementar simplemente la ingesta calórica, sino también para aumentar la ingesta de ácidos grasos libres "esenciales", como DHA y AA.

- 25 *Ejemplo 14: Estudio de eficacia de 12 días del dispositivo ilustrativo 200 en cerdos con EPI alimentados a través de la sonda gástrica*

- [0262]** Este estudio de 12 días probó el uso de un dispositivo ilustrativo 200 durante alimentaciones enterales nocturnas (sonda gástrica). El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar al utilizado en el Ejemplo 3. El estudio evaluó la seguridad del dispositivo 200 durante la alimentación nocturna con sonda gástrica y si la grasa prehidrolizada mejora la absorción de la grasa total y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (omega-3) respecto a la fórmula nutricional completa Peptamen AF® (Nestlé Nutrition, UE). La eficacia y seguridad del dispositivo 200 en la alimentación enteral se probó en el modelo porcino de la enfermedad EPI, como se describe en el Ejemplo 13.

- 35 **[0263]** Este estudio de 12 días se usó para imitar los efectos del dispositivo 200 para la alimentación nocturna suplementaria con la sonda gástrica. La cirugía de ligadura del conducto pancreático, como se describe en el Ejemplo 13, se realizó en 14 cerdos para crear insuficiencia pancreática exocrina en este experimento. De los 14 cerdos operados, solo 11 cerdos desarrollaron insuficiencia pancreática completa y se utilizaron en este estudio.

- 40 **[0264]** Antes de la cirugía de ligadura del conducto pancreático, después de la cirugía y durante un periodo previo al estudio, los cerdos fueron alimentados por vía oral con una dieta convencional para cerdos que contenía el 17,5% de proteína cruda, el 3,9% de fibra cruda y el 3,5% de grasa cruda, el 5,2%, 5000 IE/kg de vitamina A, 500 IE/kg de vitamina D y 85 mg/kg de vitamina E. La alimentación se realizó dos veces al día (2,0% de masa corporal por comida) a las 7 AM y 3 PM.

- [0265]** Durante el estudio de 12 días, cinco cerdos con EPI en un grupo de control fueron alimentados con Peptamen AF® no hidrolizado a través de una sonda gástrica, y seis cerdos con EPI en un grupo de prueba fueron alimentados con Peptamen AF® prehidrolizado utilizando el dispositivo 200 a través de una sonda gástrica. Los cerdos se alimentaron durante el día con un pienso sólido convencional similar a la dieta humana promedio alta en grasas (alrededor de 1400 kcal/día/cerdo). Con el fin de imitar la alimentación enteral nocturna, que sería un uso común para el dispositivo 200 en pacientes con EPI, los cerdos con EPI se complementaron con 750 calorías adicionales (500 mL; 1,8 g 0-3, Peptamen AF®, Nestlé Nutrition, UE) cada noche a un caudal de 2 mL/min durante 4 horas mediante alimentación por sonda gástrica. El dispositivo 200 utilizado en el estudio se llenó manualmente con 1 g de lipasa 710 unida a las partículas 300. Peptamen AF® es una fórmula enteral semielemental que proporciona proteína prehidrolizada. No se proporcionó el uso de cápsulas de PERT para la digestión de proteínas, ya que Peptamen AF® contiene proteína prehidrolizada y el uso del dispositivo 200 hidrolizaría eficientemente la grasa. Las proteínas prehidrolizadas son estables en las fórmulas enterales preempaquetadas en contraste con los ácidos grasos libres y los monoglicéridos, que se oxidan y se vuelven rancios rápidamente.

14.1 Diseño y procedimientos del estudio

- [0266]** Durante este periodo de estudio de 12 días, los cerdos con EPI se asignaron al azar en dos grupos, grupo de control ("PepAF") y grupo de prueba ("PepAF+Dispositivo"), según el peso corporal y el estado de salud, como se muestra en la FIG. 42:

1) Grupo de control: se inscribieron cinco cerdos con EPI y se alimentaron con alimento sólido dos veces al día a las 7 AM y 3 PM. Durante la noche de 7 PM a 11 PM, se proporcionaron 500 mL de Peptamen AF® no hidrolizado utilizando alimentación por sonda gástrica durante el periodo de 4 horas.

5 2) Grupo de prueba: Se inscribieron seis cerdos con EPI y se alimentaron con alimento sólido dos veces al día a las 7 AM y 3 PM. Durante la noche de 7 PM a 11 PM, se proporcionaron 500 mL de fórmula Peptamen AF® prehidrolizada utilizando el dispositivo 200 durante el periodo de 4 horas de alimentación enteral.

10 **[0267]** El experimento duró 12 días, y la alimentación por sonda gástrica se realizó todas las noches durante el estudio. En los

últimos 3 días del estudio, se recogieron tres muestras de heces y orina cada 24 horas. El último día del estudio, justo antes del sacrificio, se recogieron muestras de sangre de la mañana en ayunas para tomar el perfil de proteínas y grasas y las mediciones de los niveles de DHA y EPA en la sangre como marcadores de la absorción de LC-PUFA.

15 Medición del contenido de grasas y proteínas en muestras de alimentos y heces

[0268] Se recogieron muestras de heces durante los últimos 3 días (3 x 24 h) del estudio de 12 días y se registraron los pesos. Se midió una pequeña fracción de cada muestra para determinar el coeficiente de absorción de proteínas (% de CPA) y LC-PUFA total.

[0269] La medición de proteína en las heces se estimó según las pérdidas fecales de nitrógeno. Los niveles de nitrógeno se midieron en muestras de alimentos y en muestras fecales recolectadas utilizando un procedimiento convencional de Kjeldhal. El coeficiente de absorción de proteínas (% de CPA) se calculó como:

$$\text{CPA} = \frac{\left[\text{consumo de nitrógeno} \left(\frac{\text{g}}{24\text{h}} \right) - \text{nitrógeno en heces} \left(\frac{\text{g}}{24\text{h}} \right) \right]}{\text{consumo de nitrógeno} \left(\frac{\text{g}}{24\text{h}} \right)} \times 100\%$$

25 **[0270]** El perfil lipídico plasmático se estimó según el Índice lipémico (LI). El índice lipémico se calculó mediante:

$$\text{Índice Lipémico} = (\text{OD } 660 \text{ nm} - \text{OD } 700 \text{ nm}) \times 100\%$$

30 **[0271]** Cada muestra de plasma se midió por duplicado.

14.2 Resultados

35 **[0272]** Todos los cerdos tuvieron un comportamiento normal y no se registraron eventos adversos relacionados con la alimentación con sonda gástrica a través del dispositivo 200. Como se muestra en la Tabla 17, el consumo de alimentos fue normal y similar entre el grupo de control con EPI ("PepAF") y el grupo de prueba ("PepAF+Dispositivo") alimentado con fórmula prehidrolizada. La esteatorrea es un síntoma común que se observa en personas con función pancreática comprometida (mala absorción de lípidos debido a una mala hidrólisis de la grasa) y se redujo en el grupo de prueba en comparación con el grupo de control, mostrado por el peso de las heces a las 72 horas.

40 **[0273]** Hubo una correlación positiva entre el porcentaje de CFA y los niveles plasmáticos de EPA ($r_s = 0,81$; $p = 0,003$), DHA ($r_s = 0,672$; $p = 0,027$) y PUFA ($r_s = 0,736$; $p = 0,013$).

Tabla 17. Ingesta media de alimentos y peso de las heces

Grupos	Ingesta de alimentos (g)	Peso de las heces (g)*
PepAF	388 ± 81	386,7 ± 77,3
PepAF+Dispositivo	363 ± 125	316,7 ± 97,7
*p = 0,014		

45 **[0274]** Uno de los parámetros de seguridad considerados importantes en este estudio fue el crecimiento. Cabe señalar que este fue solo un estudio de 12 días que utilizó alimentación enteral con sonda gástrica nocturna utilizando el dispositivo 200. Incluso con esta corta duración utilizando el dispositivo 200, se observó un crecimiento mejorado en el grupo PepAF+Dispositivo (aumento del 6,7% con el grupo de prueba frente al aumento del 5,3% para el grupo de control, $p = \text{NS}$). Los cambios en el peso corporal se muestran en la Tabla 18.

50

Tabla 18. Cambio en el peso corporal después de 12 días de alimentación nocturna por sonda gástrica

Grupo	Peso corporal (kg)		Diferencia (kg)	% de cambio
	día 1	día 12		
Pep AF (n = 5)	15,7 ± 0,9	16,5 ± 0,6	0,8 ± 0,7	5,3 ± 4,8
Pep AF+Dispositivo (n = 6)	15,2 ± 2,6	16,2 ± 2,6	1,0 ± 0,3	6,7 ± 2,2

[0275] Al final del estudio, se recogieron muestras de sangre para la estimación del perfil de grasa en sangre y los niveles de ácidos grasos omega-3. Como se muestra en la Tabla 19, los niveles plasmáticos de TG fueron normales e idénticos entre los grupos, pero el colesterol y el HDL aumentaron en los cerdos alimentados con Peptamen AF® prehidrolizado, lo que sugiere una mejor absorción de grasa y una tendencia hacia la normalización de los niveles de colesterol (el rango de colesterol normal en cerdos sanos es de 3-4 mmol/l). El valor de p es *p <0,05 para la diferencia entre el grupo de control y el grupo de PepAF+Dispositivo en los niveles de colesterol total y HDL. TG estaba dentro del intervalo normal.

Tabla 19. Perfil de grasa en sangre

Grupo (n = 5-6)	TG (mmol/l)	Colesterol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)
PepAF	0,59 ± 0,25	2,47 ± 0,15	0,92 ± 0,15	1,17 ± 0,13
PepAF+Dispositivo	0,50 ± 0,22	2,81 ± 0,35*	1,27 ± 0,36*	1,25 ± 0,09

[0276] Como parte de las pruebas de seguridad, se observó la estructura morfométrica (espesor de la mucosa y estructura epitelial) del intestino delgado después de 12 días de alimentación consecutiva con Peptamen AF® prehidrolizado por el dispositivo 200 y se comparó con la estructura de los cerdos alimentados con Peptamen AF® no hidrolizado. Como control, se incluyó un grupo de cerdos sanos y un grupo de cerdos con EPI alimentados con el mismo alimento sólido de dieta alta en grasas (cerdos con EPI alimentados solo con alimento sólido, sin alimentación enteral suplementaria por sonda gástrica).

[0277] Se eligió el intestino delgado por ser uno de los lugares más vulnerables del tracto gastrointestinal y la parte donde la mayoría de los nutrientes de los alimentos se absorben y pasan a la circulación. En este estudio, se ha analizado la porción media del intestino delgado.

[0278] Como se muestra en la FIG. 43, los resultados del examen histopatológico y el análisis de morfometría de las muestras del intestino delgado demuestran nuevamente que el consumo de fórmula prehidrolizada por el dispositivo 200 es seguro, demostrado por:

- 1) No hay cambios patológicos en la porción media del intestino delgado independientemente del uso de Peptamen AF® prehidrolizado o no hidrolizado.
- 2) Ligero aumento de la tendencia en el espesor de la mucosa en el grupo de PepAF+Dispositivo después de solo 12 días de alimentación prehidrolizada con sonda gástrica en comparación con el grupo de control alimentado con fórmula no hidrolizada.

[0279] El espesor general de la mucosa se redujo en ambos grupos de EPI debido a la enfermedad de EPI en cerdos, independientemente de la alimentación con Peptamen AF® prehidrolizado o no hidrolizado en comparación con cerdos sanos alimentados con pienso sólido. Curiosamente, el espesor de la mucosa mejoró en ambos grupos alimentados con Peptamen AF® mediante sonda gástrica en comparación con los cerdos con EPI alimentados solo con una dieta sólida alta en grasas, lo que indica la capacidad de remodelación del intestino delgado.

[0280] Después de solo 12 días de alimentación nocturna con sonda gástrica, los niveles de ácidos grasos basales DHA y EPA en sangre en ayunas en cerdos con EPI alimentados con fórmula prehidrolizada (PepAF+Dispositivo) aumentaron a 727,6 ± 164,9 ng/mL para DHA (p = 0,008) y a 512,6 ± 81,6 ng/mL para EPA (p <0,001) en comparación con el grupo de control (PepAF) alimentado con fórmula no hidrolizada, cuyo nivel de DHA era de 442,8 ± 154,1 ng/mL y el nivel de EPA era de 190,8 ± 23,1 ng/mL. La FIG. 44 y la Tabla 20 muestran el cambio promedio a lo largo del tiempo desde el inicio hasta el día 12.

Tabla 20. Cambios promedio en los niveles plasmáticos de DHA y EPA después de 12 días de alimentación nocturna utilizando el dispositivo 200 en un modelo porcino de insuficiencia pancreática exocrina (EPI)

Grupo (n = 5-6)	DHA (ng/mL)			EPA (ng/mL)		
	Valor inicial	Día 12	Cambio	Valor inicial	Día 12	Cambio
PepAF+Dispositivo	214,2 ± 141,4	727,6 ± 164,9	513,4*	43,3 ± 23,5	512,6 ± 81,6	469,3*
PepAF	268,7 ± 129,2	442,8 ± 154,1	174,1	81,5 ± 84,0	190,8 ± 23,1	109,3

Los resultados se muestran como un promedio del grupo ± DT. DHA y EPA medidos como ng/mL. *p = 0,008 para la diferencia entre Pep AF+Dispositivo vs. PepAF para DHA. **p = 0,001 para la diferencia entre Pep AF+Dispositivo vs. PepAF para EPA.

5

[0281] Los resultados en la Tabla 20 se muestran como un promedio del grupo ± DT. DHA y EPA se midieron como ng/mL. El valor de p es *p = 0,008 para la diferencia entre Pep AF+Dispositivo frente a PepAF para DHA; **p = 0,001 para la diferencia entre Pep AF+Dispositivo vs. PepAF para EPA.

- 10 **[0282]** El grupo de control sano tenía un nivel basal medio de 753,3 ± 102,2 ng/mL para DHA y 138,1 ± 10,0 ng/mL para EPA. Esto es indicativo de la eficiencia del dispositivo 200 para hidrolizar grasas, incluidas las grasas más complejas (cadenas de carbono más largas y dobles enlaces), como los triglicéridos DHA y EPA, proporcionándoles una forma fácilmente absorbible de ácidos grasos libres y monoglicéridos. Peptamen AF® tiene un total de 1,8 g de grasa omega-3 según la declaración de la etiqueta, principalmente en forma de triglicéridos EPA y DHA. Dado que los
- 15 niveles de DHA y EPA son deficientes en personas con fibrosis quística y lactantes inmaduros en desarrollo, esta mejora en las grasas LC-PUFA fisiológicamente relevantes en solo 12 días de alimentación nocturna con sonda gástrica utilizando el dispositivo 200 es un hallazgo importante con posibles implicaciones clínicas beneficiosas.

- [0283]** Además, se evaluaron los cambios de ácidos grasos totales en plasma al final de los 12 días de alimentación para el grupo de prueba alimentado con fórmula prehidrolizada en comparación con el grupo de control alimentado con fórmula no hidrolizada. Como se muestra en la Tabla 21, el aumento de la absorción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga específicos con el uso del dispositivo 200 dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la relación de omega-6 a omega-3. El grupo de control sano tenía una relación promedio de omega-6 a omega-3 de 8,7 ± 0,8. DHA y EPA medidos como gramos de DHA o EPA sobre 100 g de
- 25 ácidos grasos totales. El valor de p es *p < 0,05 para la diferencia entre el valor inicial y el día 12.

Tabla 21. Cambio en la proporción de omega-6 a omega-3 después de 12 días en un modelo porcino de insuficiencia pancreática exocrina (EPI)

Grupo (n = 5-6)	Valor inicial	Día 12
PepAF+Dispositivo (prehidrolizado)	10,5 ± 0,7	2,4 ± 0,3*
PepAF (no hidrolizado)	10,6 ± 0,6	4,2 ± 0,6

30

[0284] Para evaluar el efecto de la absorción de grasa y la absorción de LC-PUFA mejoradas, se realizó un análisis de biodisponibilidad del contenido de ácidos grasos en el pulmón, la retina, el corazón, el hígado, el intestino delgado y los eritrocitos (glóbulos rojos (RBC)) de cada cerdo. Los resultados de la acumulación de DHA y EPA en los tejidos respectivos se muestran en la Tabla 22 y la Tabla 23.

35

Tabla 22. DHA (g/100 g ácidos grasos totales)

Grupo (n = 5-6)	Pulmón	Retina	Corazón	Hígado	Intestino delgado	Eritrocitos (RBC)
PepAF+Dispositivo	5,1 ± 0,3*	9,6 ± 3,4*	1,8 ± 0,5	5,4 ± 0,3*	3,4 ± 0,3*	1,8 ± 0,3
PepAF	4,5 ± 0,5	8,2 ± 2,7	1,8 ± 0,5	4,7 ± 0,4	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,2

Tabla 23. EPA (g/100 g ácidos grasos totales)

Grupo (n = 5-6)	Pulmón	Retina	Corazón	Hígado	Intestino delgado	Eritrocitos (RBC)
PepAF+Dispositivo	5,8 ± 0,5*	1,2 ± 0,3*	1,7 ± 0,4*	6,2 ± 0,6*	3,3 ± 0,7*	1,2 ± 0,4*
PepAF	3,3 ± 0,4	0,8 ± 0,4	1,3 ± 0,2	3,4 ± 0,3	2,4 ± 0,9	0,87 ± 0,1

[0285] Los resultados se muestran como una media del grupo \pm DT, *p <0,05 para la diferencia entre PepAF+Dispositivo frente a PepAF en el día 12.

5

[0286] En todos los tejidos analizados, se demostró un aumento significativo en los niveles de EPA en el grupo de prueba alimentado con fórmula prehidrolizada usando el dispositivo 200 en comparación con el grupo de control alimentado con fórmula no hidrolizada. Curiosamente, incluso en los glóbulos rojos que tienen una semivida de alrededor de 100 días, se observó un aumento significativo del 37% en los niveles de EPA. Los niveles medidos de DHA se elevaron significativamente en todos los tejidos analizados con la excepción del corazón y los glóbulos rojos.

10

[0287] Los pacientes con producción pancreática comprometida y/o mala absorción de grasa tienen un mayor riesgo de deficiencias de ácidos grasos en plasma y tejido, lo que puede estar relacionado con una variedad de efectos fisiológicos adversos, como alteraciones de la membrana y las funciones celulares, así como una menor tolerabilidad de la fórmula debido a la mala hidrólisis de las grasas. Por lo tanto, la alimentación enteral utilizando el dispositivo 200 puede ayudar a reducir dichas deficiencias y/o puede normalizar el espesor de la mucosa, lo que indica capacidad de remodelación del intestino delgado, así como una mejora de los síntomas gastrointestinales.

15

[0288] Para demostrar los cambios en el perfil lipídico en sangre después de la alimentación con sonda gástrica, se recogieron muestras de sangre el último día del estudio antes de las comidas sólidas, 4 horas después de las comidas sólidas y antes y después de la alimentación con sonda gástrica enteral. El LI es un procedimiento de turbidimetría simple que se utiliza para medir los cambios posprandiales en la grasa total de la sangre.

20

[0289] Como se muestra en la FIG. 45, la absorción total de lípidos medida como un cambio en el LI aumentó en cerdos del grupo de prueba alimentados con Peptamen AF® prehidrolizado en comparación con el grupo de control alimentado con Peptamen AF® no hidrolizado. Los valores calculados del $AUC_{t12-24h}$ aumentaron significativamente en el grupo de prueba alimentado con fórmula prehidrolizada ($11,1 \pm 1,29$ vs. $20,8 \pm 8,6$; p <0,05), lo que indica un suministro eficiente de grasa fácilmente absorbible cuando se usa el dispositivo 200.

25

[0290] Como se muestra en la FIG. 46, un resultado sorprendente en este estudio fue que la absorción de proteínas por los cerdos del grupo de prueba alimentados con fórmula prehidrolizada usando el dispositivo 200 (PepAF+Dispositivo) mejoró en un 9% en comparación con el grupo de control alimentado con fórmula no hidrolizada, según lo medido por los cambios en los niveles de nitrógeno fecal y expresado como un coeficiente de absorción de proteínas ($61,2 \pm 0,9\%$ vs. $66,9 \pm 2,8\%$, p = 0,001). Esto es sorprendente, dado que Peptamen AF® ya contiene proteína prehidrolizada y no se esperaba ninguna diferencia en la absorción de proteínas. En teoría, se plantea la hipótesis de que la grasa prehidrolizada del dispositivo 200 puede dar lugar a menos grasa no hidrolizada en el tracto gastrointestinal, lo que puede reducir la inflamación, aumentar el espesor de la mucosa, mejorar la capacidad de remodelación del intestino delgado y, por lo tanto, puede apoyar una mejor absorción de proteínas y otros nutrientes.

30

35

[0291] Como se muestra en la Tabla 24, otro resultado sorprendente en este estudio fue que el uso del dispositivo 200 parecía promover una absorción más eficiente de vitaminas liposolubles (Vitaminas D, E; p <0,05) para el grupo de prueba. Se ha demostrado que las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) son más bajas en personas con una producción pancreática comprometida o malabsorción de grasas.

40

45

Tabla 24. Absorción de las vitaminas D y E

Grupo (n = 5-6)	Vitamina D (ng/mL)	Vitamina E (mcg/mL)
PepAF+Dispositivo (hidrolizado)	$6,48 \pm 2,78^*$	$0,53 \pm 0,26^*$
PepAF (no hidrolizado)	$3,82 \pm 0,97$	$0,25 \pm 0,07$
Rango normal en cerdos sanos	5-20	1-8
*p <0,05 para la diferencia entre el valor inicial y el día 12		

[0292] Estos resultados inesperados indican que el grupo de prueba alimentado con fórmula prehidrolizada utilizando el dispositivo 200 puede tener una mejor absorción de otros nutrientes en la fórmula, como proteínas y vitaminas, que eventualmente pueden ser beneficiosos para el sujeto que necesita los nutrientes en la fórmula.

50

Ejemplo 15: Comparación de los perfiles farmacodinámicos de 24 horas de grasa total y ácidos grasos libres en cerdos con EPI después de una sola alimentación con sonda gástrica utilizando el dispositivo ilustrativo 200 y sin utilizar ningún dispositivo 200

55

[0293] Este estudio es una prueba farmacodinámica de un estudio de principio realizado para evaluar la

absorción de grasa de 500 mL de Peptamen AF® (750 kcal, aproximadamente el 30% de calorías de 32 g de grasas TG, Nestlé, Nestlé Nutrition, EU) después de una sola alimentación con sonda gástrica utilizando un dispositivo ilustrativo 200 en comparación con la alimentación con una sonda gástrica convencional. El dispositivo ilustrativo 200 utilizado en este experimento era esencialmente similar al utilizado en el Ejemplo 3. El Peptamen AF® prehidrolizado usando un dispositivo ilustrativo 200 (caudal de 2 mL/min, grupo de prueba, n = 6) y el Peptamen AF® no hidrolizado (grupo de control, n = 5) se administraron a cerdos con EPI en ayunas "sin tratamiento previo" durante un periodo de aproximadamente 5 horas. Los cerdos con EPI se prepararon como se describe en el Ejemplo 13. Después de dos días de lavado antes del periodo de tratamiento de 24 horas, los cerdos con EPI se devolvieron a los niveles de referencia y a continuación se cruzaron al grupo opuesto, y por lo tanto cada cerdo sirvió como su propio control. Después de los dos días de lavado, se inscribió un grupo de control sano de 3 cerdos de la misma edad y raza. Durante este periodo de prueba de 24 horas, el único alimento proporcionado a los cerdos fue a través de una sonda gástrica.

[0294] Los cerdos con EPI se asignaron al azar al grupo de control ("PepAF") y al grupo de prueba ("PepAF+Dispositivo") según el peso corporal y el estado de salud. El grupo de control se alimentó con 500 mL de Peptamen AF® no hidrolizado a través de una sonda gástrica, el grupo de prueba se alimentó con 500 mL de la fórmula de Peptamen AF prehidrolizada utilizando el dispositivo 200 a través de una sonda gástrica, y el grupo de control de cerdos sanos se alimentó con Peptamen AF® no hidrolizado a través de una sonda gástrica, durante el periodo de aproximadamente 5 horas. La alimentación por sonda gástrica comenzó aproximadamente a las 10:00 a. m., y se recolectaron muestras de sangre antes del inicio de la alimentación por sonda gástrica (recolección basal) y en los puntos de tiempo de 1, 3, 5, 7, 10, 12, 16, 20 y 24 horas.

[0295] Se recogieron diez muestras de sangre de cada cerdo durante el periodo de estudio de 24 horas para la estimación del contenido total de grasa en el Índice Lipémico (LI). Además, se midieron los cambios en las concentraciones de ácidos grasos libres DHA y EPA.

[0296] Como se muestra en la FIG. 47, la absorción de grasa, medida por el Índice Lipémico (LI), mejoró significativamente en el grupo de PepAF+Dispositivo en comparación con el grupo de PepAF alimentado con Peptamen AF® no hidrolizado durante y directamente después del tiempo de alimentación de 5 horas. Los valores de AUC_{0-10h} calculados aumentaron significativamente en el grupo de PepAF+Dispositivo en comparación con el grupo de PepAF (11,5 ± 1,99 vs. 9,1 ± 1,63; p = 0,023), lo que indica una mejor absorción de grasa con el uso del dispositivo 200 en el circuito de alimentación de una sonda gástrica enteral.

[0297] También se midieron las concentraciones plasmáticas de EPA y DHA tras la alimentación con sonda gástrica con PeptamenAF® prehidrolizado, ya que estos ácidos grasos libres representan uno de los biomarcadores más críticos de la absorción de LC-PUFA. Como se muestra en la FIG. 48A y la FIG. 48B, se demostró una mejora significativa en la absorción de ácido graso EPA y DHA con el uso del dispositivo 200. El dispositivo 200 hidrolizó eficientemente el EPA y el DHA (las cadenas de triglicéridos más complejas y más largas) para el grupo de prueba en comparación con el grupo de control. Es importante destacar que los perfiles farmacodinámicos a las 24 horas se superpusieron entre cerdos sanos y cerdos con EPI alimentados con fórmula prehidrolizada a través de una sonda gástrica utilizando el dispositivo 200, lo que indica que la absorción de PeptamenAF® prehidrolizado utilizando el dispositivo 200 estaba casi normalizada en comparación con la de los cerdos sanos.

[0298] Como se muestra en la Tabla 25, la fórmula hidrolizada usando el dispositivo 200 se asoció con un aumento estadísticamente significativo en la absorción de grasa total y la mejora en la absorción de ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA) en los niveles plasmáticos durante 24 horas para el grupo de prueba en comparación con el grupo de control alimentado con fórmula no hidrolizada (p < 0,05).

Tabla 25. Cambios en los ácidos grasos totales de DHA y EPA durante 24 horas en un modelo porcino de insuficiencia pancreática exocrina (EPI)

Grupo (n = 5-6)	DHA			EPA		
	Valor inicial	24 h	Cambio	Valor inicial	24 h	Cambio
Pep+Dispositivo	0,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,2*	1,0 ± 0,1	5,5 ± 0,7	4,5**
PepAF	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,4	1,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,9
Controles sanos	1,6 ± 0,0	2,3 ± 0,2	0,7	1,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1	2

50

[0299] En la Tabla 25, el DHA y el EPA se miden como gramos de DHA o EPA sobre 100 g de ácidos grasos totales. Los resultados se muestran como un promedio del grupo ± DT. Los valores de p son los siguientes: *p = 0,0005 para la diferencia entre PepAF+Dispositivo vs. PepAF durante 24 horas para DHA; **p < 0,0001 para la diferencia entre PepAF+Dispositivo vs. PepAF durante 24 horas para EPA.

55

[0300] Como se muestra en la Tabla 26, el aumento de la absorción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga específicos con el uso del dispositivo 200 dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la relación de omega-6 a omega-3. Estudios anteriores han demostrado que una proporción equilibrada de ácidos grasos omega-6 a omega-3 es beneficiosa para mantener el desarrollo normal, la función inmunológica y la salud en general.

5

Tabla 26. Cambio en la proporción de omega-6 a omega-3 durante 24 horas en un modelo porcino de insuficiencia pancreática exocrina (EPI)

Grupo (n = 5-6)	Valor inicial	24 horas
PepAF+Dispositivo	10,6 ± 0,4	3,6 ± 0,5*
PepAF	10,5 ± 0,8	7,0 ± 1,2
Controles sanos	8,7 ± 0,8	5,2 ± 0,4

10 **[0301]** En la Tabla 26, el DHA y el EPA se miden como gramos de DHA o EPA sobre 100 g de ácidos grasos totales. Los resultados se muestran como un promedio del grupo ± DT. El valor de p es $p < 0,0001$ para la diferencia entre el valor de referencia y a las 24 horas para PepAF+Dispositivo vs. PepAF.

15 **[0302]** La administración única de fórmula prehidrolizada utilizando el dispositivo 200 fue segura y bien tolerada sin vómitos ni diarrea registrados. La alimentación con sonda gástrica de 500 mL de Peptamen AF® prehidrolizado utilizando el dispositivo 200 dio como resultado una absorción de grasa total significativamente mejorada y un perfil farmacodinámico normalizado de LC-PUFA fisiológicamente relevantes, como EPA y DHA.

20 *Ejemplo 16: Estudio en seres humanos de pacientes con FQ para evaluar la absorción de grasa utilizando el dispositivo 200*

25 **[0303]** Se realizó un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego, y cruzado de pacientes humanos con fibrosis quística (FQ) y producción pancreática comprometida que recibieron nutrición enteral para evaluar la absorción de grasa, los síntomas gastrointestinales y la tolerabilidad de la fórmula nutricional utilizando el dispositivo 200. El dispositivo 200 utilizado durante este estudio se describe en el Ejemplo de dispositivo 1, a continuación. Al igual que los pacientes con producción pancreática comprometida, se ha demostrado previamente que los pacientes con FQ son deficientes en LC-PUFA, incluidos el DHA y el EPA. Las personas con FQ tienden a tener un metabolismo anormal de los ácidos grasos, con una mayor liberación y un alto recambio de AA y una disminución de los niveles de DHA, EPA y LA en plasma, eritrocitos, plaquetas y tejidos.

30

35 **[0304]** Las medidas plasmáticas generalmente permiten una evaluación precisa de la absorción de ácidos grasos, incluso a partir de la alimentación enteral de fórmulas nutricionales. Se cree que la medición de los niveles plasmáticos de DHA y EPA proporciona una evaluación precisa de la absorción de DHA y EPA por parte del cuerpo. Dado que solo se sintetiza internamente una pequeña cantidad (<1%) de DHA y EPA, los niveles plasmáticos de DHA están influenciados principalmente por la ingesta dietética. Además, como las grasas poliinsaturadas de una longitud de cadena de 20 y 22 carbonos, el DHA y el EPA se absorben mal en relación con otros ácidos grasos, como los ácidos grasos simples de cadena media y las grasas saturadas. Por lo tanto, los cambios en los niveles plasmáticos de DHA y EPA después de la alimentación enteral pueden ser un indicador sensible de la absorción de grasa y pueden servir como biomarcadores sustitutos representativos de la absorción de grasa de la dieta en general. El uso de fórmulas nutricionales que contienen cantidades fijas de ciertos ácidos grasos, como DHA y EPA, también permite medir con precisión la absorción de grasas después de la alimentación enteral. En consecuencia, los niveles plasmáticos de DHA y EPA se eligieron como biomarcadores de grasa en este estudio. Si bien los estudios anteriores han analizado la absorción plasmática de ácidos grasos después de la ingestión de triglicéridos, este estudio analizó la absorción plasmática de ácidos grasos después de la ingestión de triglicéridos prehidrolizados (es decir, ácidos grasos libres y monoglicéridos) generados utilizando el dispositivo 200.

45

50 **[0305]** Como parte del estudio se reclutaron treinta y tres pacientes con FQ, con edades comprendidas entre 5 y 34 años. El estudio constó de un periodo basal y de rodaje de 7 días (Periodo A), un periodo cruzado doble ciego de 11 días (Periodo B) y un periodo de seguridad abierto de 9 días (Periodo C). Cada paciente recibió dos tratamientos de estudio (dispositivo 200 o un placebo) de forma cruzada durante el Periodo B.

55 **[0306]** Durante el Periodo A (Días -7 a -1), se realizaron evaluaciones de referencia en los pacientes, se estandarizó la ingesta de nutrición enteral y los pacientes mantuvieron un diario de síntomas gastrointestinales de 7 días, una herramienta desarrollada para evaluar los síntomas gastrointestinales asociados con la administración de nutrición enteral. Al ingresar al estudio, los pacientes completaron un Cuestionario de impacto, una herramienta específica del estudio desarrollada para evaluar el uso y la práctica de la nutrición enteral, así como para evaluar el impacto de la nutrición enteral en ciertas actividades de la vida diaria (ADL). Durante este periodo, los pacientes reanudaron su tratamiento convencional, incluido el uso de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) durante el día

o con alimentación enteral durante la noche.

[0307] El día 1 del Periodo B (días 1 a 11), los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a una sesión de alimentación por sonda utilizando Impact® Peptide 1.5 (Nestlé Health Science 750 kcal, 32 (g) de grasa y 2,45 (g) de DHA/EPA por 500 mL) con un dispositivo activo 200 o un dispositivo enteral placebo. La sesión de alimentación duró cuatro horas. Los pacientes regresaron el día 9 para el segundo tratamiento cruzado. Los pacientes que habían recibido alimentación por sonda con un dispositivo 200 el día 1 recibieron una alimentación por sonda con un dispositivo placebo el día 9, y viceversa. De esta manera, cada paciente actuó como su propio control. La sesión de alimentación volvió a durar cuatro horas. Los días 1 y 9 se separaron por un periodo de lavado de 7 días. En los días de administración 1 y 9, se recogieron muestras de sangre para evaluar los niveles de ácidos grasos en plasma a las 0, 1, 3, 7, 9, 12 y 24 horas. Las muestras de plasma se analizaron para determinar las concentraciones de DHA y EPA usando cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UHPLC).

[0308] Durante el Periodo C (Días 12 a 20), se instruyó a todos los pacientes para que usaran el dispositivo 200 con fórmula nutricional enteral nocturna estandarizada (Impact Peptide 1.5) de los días 12 a 18. De manera similar al Periodo A, los pacientes mantuvieron un diario de síntomas gastrointestinales durante 7 días consecutivos y siguieron su norma de atención. La administración repetida del Cuestionario de impacto se realizó el último día.

[0309] Los resultados del estudio indicaron que el uso del dispositivo 200 mejoró la tolerabilidad a las alimentaciones enterales de fórmula nutricional y redujo los síntomas gastrointestinales en comparación con el uso de PERT solos. El uso del dispositivo 200 con hasta 1000 mL de fórmula disminuyó los síntomas GI, y durante el Periodo C (uso del dispositivo 200), tanto la incidencia como la gravedad de los síntomas GI disminuyeron en comparación con el Periodo A. Al final del Periodo C, más pacientes informaron una ausencia de síntomas digestivos e informaron que la alimentación por sonda no disminuyó el apetito o la capacidad de comer comidas o refrigerios. Menos pacientes se saltaron el desayuno cuando usaron el dispositivo 200 en comparación con cuando solo usaron PERT (33% frente a 48,5%). Esto puede deberse a una reducción de los síntomas gastrointestinales (reducción de náuseas, hinchazón, saciedad), lo que permitió a los pacientes sentir hambre o poder comer de nuevo. Como resultado, el uso del dispositivo 200 puede no solo aumentar la ingesta calórica al aumentar la cantidad de grasas que el cuerpo de un paciente puede absorber, sino también permitir que los pacientes coman más porque tienen menos síntomas gastrointestinales. El número de pacientes que informaron síntomas individuales en el Periodo A frente al Periodo C se muestra a continuación en la Tabla 27. Un paciente no completó el diario de síntomas GI de 7 días en el Periodo A.

Tabla 27. Número de pacientes que informan síntomas gastrointestinales

Síntoma	Periodo A (n = 32)*	Periodo C (n = 32)
Dolor abdominal	12 (38%)	9 (27%)
Hinchazón	7 (22%)	4 (12%)
Estreñimiento	6 (19%)	0
Diarrea	7 (22%)	4 (12%)
Gas	11 (34%)	10 (30%)
Indigestión/acidez estomacal	7 (22%)	3 (9%)
Náuseas	6 (19%)	4 (12%)
Esteatorrea	6 (19%)	3 (9%)
Vómitos	3 (9%)	3 (9%)
Otros	0	2 (6%)

[0310] Los niveles plasmáticos de DHA y EPA aumentaron significativamente durante y después de la administración de una única alimentación por sonda entérica de 500 mL de una fórmula nutricional utilizando el dispositivo 200. La concentración máxima de DHA y EPA en el plasma sanguíneo ocurrió en el punto de tiempo de 7 horas y fue casi un 300% superior al valor inicial, como se muestra en la FIG. 49A. La medición de la biodisponibilidad de DHA y EPA se determinó evaluando el área bajo la curva (AUC₂₄), el pico de concentración (C_{máx}) y el tiempo hasta la concentración máxima (T_{máx}) durante el periodo de intervalo de 24 horas (T0 a 24 horas) para DHA y EPA (absoluto y ajustado al inicio). Como se muestra en la FIG. 49B, hubo un aumento absoluto en la concentración total de DHA y EPA en plasma sanguíneo. De hecho, el aumento en la concentración plasmática logrado utilizando el dispositivo 200 durante este estudio llevó las concentraciones de DHA y EPA dentro del rango de los niveles plasmáticos generalmente observados en poblaciones normales (p < 0,0001) para el AUC₂₄.

[0311] El uso del dispositivo 200 mostró una mejora estadísticamente significativa en la absorción tanto del DHA como del EPA ($p < 0,01$), así como del LA ($p < 0,05$). Se observó una mejora de 2,4 veces en la absorción total del EPA y el DHA, medida por el AUC_{24} , y hubo una mejora de 2,2 veces en la absorción total del EPA y el DHA, medida por la $C_{m\acute{a}x}$. Esta mejora en la absorción del EPA y el DHA hizo que los perfiles de ácidos grasos de los

[0312] El uso del dispositivo 200 aumentó significativamente la absorción de LC-PUFA en una subpoblación pediátrica ($p < 0,05$). El AUC para las concentraciones plasmáticas de DHA y EPA fue significativamente mayor con el uso del dispositivo 200 en comparación con el placebo. De manera similar, la concentración máxima en plasma en 24 horas ($C_{m\acute{a}x}$) de DHA y EPA fue significativamente mayor con el uso del dispositivo 200 en comparación con el placebo. Se observaron resultados similares en todos los grupos de edad, y los resultados fueron estadísticamente significativos en las subpoblaciones de estudio de niños (5-12 años de edad) y adolescentes (13-21 años de edad), como se muestra en la Tabla 28, a continuación. Los cambios absolutos observados entre los grupos de edad en el AUC pueden reflejar una dosis de DHA y EPA por kg de peso corporal.

Tabla 28. AUC (DT) promedio y $C_{m\acute{a}x}$ para las concentraciones plasmáticas de DHA y EPA para la población de estudio y las subpoblaciones de grupos de edad, ajustadas al valor inicial

	AUC ($\mu\text{g/mL/h}_{0.24}$)			
	Todos (n = 33)	Edades 5-12 (n = 14)	Edades 13-22 (n = 16)	Edades 22+ (n = 3)
Placebo	251,1 (163,6)	252,1 (100,4)	270,1 (212,7)	144,7 (59,2)
Dispositivo 200	610,8 (307,6)	722,3 (402,8)	539,0 (191,6)	473,8 (165,2)
p	<0,001	<0,001	<0,0027	NS
	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)			
	Todos (n = 33)	Edades 5-12 (n = 14)	Edades 13-22 (n = 16)	Edades 22+ (n = 3)
Placebo	20,1 (13,6)	22,2 (14,5)	18,6 (13,9)	11,6 (8,2)
Dispositivo 200	42,8 (22,9)	48,1 (10,8)	48,1 (10,8)	28,6 (7,0)
p	<0,001	<0,001	<0,001	NS

[0313] Los pacientes que dependen de fórmulas nutricionales para gran parte de su ingesta de alimentos a menudo tienen perfiles irregulares de ácidos grasos. Sus perfiles de grasa tienden a mostrar una absorción excesiva de algunas grasas, por ejemplo, grasas saturadas y ácido palmítico, y muestran una absorción insuficiente de otras, como los LC-PUFA, particularmente DHA, AA y EPA. Los ácidos grasos más complejos, incluidos los LC-PUFA como el DHA, el AA y el EPA, son más difíciles de digerir y posteriormente absorber por el cuerpo. Los resultados de este estudio indican que a medida que las grasas se vuelven más complejas (longitud de cadena más larga y mayor número de dobles enlaces), la magnitud del aumento de la absorción por el cuerpo, como indica el aumento de los niveles plasmáticos, se incrementó con el uso del dispositivo 200. Las grasas menos complejas mostraron aumentos nominales en la absorción con el uso del dispositivo 200. Esto indica que el dispositivo 200 hidrolizó las grasas más complejas de manera efectiva (que son deficientes en personas con mala absorción de grasas, especialmente aquellas con inmadurez o deficiencia pancreática), lo que permite una mayor absorción de los LC-PUFA más complejos. La relación directa entre la complejidad de la grasa y la magnitud en el aumento de la absorción de grasa puede haber ayudado a cambiar los perfiles de ácidos grasos de los pacientes con FQ en este estudio, haciéndolos parecer más similares a los perfiles de ácidos grasos de una población normal.

[0314] Dado que las personas con FQ exhiben una deficiencia en los LC-PUFA, y dado que la absorción plasmática de los LC-PUFA es lenta, hay una reducción fisiológica inicial con respecto al valor basal para determinadas grasas. El dispositivo 200 mostró una capacidad para proporcionar ácidos grasos fácilmente absorbibles, reduciendo así la reducción basal observada cuando no se usó el dispositivo 200.

[0315] El uso del dispositivo 200 dio como resultado aumentos clínicamente significativos en la biodisponibilidad de LC-PUFA fisiológicamente relevantes clave (DHA, EPA) que se sabe que son deficientes en personas con inmadurez pancreática y/o insuficiencia pancreática exocrina, como FQ y mala absorción de grasa. La magnitud de la respuesta en este estudio excedió lo que se esperaba en personas con FQ, ya que se sabe que no solo tienen una deficiencia en la absorción de DHA y EPA, sino también un defecto metabólico. Sin embargo, el estudio indica que el uso del dispositivo 200 para hidrolizar previamente los LC-PUFA en el punto de atención permitió a los pacientes con FQ absorber más fácilmente las grasas totales, pero en particular, los LC-PUFA, como indica los aumentos en el contenido plasmático y en la reducción de los síntomas GI, lo que hace que los perfiles de ácidos grasos de los pacientes del estudio estén más en línea con los de una población normal. La capacidad de aumentar la absorción de LC-PUFA en plasma puede desempeñar un papel en los niveles de inflamación en pacientes con FQ.

La proporción de AA a DHA está directamente involucrada en el mantenimiento de una respuesta inflamatoria adecuada y, por lo tanto, si el dispositivo 200 puede mejorar la proporción de AA a DHA, el uso del dispositivo 200 también puede disminuir los síntomas de la FQ, porque los productos proinflamatorios son responsables de una mayor liberación de moco y afluencia y activación de neutrófilos, lo que resulta en una inflamación adicional. Los metabolitos eicosanoides proinflamatorios del AA (prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas) se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

[0316] Al proporcionar DHA y EPA fácilmente absorbibles utilizando el dispositivo 200, es posible delinear de manera más efectiva una expectativa de respuesta a la dosis para promover una gestión nutricional más efectiva.

Ejemplo 17: Evaluación del dispositivo 200 utilizado para administrar fórmula infantil en un modelo porcino prematuro

[0317] Este estudio probó el uso del dispositivo 200 durante la alimentación enteral por sonda gástrica con la fórmula nutricional infantil Similac Special Care 24. El dispositivo 200 utilizado durante este estudio se describe en el Ejemplo de dispositivo 1, a continuación.

[0318] El estudio evaluó la seguridad, la tolerancia y la eficacia del dispositivo 200 para la alimentación enteral de lechones prematuros, un modelo animal que se aproxima a los bebés humanos nacidos aproximadamente a las 30 semanas de edad gestacional. El estudio pretendía imitar la alimentación enteral en bebés prematuros. El experimento se realizó con 15 lechones prematuros (8 machos y 7 hembras) nacidos por cesárea de dos cerdas 7-8 días antes del término completo (día 107/108; el término completo es de 115 días). El estudio se diseñó como un estudio de eficacia paralelo de 9 días con 15 lechones asignados al azar según el peso corporal y el estado de salud en dos grupos:

- a. Grupo 1: grupo de control con 7 lechones alimentados con Similac Special Care 24 no hidrolizado con hierro (59 mL, 24 Kcal, 0,25% de DHA y 0,40% de AA, Abbott Nutrition); y
- b. Grupo 2: grupo de tratamiento con 8 lechones alimentados con Similac Special Care 24 con hierro después de haber pasado a través del dispositivo 200 para prehidrolizar las grasas.

[0319] La fórmula nutricional se administró a través del dispositivo 200 a un caudal de 1 mL/min para el grupo de tratamiento.

[0320] Similac Special Care 24 con hierro es representativo de una fórmula típica para prematuros. Es una fórmula de alimentación fortificada con hierro para promover el crecimiento en bebés de bajo peso al nacer y bebés prematuros. El contenido de grasa de la fórmula es una combinación de triglicéridos de cadena media, aceites de soja y coco, y del contenido total de grasa, el 0,25% es DHA y el 0,40% es AA.

[0321] Los resultados del estudio prematuro indican que el uso del dispositivo 200 para la alimentación enteral de grasas prehidrolizadas durante un periodo de 9 días fue seguro y bien tolerado. El grupo de tratamiento de lechones no mostró signos clínicos adversos, que incluyen intolerancia gastrointestinal, vómitos, diarrea o signos de distensión abdominal. El volumen de alimentación se ajustó diariamente, según el crecimiento y la tolerancia a la alimentación, y fue similar entre los dos grupos durante la duración del estudio (ingesta media de fórmula de 127 mL/kg/día para el grupo de control y 129 mL/kg/día para el grupo de tratamiento). El grupo de tratamiento también mostró un aumento general en el peso corporal, el desarrollo del instinto de succión y el crecimiento de las pezuñas, el pelo y la fuerza muscular. Tampoco hubo hallazgos histopatológicos en el intestino delgado o grueso que pudieran atribuirse a la alimentación enteral de grasas prehidrolizadas en forma de ácidos grasos libres y monoglicéridos.

[0322] Los bebés prematuros a menudo experimentan un crecimiento subóptimo, que puede afectar el desarrollo de los órganos, la vulnerabilidad a las infecciones y los trastornos respiratorios o intestinales. El crecimiento subóptimo generalmente es el resultado de una mala digestión de las grasas y una mala absorción de nutrientes debido a la inmadurez del páncreas y el tracto intestinal, así como a la falta de lipasa estimulada por sales biliares que es necesaria para la digestión de las grasas y la posterior absorción de grasas. Nueve días de alimentación enteral con fórmula nutricional hidrolizada usando el dispositivo 200 mejoraron significativamente la absorción de grasa, lo que dio como resultado una mejor velocidad de crecimiento de 3,6 g/kg/día en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control (grupo de control 17,5 ± 6,6 frente al grupo de tratamiento 21,1 ± 4,6 g/kg/día). De hecho, se registró un aumento del 21% en la velocidad de crecimiento en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control ($p = 0,179$). Es importante tener en cuenta que los volúmenes de fórmulas diarias se equipararon entre los grupos.

[0323] Para demostrar el efecto del uso del dispositivo 200 sobre los niveles de concentración plasmática de DHA y AA, se analizaron los niveles sanguíneos al inicio del estudio (antes del uso del dispositivo 200) y al final del periodo de tratamiento (9.º día de tratamiento). Se demostró un aumento significativo del 15% y el 22%, respectivamente, en las concentraciones plasmáticas de DHA y AA en el grupo de tratamiento después de 9 días de uso. Los niveles plasmáticos aumentados de DHA y AA desde el inicio hasta el día 9 fueron los siguientes:

- i. DHA:

1. Control: $51,6 \pm 7,4$ a $51,4 \pm 15,8$ $\mu\text{g/mL}$, $p = \text{NS}$
 2. Tratamiento: $47,4 \pm 5,4$ a $55,7 \pm 6,7$ $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,005$

5 ii. AA:

1. Control: $95,4 \pm 16,5$ a $105,3 \pm 32,1$ $\mu\text{g/mL}$, $p = \text{NS}$
 2. Tratamiento: $87,5 \pm 14,9$ a $112,2 \pm 27,4$ $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,047$

10 **[0324]** Como se muestra anteriormente, los niveles plasmáticos de DHA al inicio del estudio en el grupo de control fueron de $51,6 \pm 7,4$ $\mu\text{g/mL}$ y no cambiaron al final del estudio ($51,4 \pm 15,8$ $\mu\text{g/mL}$ con una diferencia de $0,4$ $\mu\text{g/mL}$). Por el contrario, en el grupo de tratamiento, los niveles plasmáticos de DHA aumentaron en $8,3$ $\mu\text{g/mL}$ de $47,4 \pm 5,4$ $\mu\text{g/mL}$ al inicio del estudio a $55,7 \pm 6,7$ $\mu\text{g/mL}$ después de 9 días de uso ($p = 0,005$).

15 **[0325]** De manera similar al aumento en la concentración de DHA, los niveles plasmáticos de AA aumentaron durante el estudio de nueve días con el uso del dispositivo 200 en el grupo de tratamiento en $24,7$ $\mu\text{g/mL}$ (un aumento del 28%) en comparación con el grupo de control, que vio un aumento de solo $9,9$ $\mu\text{g/mL}$ (un aumento del 10%).

[0326] También hubo pérdidas de grasa fecal significativamente reducidas de LC-PUFA críticos en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control, lo que sugiere una mejor absorción de grasa cuando los lechones fueron alimentados con grasas prehidrolizadas utilizando el dispositivo 200. Esta reducción en la pérdida de grasa fecal se corresponde con los niveles plasmáticos mejorados observados en el estudio. Los niveles de ácidos grasos críticos (g/100 g de ácidos grasos del porcentaje de grasa total) en las heces se muestran en la Tabla 29, a continuación.

25

Tabla 29. Contenido de LC-PUFA fecal

Grupos	PUFA	LA	AA	DHA	Omega-6	Omega-3
(g/100 g de FA)						
Control	6,61 (3,26)	4,53 (2,98)	0,779 (0,248)	0,481 (0,199)	4,99 (3,47)	0,85 (0,34)
Tratamiento	2,79 (1,71)	2,06 (1,18)	0,178 (0,172)	0,142 (0,084)	2,29 (1,27)	0,32 (0,16)
% de reducción	58% ↓	54% ↓	77% ↓	70% ↓	54% ↓	63% ↓
Valor de p	0,011	0,038	0,001	0,002	0,045	0,003

30 **[0327]** Además, el contenido fecal de ácidos grasos de cadena media (C8-C12) también fue menor en un 54,7% con el uso del dispositivo 200 (control $15,77 \pm 7,66$ frente a tratamiento $7,13 \pm 4,96$ g/100 g de FA, $p = 0,009$), lo que indica una hidrólisis eficiente de todos los triglicéridos de la fórmula infantil.

35 **[0328]** También hubo una mejor absorción de los LC-PUFA en los tejidos seleccionados, como los enterocitos del intestino delgado, en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control. Además, no se observó ningún impacto negativo en el perfil de proteínas, glucosa, triglicéridos o niveles de colesterol en el grupo de tratamiento (no hubo una diferencia significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo de control, y los niveles estaban dentro del rango normal para esa edad en ambos grupos).

40 **[0329]** En resumen, el uso del dispositivo 200 con alimentación enteral por sonda gástrica con fórmula infantil prematura durante 9 días fue seguro y bien tolerado. La administración de grasas prehidrolizadas dio como resultado una mejora del peso corporal (en el rango clínico objetivo) y una mayor absorción de grasa total y LC-PUFA, lo que se demostró mediante un aumento significativo de los niveles plasmáticos y una disminución en el contenido de grasa fecal.

45 Dispositivos ilustrativos 200

Dispositivo de ejemplo 1

50 **[0330]** Una realización ejemplar del dispositivo 200 puede incluir una combinación de características, como se describe a continuación. El dispositivo 200 puede incluir una región interior cilíndrica hueca, que puede definir una cámara 222. La cámara 222 puede tener un diámetro interior de aproximadamente $1,56$ cm, una altura de aproximadamente $1,94$ cm y un volumen de aproximadamente $3,70$ mL. La superficie externa del cuerpo del dispositivo 210 también puede ser cilíndrica, o puede estar conformada para facilitar el agarre. Por ejemplo, una sección transversal exterior del cuerpo del dispositivo 210 puede ser poligonal, por ejemplo, hexagonal. Una longitud del cuerpo del dispositivo 210 puede ser de aproximadamente $4,42$ cm, y un primer conector 240 y un segundo conector 270

pueden extenderse de una región superior y una región inferior del cuerpo del dispositivo 210, respectivamente. El primer y segundo conectores pueden ser conectores ENFit convencionales para su uso con dispositivos enterales. El primer conector 240 puede ser un conector hembra, y el segundo conector 270 puede ser un conector macho, o viceversa. El conector hembra puede tener un diámetro interior en una región de entrada que es mayor que un diámetro interior del conector macho en una región de salida, de modo que el conector hembra pueda acomodar el conector macho dentro de él. Por ejemplo, el primer conector 240 puede tener un diámetro interior en una región de entrada de aproximadamente 6,3 mm, o puede estar dimensionado de otro modo para cumplir con la norma ENFit. El segundo conector 270 puede tener un diámetro interior en una región de salida de aproximadamente 1,9 mm, o puede tener otro tamaño para cumplir con la norma ENFit. El primer y/o segundo conectores y el cuerpo del dispositivo 210 pueden estar formados por un elastómero termoplástico o plástico rígido, por ejemplo, un policarbonato. En algunas realizaciones, el cuerpo del dispositivo 210 puede estar hecho de un plástico rígido, tal como policarbonato, que es transparente para permitir que un usuario vea el contenido del dispositivo 200, por ejemplo, las partículas 300 contenidas dentro de la cámara 222 o la fórmula que pasa a través del dispositivo 200 durante el uso.

[0331] Un filtro de entrada 250 puede estar situado adyacente a la entrada 212, y un filtro de salida 260 puede estar situado adyacente a la salida 230 del dispositivo 200. Los filtros pueden ser filtros de trayectoria tortuosa formados de polietileno. Tal como se ha analizado anteriormente, un filtro de entrada tortuoso 250 puede promover la dispersión de la fórmula nutricional entrante de manera más uniforme a través de la cámara 222 o puede promover la disrupción de las gotitas de grasa y/o la emulsificación de la fórmula nutricional entrante. El filtro de salida 270 puede ser un filtro tortuoso para retener eficazmente las partículas 300 dentro de la cámara 222. Los filtros de entrada y salida pueden ser del mismo tipo de filtro para simplificar los procesos de fabricación o de la cadena de suministro. El diámetro del filtro de entrada puede ser de aproximadamente 15,0 mm, y el filtro de entrada 250 puede tener un espesor de aproximadamente 3,2 mm y un tamaño de poro de aproximadamente 100 µm. El diámetro del filtro de salida puede ser de aproximadamente 17,1 mm, y el filtro de entrada 260 también puede tener un espesor de aproximadamente 3,2 mm y un tamaño de poro de aproximadamente 100 µm. En algunas realizaciones, los tamaños específicos de los filtros de salida y entrada pueden depender en parte de las consideraciones de fabricación. Por ejemplo, si se utiliza un ajuste a presión para incorporar los filtros en el dispositivo 200, entonces el filtro insertado primero durante la fabricación puede tener un diámetro menor que el filtro insertado en segundo lugar en el dispositivo 200.

[0332] La cámara 222 de este dispositivo ilustrativo 200 puede contener partículas 300 con un diámetro medio de aproximadamente 220 µm a aproximadamente 350 µm con una distribución de tamaño de partícula normal, aunque las variaciones alternativas de esta realización pueden incluir partículas 300 con un diámetro medio de hasta aproximadamente 500 µm, por ejemplo, aproximadamente 460 µm. Las partículas 300 pueden incluir o pueden no incluir finos (partículas mucho más pequeñas, por ejemplo, que tienen diámetros de menos de aproximadamente 50 µm). Las partículas 300 pueden ser generalmente esféricas y pueden tener una densidad de masa de aproximadamente 0,25 g/mL a aproximadamente 0,36 g/mL y un nivel de humedad de partículas de <5% cuando están secas. Las partículas 300 pueden ser porosas y pueden tener diámetros de poro de aproximadamente 10 nm a aproximadamente varios cientos de nm, que pueden estar ubicados en la superficie y dentro del interior de las partículas individuales 300. Las partículas 300 pueden tener una mezcla de superficies lisas y texturizadas. Las partículas 300 pueden estar formadas por aproximadamente el 58% de dimetacrilato de etilenglicol, el 41% de metacrilato de butilo y el 1% de metacrilato de glicidilo. En realizaciones alternativas, las partículas 300 pueden estar formadas por aproximadamente el 60% de dimetacrilato de etilenglicol, el 39% de metacrilato de butilo y el 1% de metacrilato de glicidilo. Las partículas 300 también pueden incluir un grupo funcional, por ejemplo, aproximadamente el 1% de un grupo epoxi (por ejemplo, GMA). Las variaciones de ejemplo de esta realización pueden contener niveles de epóxido (por ejemplo, GMA) de aproximadamente el 0%, 0,25%, 2% o 5%. Las partículas 300 también pueden incluir aproximadamente del 7% al 10% de PEG, aunque, en algunas variaciones de esta realización, se puede incluir menos PEG o nada PEG en las partículas 300.

[0333] Las partículas 300 pueden incluir lipasa de *Rhizopus oryzae* inmovilizada principalmente por unión covalente. Se pueden unir aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg de lipasa de *Rhizopus oryzae* por gramo de partícula (en peso seco) a las partículas 300. En algunas realizaciones, una lipasa de *Rhizopus oryzae* altamente purificada puede inmovilizarse en las partículas 300 principalmente mediante unión covalente. La *Rhizopus oryzae* altamente purificado puede tener una mayor capacidad para hidrolizar grasas a medida que la fórmula nutricional 110 se expone al dispositivo 200. Se pueden unir aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg de lipasa purificada de *Rhizopus oryzae* por gramo de partícula (en peso seco) a las partículas 300.

[0334] Aproximadamente el 90-95% de la cámara 222 puede llenarse con partículas 300, dejando un espacio superior de aproximadamente el 5-10% del volumen de la cámara. El dispositivo 200 puede llenarse por peso para conseguir este espacio superior o puede llenarse según el volumen. Dependiendo de la densidad y el tamaño de las partículas (que pueden variar ligeramente incluso de un lote a otro de partículas 300), los pesos de llenado promedio para esta realización pueden variar de entre aproximadamente 0,9 y 1,1 g a entre aproximadamente 1,0 y 1,2 g de partículas cargadas en la cámara 222. Este peso de partículas 300 se puede incorporar en la cámara 222 para lograr un espacio superior de aproximadamente el 5-10% de la cámara 222. En otras realizaciones, la cámara 222 puede llenarse solo con referencia al volumen de llenado, en lugar del peso de llenado.

[0335] El dispositivo 200 puede configurarse para su uso con un caudal de aproximadamente 0,4 a 2,0 mL/min de fórmula nutricional 110 que pasa a través del dispositivo 200 y, en algunas realizaciones, puede configurarse para su uso con un caudal de hasta aproximadamente 10,0 mL/min. La diferencia de caudal entre el caudal fijado en la bomba 120 y el caudal alcanzado a través del dispositivo 200 puede ser del 10% o menos. El dispositivo 200 puede diseñarse para la administración de hasta aproximadamente 500 mL de fórmula nutricional por alimentación. El dispositivo 200 puede diseñarse para la administración de hasta aproximadamente 1000 mL de fórmula nutricional por alimentación. Un dispositivo 200 según esta realización puede alcanzar más del 90% de eficiencia de hidrólisis para la mayoría de los tipos de fórmulas nutricionales.

Dispositivo de ejemplo 2

[0336] Las realizaciones ejemplares del dispositivo 200 también se pueden configurar para acomodar caudales más rápidos de fórmulas nutricionales que pasan a través del dispositivo, por ejemplo, para reducir el tiempo de alimentación, o para acomodar mayores volúmenes de fórmula nutricional por alimentación sin comprometer la eficiencia de la hidrólisis. Por ejemplo, la cámara 222 puede tener una altura mayor en comparación con el Ejemplo de dispositivo 1, más arriba, para acomodar más partículas 300 y/o más fórmula nutricional 110, y la longitud del cuerpo general 210 puede ser más alta para acomodar una cámara más alta 222. Por ejemplo, algunas realizaciones pueden aumentar la altura de la cámara 222 en aproximadamente 5 cm (para una altura total de la cámara de aproximadamente 6,94 cm) o en aproximadamente 2,91 cm (para una altura total de la cámara de aproximadamente 4,85 cm), lo que puede permitir la incorporación de hasta aproximadamente 3 g adicionales de partículas 300 en la cámara 222. En otras realizaciones, la cámara 222 puede tener dimensiones similares a las del Ejemplo de dispositivo 1 o puede tener las mismas dimensiones.

[0337] Se pueden usar tamaños de partícula más grandes en los dispositivos 200 diseñados para acomodar un caudal más rápido y/o una mayor cantidad de fórmula nutricional 110 que se hace pasar a través del dispositivo 200. Por ejemplo, las partículas 300 pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 375 µm o más con una distribución de tamaño de partícula normal. Las partículas más grandes pueden reducir la probabilidad de obstrucción o taponamiento que puede ser más probable que ocurra cuando se utilizan caudales más altos, fórmulas nutricionales más viscosas o mayores volúmenes de fórmulas nutricionales. Por ejemplo, algunas fórmulas nutricionales pueden producir partículas semisólidas tras la hidrólisis, que pueden acumularse en el dispositivo 200. Si se usan partículas más grandes, también se pueden usar filtros de entrada y/o salida con diámetros de poro más grandes, por ejemplo, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 150 µm. De lo contrario, el dispositivo 200 de este Ejemplo de dispositivo 2 puede ser similar al dispositivo 200 del Ejemplo de dispositivo 1 anterior.

[0338] El dispositivo 200 de este ejemplo puede adaptarse al uso con caudales de hasta aproximadamente 10 mL/minuto (600 mL/hora) o para su uso con volúmenes de hasta 1000 mL o más de fórmula nutricional por alimento.

Dispositivo de ejemplo 3

[0339] Las realizaciones ejemplares del dispositivo 200 también se pueden configurar para su uso con bebés prematuros, bebés nacidos a término, neonatos, lactantes y/o niños pequeños. Para dispositivos para neonatos o lactantes, por ejemplo, se pueden realizar modificaciones al dispositivo 200 en algunas realizaciones. Por ejemplo, el volumen de la cámara 222 puede reducirse a aproximadamente V al % del volumen de la cámara del dispositivo descrito en el Ejemplo de dispositivo 1, anterior. Por consiguiente, el diámetro y/o la altura de la cámara 222 y del cuerpo general del dispositivo pueden reducirse para lograr este volumen más bajo.

[0340] Como se ha descrito anteriormente, la administración de la fórmula nutricional 110 prehidrolizada usando el sistema 100 con el dispositivo 200 puede permitir la administración directa de ácidos grasos hidrolizados y absorbibles al tracto gastrointestinal de un sujeto antes de la ingestión. Además, el dispositivo 200 puede ser compatible con un amplio intervalo de fórmulas nutricionales complejas disponibles en el mercado y puede no afectar negativamente a otros nutrientes en la fórmula nutricional. Además, el dispositivo 200 puede permitir la normalización de la ingesta de calorías y el equilibrio y absorción de ácidos grasos del sujeto, lo que puede proporcionar ventajosamente una opción más controlada para que los proveedores de atención médica mejoren su gestión y tratamiento de personas con producción pancreática comprometida o mala absorción de lípidos.

[0341] En algunas realizaciones, un procedimiento para suministrar la fórmula nutricional 110 usando el dispositivo 200 puede incluir las siguientes etapas. La etapa 1 puede incluir la preparación de una fuente de fórmula nutricional 110. Por ejemplo, la etapa 1 puede incluir la obtención y/o preparación de la fórmula nutricional 110 de un volumen predeterminado en un recipiente, por ejemplo, una bolsa, vial, jeringa o botella. La etapa 2 puede incluir la conexión de forma fluida la fuente de fórmula nutricional 110 al dispositivo 200 mediante el uso de uno o más tubos y conectores, tal como el primer tubo 122 que tiene conectores de tubo en sus extremos. La etapa 2 puede incluir además la conexión de un primer conector de tubo del primer tubo 122 a la fuente de fórmula nutricional 110 y conectar un segundo conector de tubo del primer tubo 122 al dispositivo 200 o primer conector 240 del dispositivo 200. La etapa 3 puede incluir la conexión fluida del dispositivo 200 a una sonda de alimentación enteral. Por ejemplo, la etapa 3

puede incluir la conexión del dispositivo 200 o el segundo conector 270 del dispositivo 200 a una sonda de alimentación enteral o un conector a una sonda de alimentación enteral. La sonda de alimentación enteral puede, por ejemplo, tener un extremo colocado temporal o permanentemente en conexión fluida con el tracto GI o nasogástrico de un sujeto. La etapa 4 puede incluir la instalación de la bomba 120 en el sistema 100 y el establecimiento de un caudal de la bomba 120 para dirigir la fórmula nutricional 110 a través de los tubos y el dispositivo 200. Alternativamente, la bomba 120 puede reemplazarse con una jeringa. En las realizaciones de alimentación por gravedad, es posible que la etapa 4 no sea necesaria. Las etapas 1 a 4 se pueden realizar en cualquier orden.

[0342] La etapa 5 puede incluir el direccionamiento de la fórmula nutricional 110 al dispositivo 200 usando la bomba 120, una jeringa o por la influencia de la gravedad. La etapa 5 puede incluir además el cebado de la fórmula nutricional 110 en y a través del dispositivo 200 y los tubos, por ejemplo, el primer tubo 122 y el tubo entérico 124. El cebado puede operarse automática o manualmente configurando o ajustando la bomba 120 para llenar el dispositivo 200 y los tubos con la fórmula nutricional 110 antes de que los tubos se conecten al paciente. El sistema de cebado 100 puede reducir la cantidad de aire dispensado al paciente antes de la alimentación de la fórmula nutricional 110. La bomba 120 puede funcionar a una velocidad más rápida durante el cebado que durante la alimentación enteral de la fórmula nutricional 110. En dichas realizaciones, el dispositivo 200 puede diseñarse para garantizar que las velocidades de bombeo más rápidas que se producen durante el cebado no dañen o alteren el funcionamiento del dispositivo 200. La etapa 5 también puede incluir el enjuague, que se puede realizar automática o manualmente. Por ejemplo, en realizaciones reutilizables, una bomba puede ajustarse en un modo de lavado para purgar una solución a través de la tubería de la bomba para vaciar adecuadamente toda fórmula residual, lo que permite que la tubería se use más de una vez.

[0343] La etapa 6 puede incluir el direccionamiento de la fórmula nutricional 110 a través de la entrada 212, el filtro de entrada 250 y las partículas 300 en la cámara 222 del dispositivo 200. En algunas realizaciones, la etapa 6 puede incluir además la distribución de la fórmula nutricional 110 a través del filtro de entrada 250 y a través de las partículas 300 en la cámara 222. La etapa 7 puede incluir la posibilidad de que la lipasa 710 sobre las partículas 300 del dispositivo 200 se exponga y/o interactúe con las moléculas de grasa en la fórmula nutricional 110 dirigiendo y/o distribuyendo el flujo de la fórmula nutricional 110 a través de las partículas 300. La etapa 7 puede incluir además la posibilidad de que las partículas 300 se mezclen con la fórmula nutricional 110 y se muevan con la dinámica de flujo de la fórmula nutricional 110. La etapa 7 también puede incluir la posibilidad de que la lipasa 710 sobre las partículas 300 hidrolice los triglicéridos que tienen LC-PUFA en la fórmula nutricional 110. En algunas realizaciones, las etapas 6 y 7 pueden ocurrir esencialmente al mismo tiempo.

[0344] La etapa 8 puede incluir el direccionamiento de la fórmula nutricional 110 a través del filtro de salida 260 y la salida 282 mientras se retienen las partículas 300 en el dispositivo 200. La etapa 9 puede incluir el direccionamiento de la fórmula nutricional 110 a través de la sonda de alimentación enteral al paciente. La etapa 10 puede incluir la desconexión del dispositivo 200 del sistema 100, la eliminación del dispositivo 200 y/o las partículas 300, y/o la esterilización y secado del dispositivo 200.

[0345] En realizaciones alternativas, múltiples dispositivos 200 pueden estar conectados entre sí en serie (en tándem) o en paralelo. Cuando la fórmula nutricional 110 fluye a través del dispositivo 200, las grasas contenidas en la fórmula nutricional 110 entran en contacto con las superficies de las partículas 300, y las grasas pueden hidrolizarse de la forma de triglicéridos a ácidos grasos libres y monoglicéridos a través de la interacción con la lipasa en las partículas 300. El grado de hidrólisis de las grasas puede determinarse en parte por el tiempo de contacto (o residencia) de la fórmula con las partículas 300 dentro de la cámara 222, así como por el número acumulado de partículas 300 a las que se expone la fórmula nutricional 110. Aumentar el tiempo de residencia o el número de partículas a las que se expone la fórmula nutricional 110 puede producir una mayor hidrólisis de las grasas. Por lo tanto, en los casos en que un solo dispositivo 200 no proporciona por sí solo una eficiencia de hidrólisis deseada, la disposición en tándem de dos dispositivos 200 puede aumentar la hidrólisis, por ejemplo, cuando se usa con ciertas fórmulas nutricionales 110.

[0346] Conectar múltiples dispositivos 200 en serie (en tándem) puede aumentar efectivamente el tiempo de residencia acumulado y el número total de partículas a las que se expone la fórmula nutricional 110. La disposición de múltiples dispositivos 200 en tándem puede ser útil, por ejemplo, cuando se hidrolizan volúmenes más grandes de fórmula nutricional 110 o cuando se hidroliza la fórmula nutricional 110 a velocidades más rápidas. Para conectar múltiples dispositivos 200 en serie, el segundo conector 270 de un primer dispositivo 200 puede insertarse directamente en el primer conector 240 de un segundo dispositivo 200, o el segundo conector 270 de un primer dispositivo 200 puede conectarse a una tubería, que a continuación puede conectarse a un primer conector 240 de un segundo dispositivo 200. Los dispositivos en tándem pueden conectarse a la fuente de fórmula nutricional, a los tubos y al paciente, y usarse de una manera similar a la descrita en las etapas 1-10 anteriores.

[0347] Una prueba preliminar evaluó los efectos de conectar múltiples dispositivos 200 en serie frente al uso de un solo dispositivo. En la prueba preliminar, se hicieron fluir 1000 mL de Peptamen® a través de un único dispositivo 200 a una velocidad de 2 mL/minuto, y se hicieron fluir 1000 mL de Peptamen® a través de dos dispositivos 200 conectados en tándem a una velocidad de 2 mL/minuto. El porcentaje medio de hidrólisis de grasas en la fórmula nutricional hidrolizada resultante fue del 92% para el único dispositivo 200 y del 98% para la configuración en tándem.

Los resultados de la prueba indican que la configuración en tándem puede lograr eficiencias de hidrólisis que son tan altas o más altas que las eficiencias de hidrólisis logradas por un solo dispositivo 200.

[0348] Alternativamente, en lugar de conectar múltiples dispositivos en serie, la misma fórmula puede fluir a través de un solo dispositivo 200 más de una vez para aumentar efectivamente el tiempo de residencia total y la exposición a las partículas. Por ejemplo, un dispositivo 200 puede estar conectado a un primer extremo de un circuito de alimentación "vacío" que aún no está conectado a un paciente. El segundo extremo del circuito de alimentación "vacío" puede estar conectado a una fuente de fórmula nutricional. A continuación, el circuito "vacío" puede cargarse con la fórmula nutricional 110 extrayendo la fórmula nutricional 110 desde la fuente y a través del dispositivo 200 a un depósito, lo que expondría la fórmula nutricional a un paso a través del dispositivo 200. El circuito se desconectaría de la fuente de fórmula nutricional y, en su lugar, se uniría a un paciente. La alimentación procedería entonces como de costumbre, es decir, la fórmula nutricional 110 fluiría desde el depósito, a través de la cámara 222 del dispositivo 200, y hacia el paciente. Esto constituiría un segundo paso a través del dispositivo 200.

[0349] El impacto de este procedimiento de doble paso en la hidrólisis se evaluó en pruebas preliminares comparando un procedimiento de un solo paso (regular) de uso del dispositivo 200 con el procedimiento de doble paso de uso del dispositivo 200. En la prueba, dos dispositivos 200 se llenaron con una cantidad menor de partículas 300 (375 mg), y se pasaron 50 mL de fórmula infantil Similac® Special Care® 24 Cal a través de los dispositivos a un caudal de 2 mL/minuto. Para el primer dispositivo, se pasaron 50 mL de la fórmula una vez (un solo paso). Para el segundo dispositivo, se pasaron 50 mL de la fórmula dos veces (doble paso). Para simular un procedimiento de un solo paso, se cargó una jeringa con fórmula, se conectó un dispositivo 200 a la jeringa y se hizo fluir la fórmula nutricional desde la jeringa a través del dispositivo. Para simular un procedimiento de doble paso, se conectó un dispositivo 200 a una jeringa vacía. La fórmula nutricional se extrajo a través del dispositivo para cargar la jeringa, y a continuación la fórmula nutricional se hizo fluir fuera de la jeringa y a través del dispositivo. A continuación, se midió el porcentaje de grasas hidrolizadas en la fórmula pasada por el procedimiento de un solo paso y en la fórmula pasada por el procedimiento de doble paso.

[0350] El porcentaje de hidrólisis medido del procedimiento de un solo paso fue del 37%, y el porcentaje de hidrólisis medido del procedimiento de doble paso fue del 63% en este ensayo preliminar. Los datos preliminares de la prueba indican que un procedimiento de paso múltiple puede aumentar el porcentaje de hidrólisis de las fórmulas nutricionales. Los procedimientos de paso múltiple se pueden utilizar para pacientes en general o se pueden utilizar en escenarios donde hay una limitación en el número total de partículas que se pueden utilizar cada día por un paciente, o una limitación en el número total de partículas que se pueden utilizar al mismo tiempo. Por ejemplo, las restricciones regulatorias pueden limitar la cantidad total de partículas 300 a las que un paciente puede estar expuesto en un solo día. Sin embargo, la reducción en las partículas 300 utilizadas por alimentación puede disminuir la eficiencia de hidrólisis del dispositivo 200. Esta reducción en la eficiencia de la hidrólisis se puede compensar, o al menos compensar parcialmente, mediante el uso de un procedimiento de paso múltiple para aumentar el porcentaje de hidrólisis al aumentar el tiempo de residencia y/o las exposiciones a las partículas 300. Por lo tanto, los procedimientos de paso múltiple pueden ser útiles durante la preparación de alimentos, por ejemplo, para aumentar el porcentaje de hidrólisis sin introducir etapas o cambios adicionales significativos en el procedimiento de uso del dispositivo 200, particularmente para la preparación de fórmulas nutricionales para bebés en una UCIN.

[0351] Las muchas características y ventajas de la presente descripción son evidentes a partir de la memoria descriptiva detallada y, por lo tanto, se pretende cubrir todas las características y ventajas de la presente descripción que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, dado que a los expertos en la materia se les ocurrirán fácilmente numerosas modificaciones y variaciones, no se desea limitar la presente descripción a las construcciones y operaciones exactas ilustradas y descritas, y consecuentemente, todas las modificaciones y equivalentes adecuados a los que se pudiera recurrir están en el ámbito de las reivindicaciones anexas.

[0352] Además, los expertos en la materia apreciarán que la concepción donde se basa esta descripción puede usarse fácilmente como base para diseñar otras estructuras, procedimientos y sistemas para llevar a cabo los diversos fines de la presente descripción. Por consiguiente, las reivindicaciones no deben considerarse limitadas por la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de alimentación enteral para hidrolizar triglicéridos en una fórmula nutricional 110 exponiendo la fórmula nutricional a lipasa, el dispositivo que comprende:
5 un cuerpo 210 que aloja una cámara 222;
una entrada 212 configurada para acoplarse de forma fluida con una fuente de la fórmula nutricional 110, permitiendo que la fórmula nutricional 110 ingrese al dispositivo desde la fuente y fluya hacia la cámara 222;
10 una salida 230 configurada para acoplarse de forma fluida con una sonda de alimentación enteral 124, permitiendo que la fórmula nutricional 110 salga de la cámara 222 y fluya hacia la sonda de alimentación enteral 124;
una pluralidad de partículas 300 contenidas dentro de la cámara 222, donde la lipasa está unida a la pluralidad de partículas 300;
un espacio superior 223 contenido dentro de la cámara 222 que define un espacio no ocupado por la pluralidad de partículas; un filtro de entrada 250 ubicado entre la entrada 212 y la cámara 222, donde el filtro de entrada 250
15 contiene una primera pluralidad de aberturas; y
un filtro de salida 260 ubicado entre la cámara 222 y la salida 230, donde el filtro de salida 260 tiene una segunda pluralidad de aberturas, y donde la segunda pluralidad de aberturas es más pequeña que la pluralidad de partículas 300; donde los triglicéridos en la fórmula nutricional 110 se hidrolizan a medida que pasan a través de la pluralidad de partículas 300 contenidas dentro de la cámara 222;
20 **caracterizado porque** la pluralidad de partículas 300 están configuradas para pasar de una configuración seca a una configuración húmeda cuando se exponen a la fórmula nutricional 110 durante una alimentación enteral; donde, en la configuración seca, la pluralidad de partículas tiene un nivel de humedad del 0,1% al 5%, y donde, en la configuración húmeda, la pluralidad de partículas se hincha en volumen en no más del 15%, reduciendo así la cantidad de espacio superior 223 contenido dentro de la cámara.
25
2. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la lipasa está unida a la pluralidad de partículas 300 por adsorción.
3. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la pluralidad de partículas 300, cuando están secas, llenan
30 al menos el 50% de la cámara 222, donde la pluralidad de partículas 300, cuando están secas, llenan al menos el 80% de la cámara 222, o donde la pluralidad de partículas 300, cuando están secas, llenan al menos el 90% de la cámara 222.
4. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la pluralidad de partículas 300, cuando se expone a la
35 fórmula nutricional 110, llena al menos el 80% de la cámara 222, o donde la pluralidad de partículas 300, cuando se expone a la fórmula nutricional 110, llena al menos el 90% de la cámara 222.
5. El dispositivo según la reivindicación 1, donde una superficie exterior de al menos una de la pluralidad de partículas 300 es al menos parcialmente hidrófoba.
40
6. El dispositivo según la reivindicación 1, donde al menos una de la pluralidad de partículas 300 está formada por uno o más de dimetacrilato de etilenglicol, metacrilato de butilo o metacrilato de glicidilo.
7. El dispositivo según la reivindicación 5, donde al menos una de la pluralidad de partículas 300 está
45 formada por entre el 50% y el 60% en peso de dimetacrilato de etilenglicol, entre el 30% y el 45% en peso de metacrilato de butilo y entre el 0,01% y el 10% en peso de metacrilato de glicidilo.
8. El dispositivo según la reivindicación 1, donde al menos una de la pluralidad de partículas 300 está formada por entre el 0% y el 10% en peso de polietilenglicol.
50
9. El dispositivo según la reivindicación 1, donde al menos una de la pluralidad de partículas tiene una sección transversal porosa que forma superficies internas dentro de la al menos una partícula, donde opcionalmente la mediana o el promedio del diámetro de un poro de la sección transversal porosa oscila entre 250 nm y 500 nm, o donde opcionalmente la lipasa está unida a las superficies internas.
55
10. El dispositivo según la reivindicación 1, donde al menos una de una superficie externa o una superficie interna de al menos una de la pluralidad de partículas 300 incluye un grupo funcional, donde opcionalmente el grupo funcional es un grupo epoxi, y la lipasa está unida al grupo epoxi.
- 60 11. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la mediana o el promedio del diámetro de la pluralidad de partículas 300 oscila entre 100 μm y 800 μm .
12. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la pluralidad de partículas 300 comprende un primer grupo de partículas y un segundo grupo de partículas, donde el primer grupo de partículas tiene una mediana o un promedio
65 del diámetro que es diferente de la mediana o el promedio del diámetro del segundo grupo de partículas.

13. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la cantidad de la lipasa unida a la pluralidad de partículas 300 se encuentra dentro de un intervalo de 5 mg a 500 mg de lipasa por 1 g de la pluralidad de partículas 300.
- 5 14. El dispositivo según la reivindicación 1, donde al menos una de la primera pluralidad de aberturas o la segunda pluralidad de aberturas incluye una pluralidad de trayectorias tortuosas.
15. El dispositivo según la reivindicación 1, donde el filtro de entrada 250 está recubierto con al menos un emulsionante configurado para emulsionar la fórmula nutricional a medida que pasa a través del filtro de entrada 250.
- 10 16. El dispositivo según la reivindicación 1, donde el filtro de entrada 250 y el filtro de salida 260 tienen cada uno un espesor de entre 0,1 mm y 10 mm.

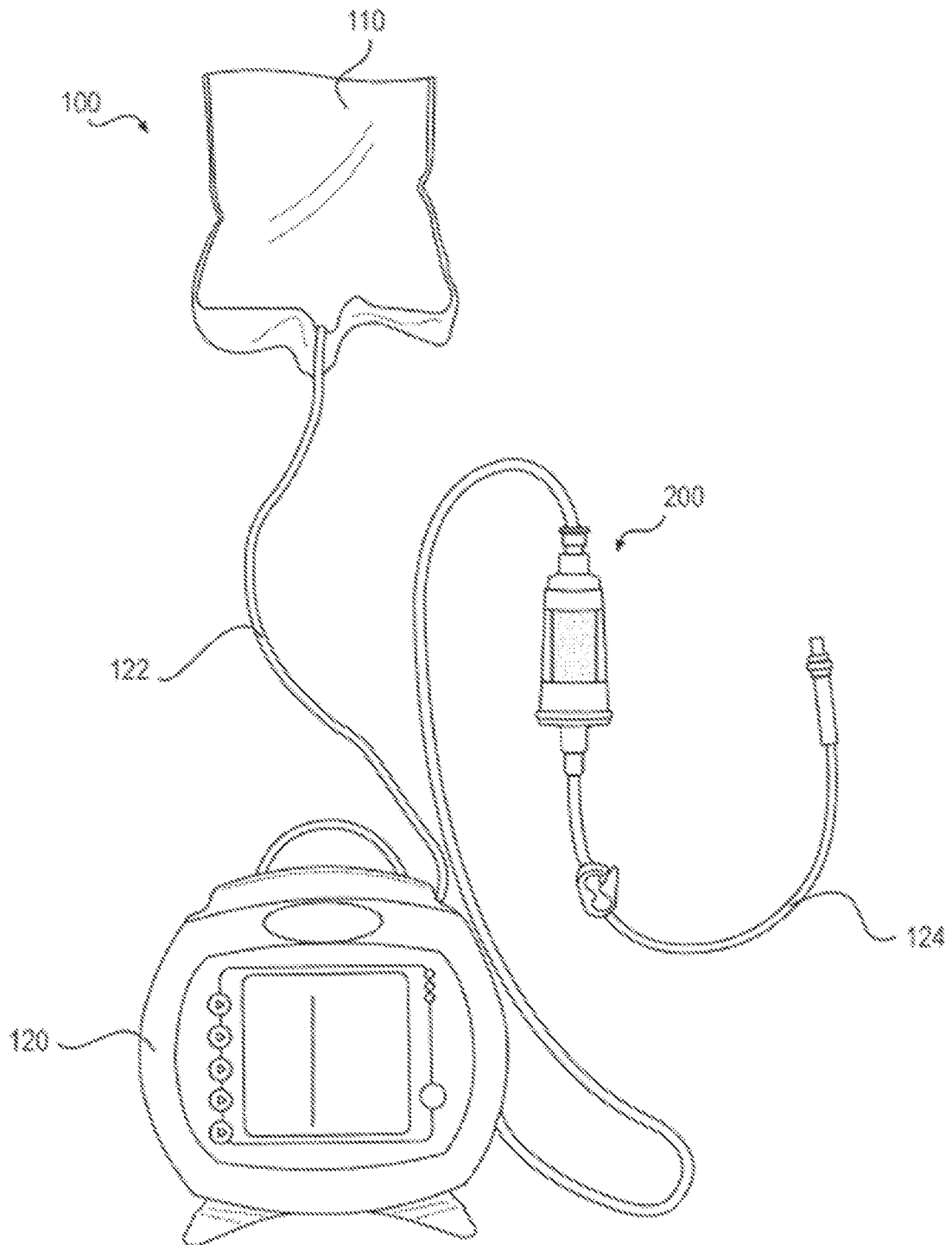


FIG. 1

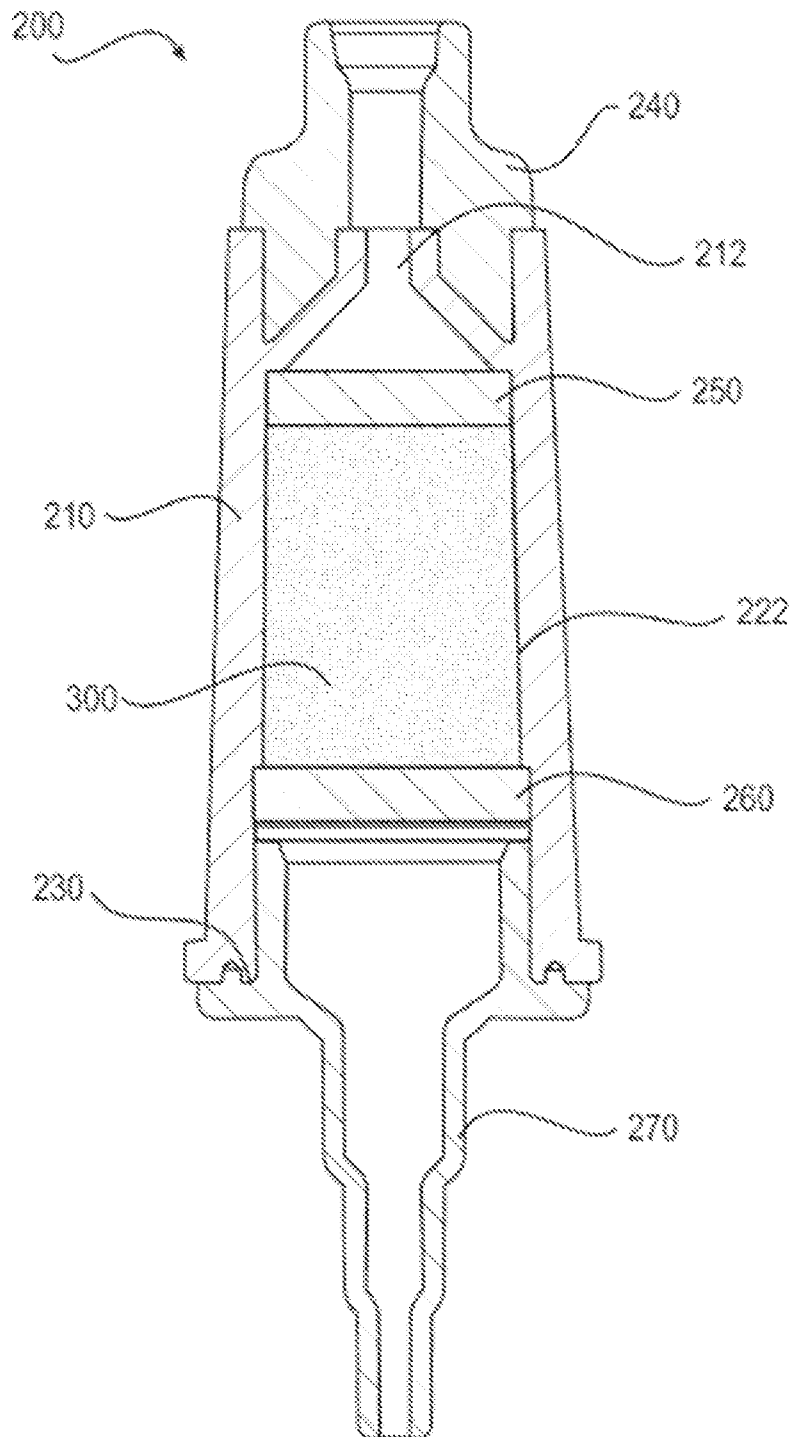


FIG. 2

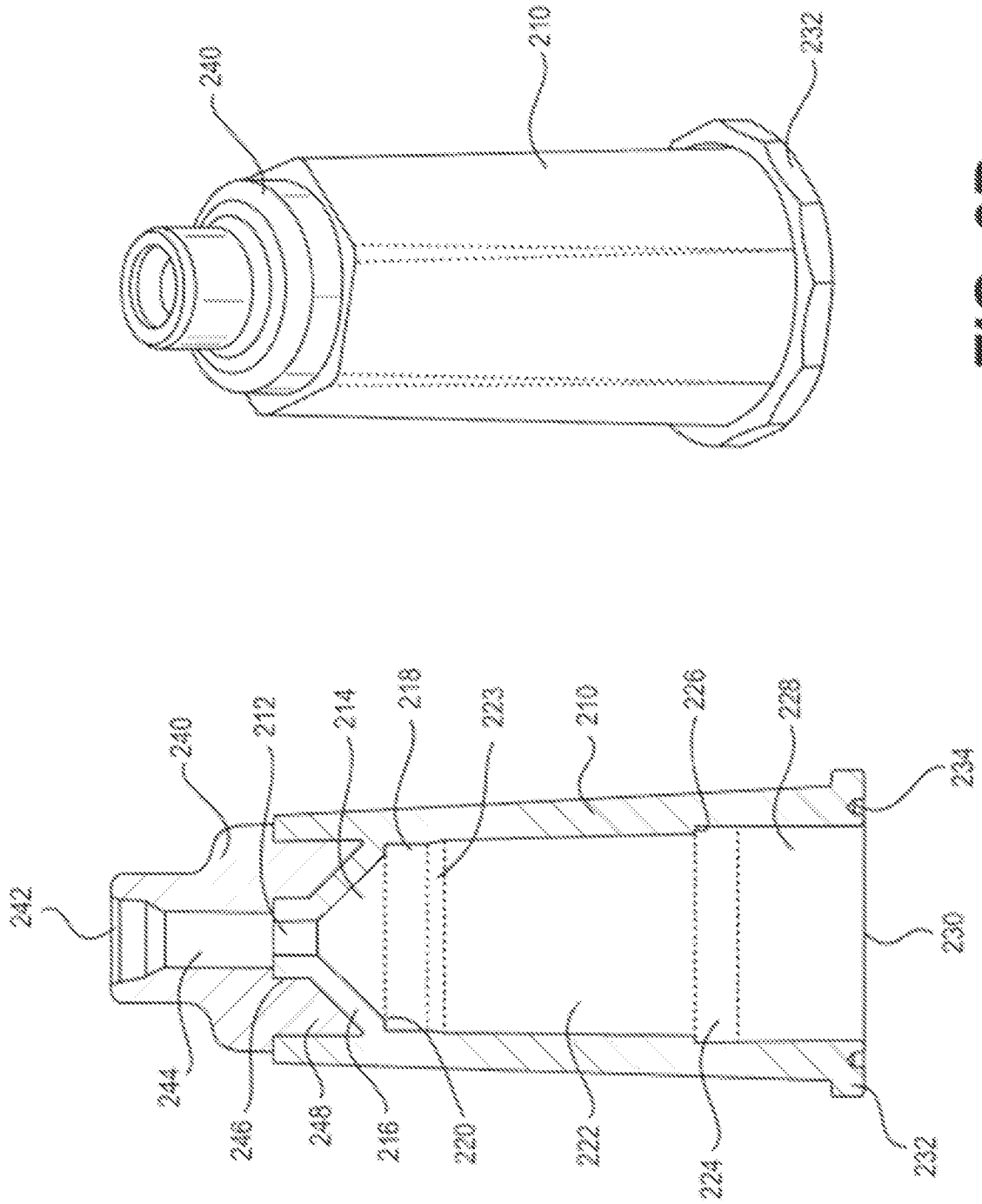


FIG. 3B

FIG. 3A

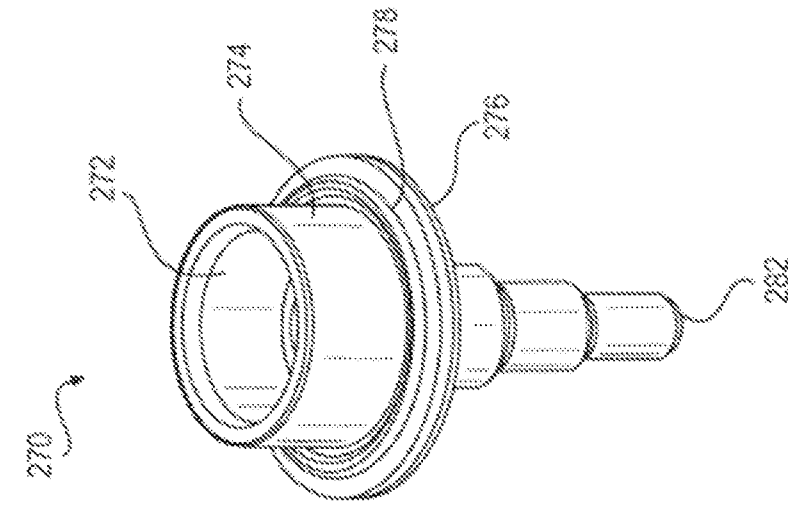


FIG. 4C

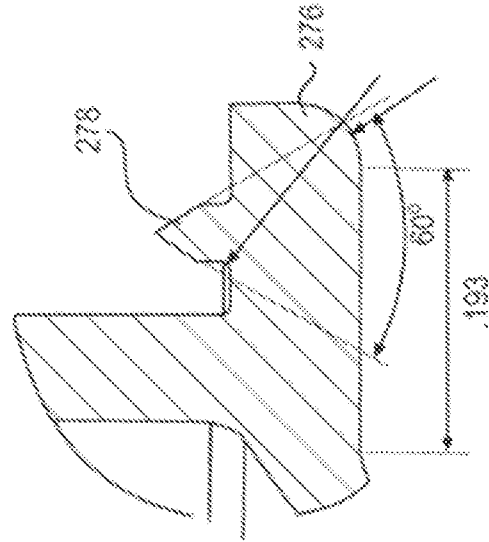


FIG. 4B

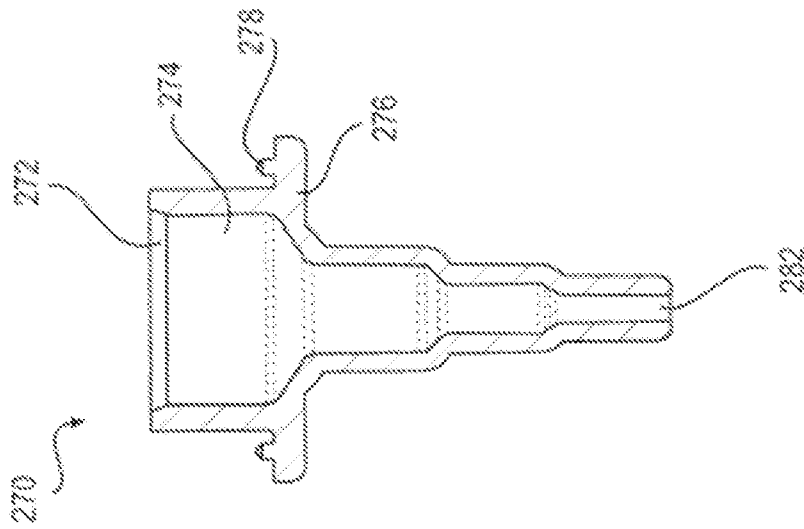


FIG. 4A

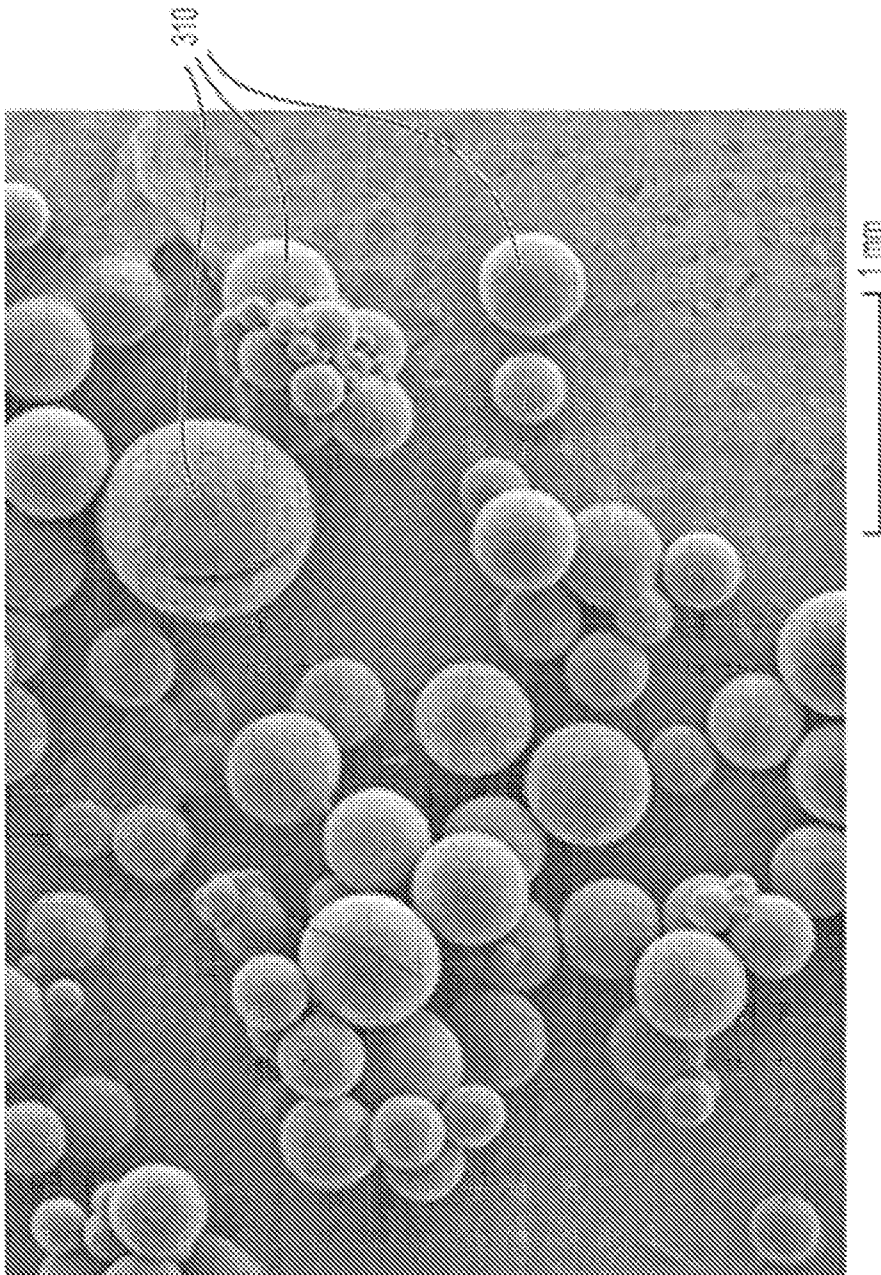


FIG. 5

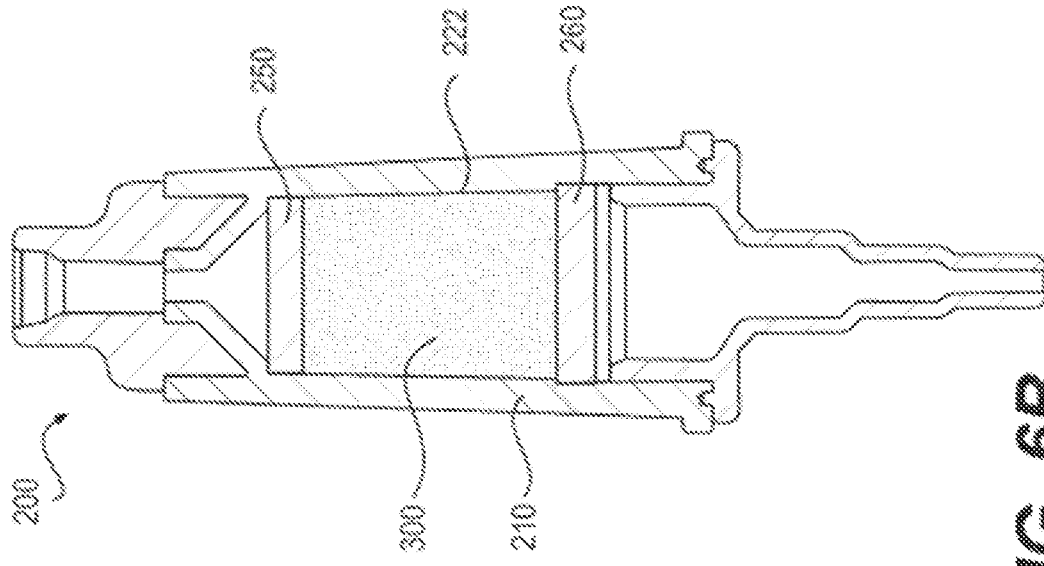


FIG. 6B

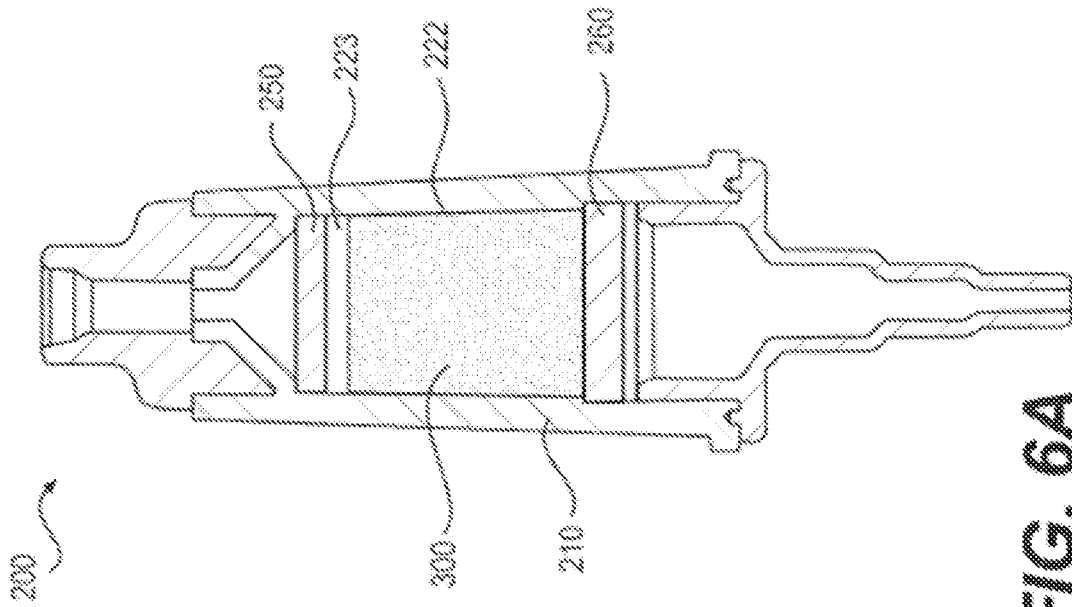


FIG. 6A

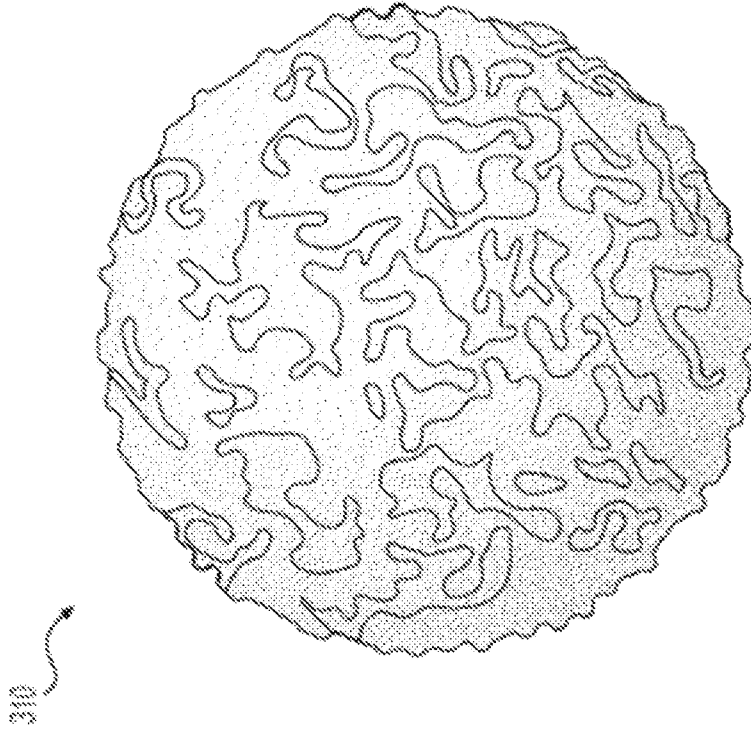


FIG. 7A

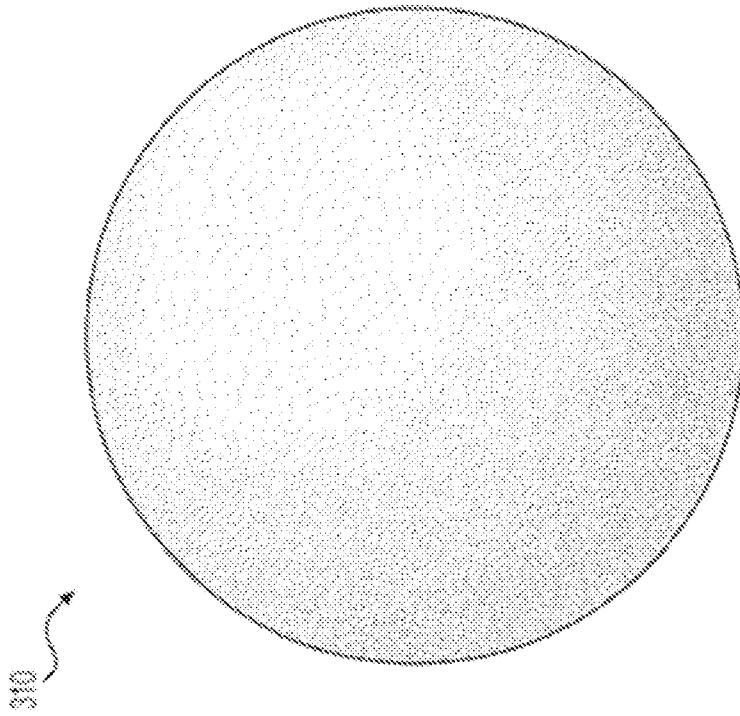


FIG. 7B

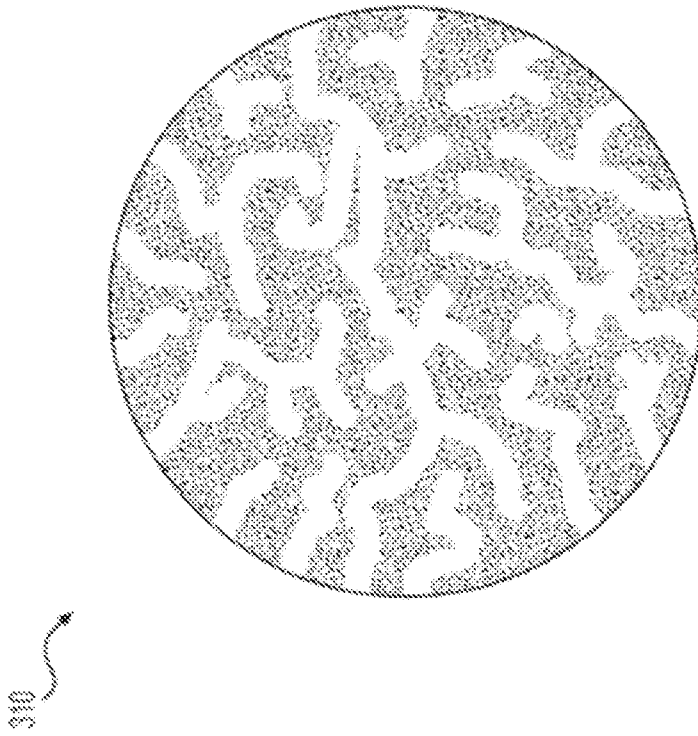


FIG. 7C

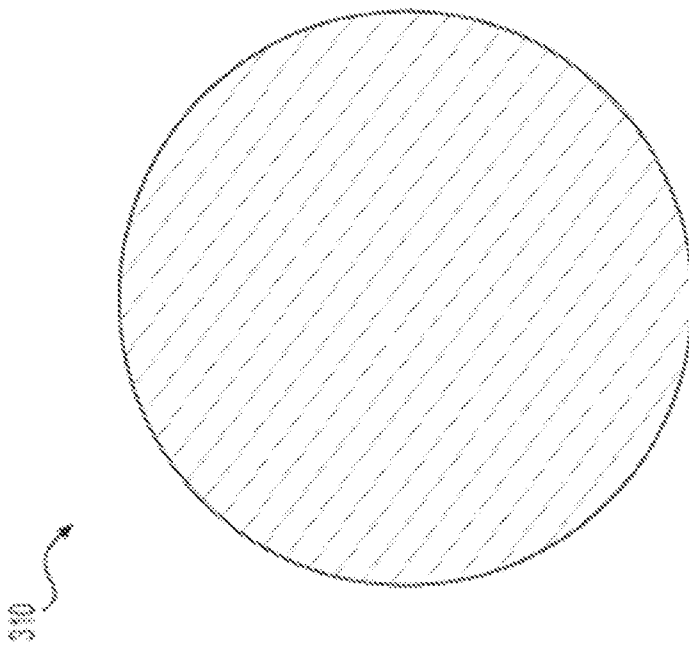


FIG. 7D

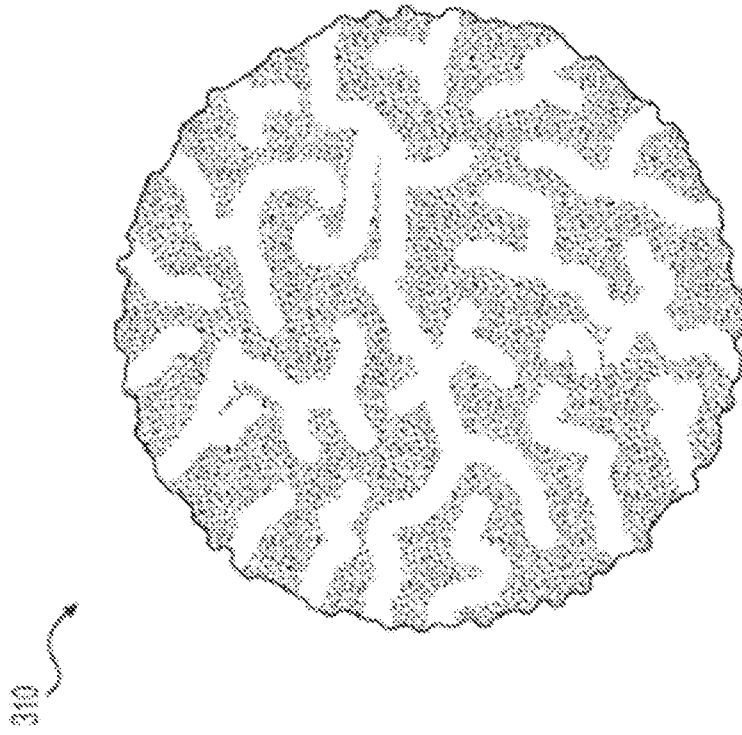


FIG. 7F

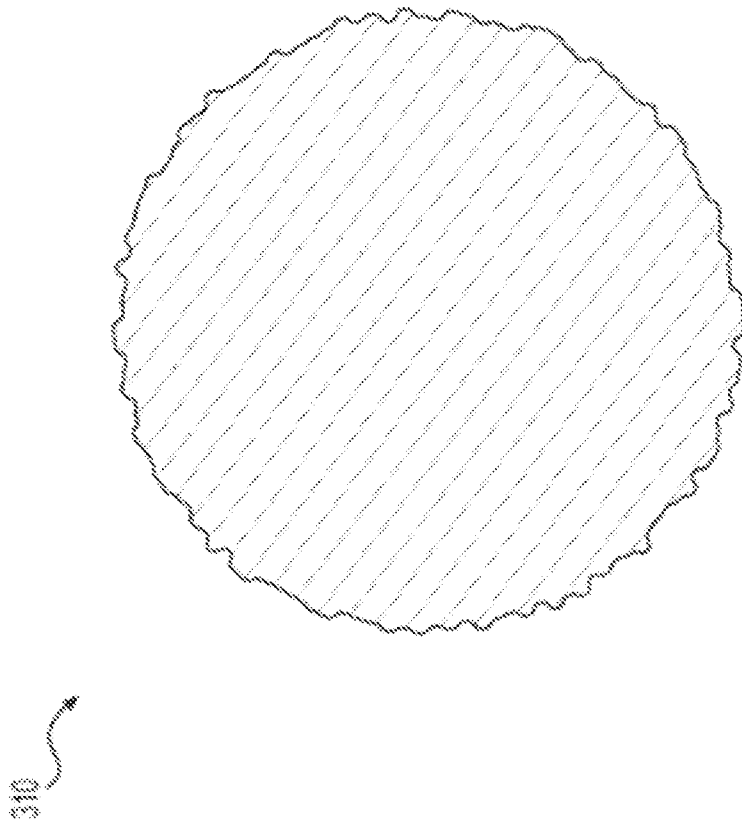
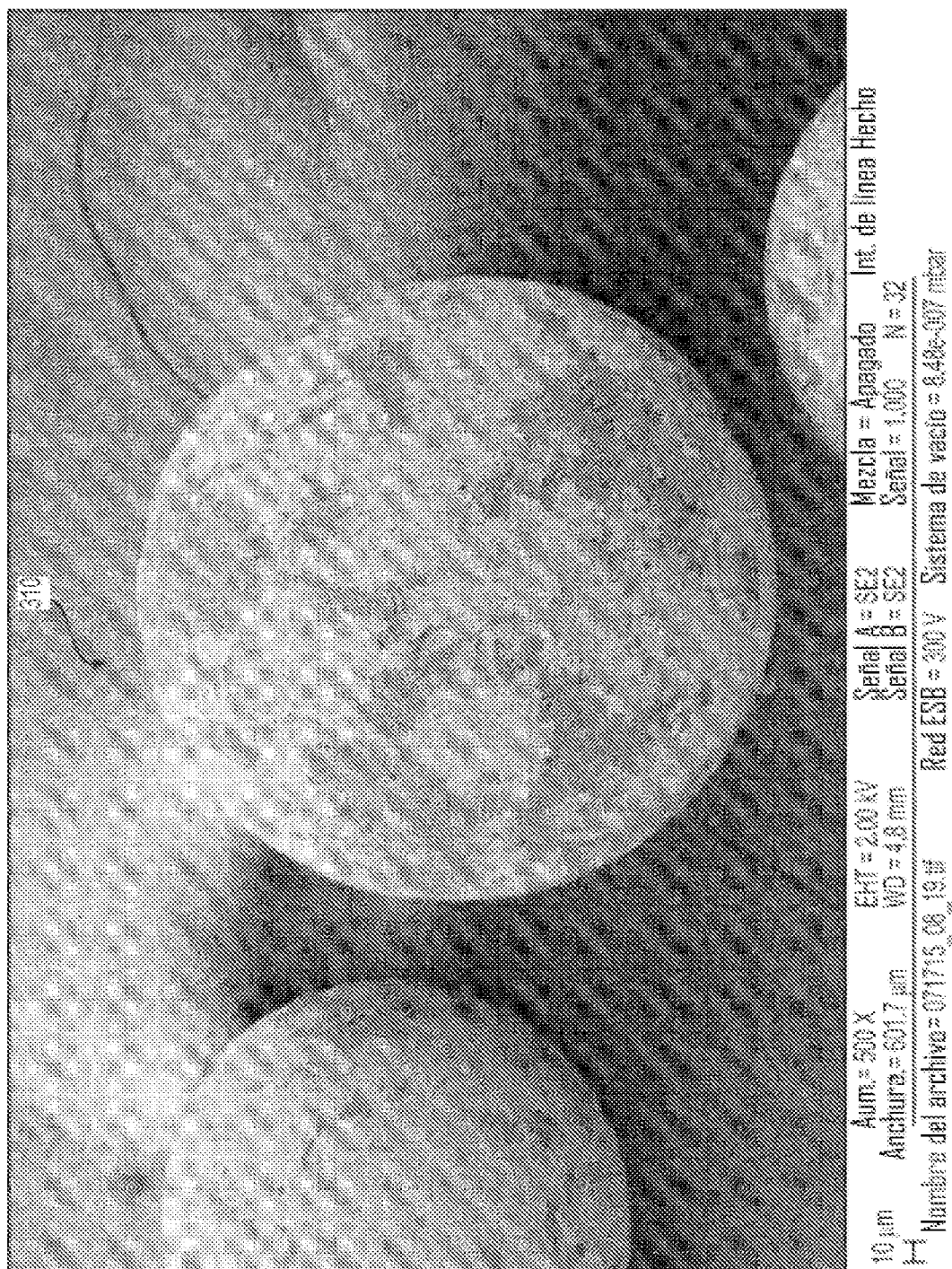


FIG. 7E



804

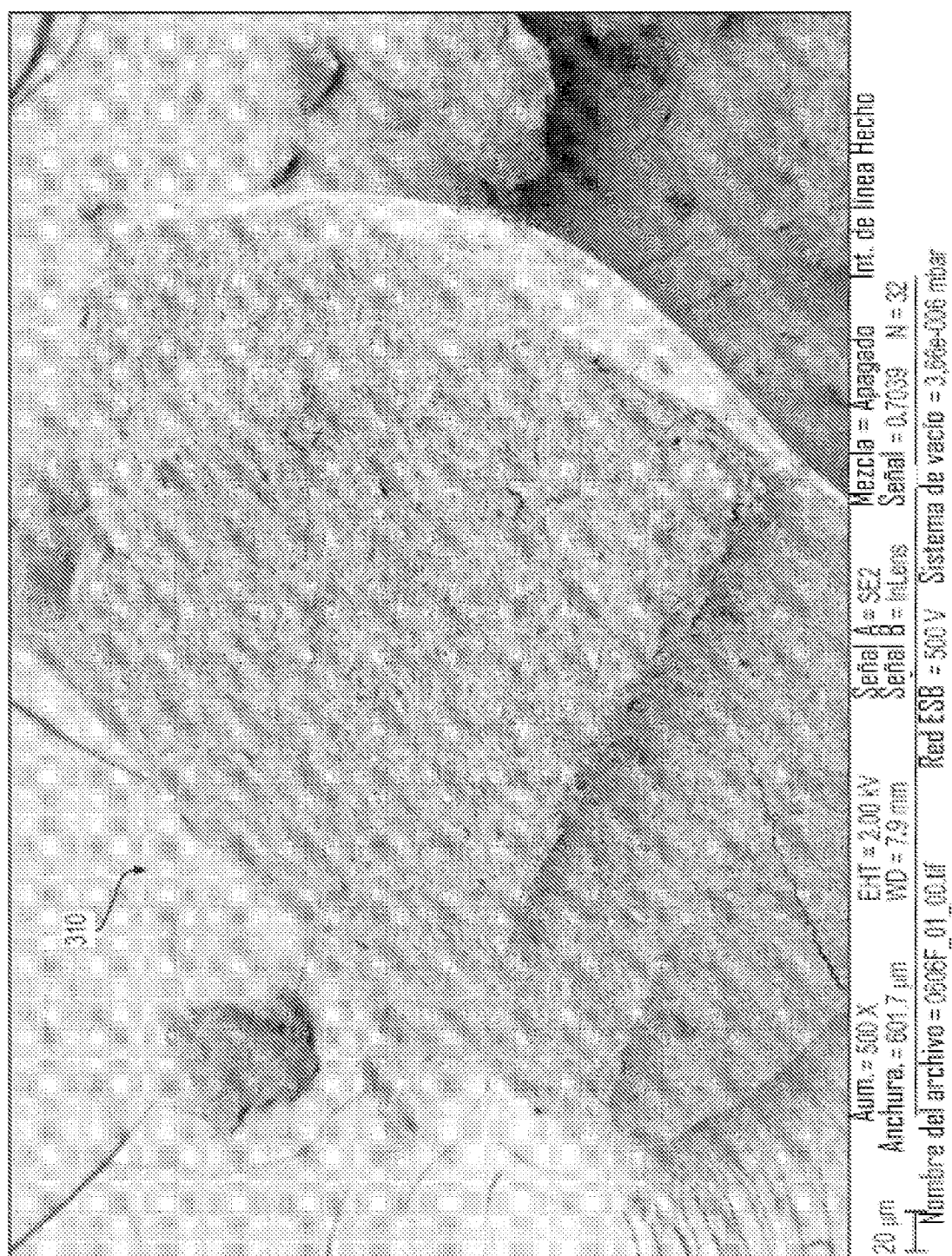


FIG. 8B

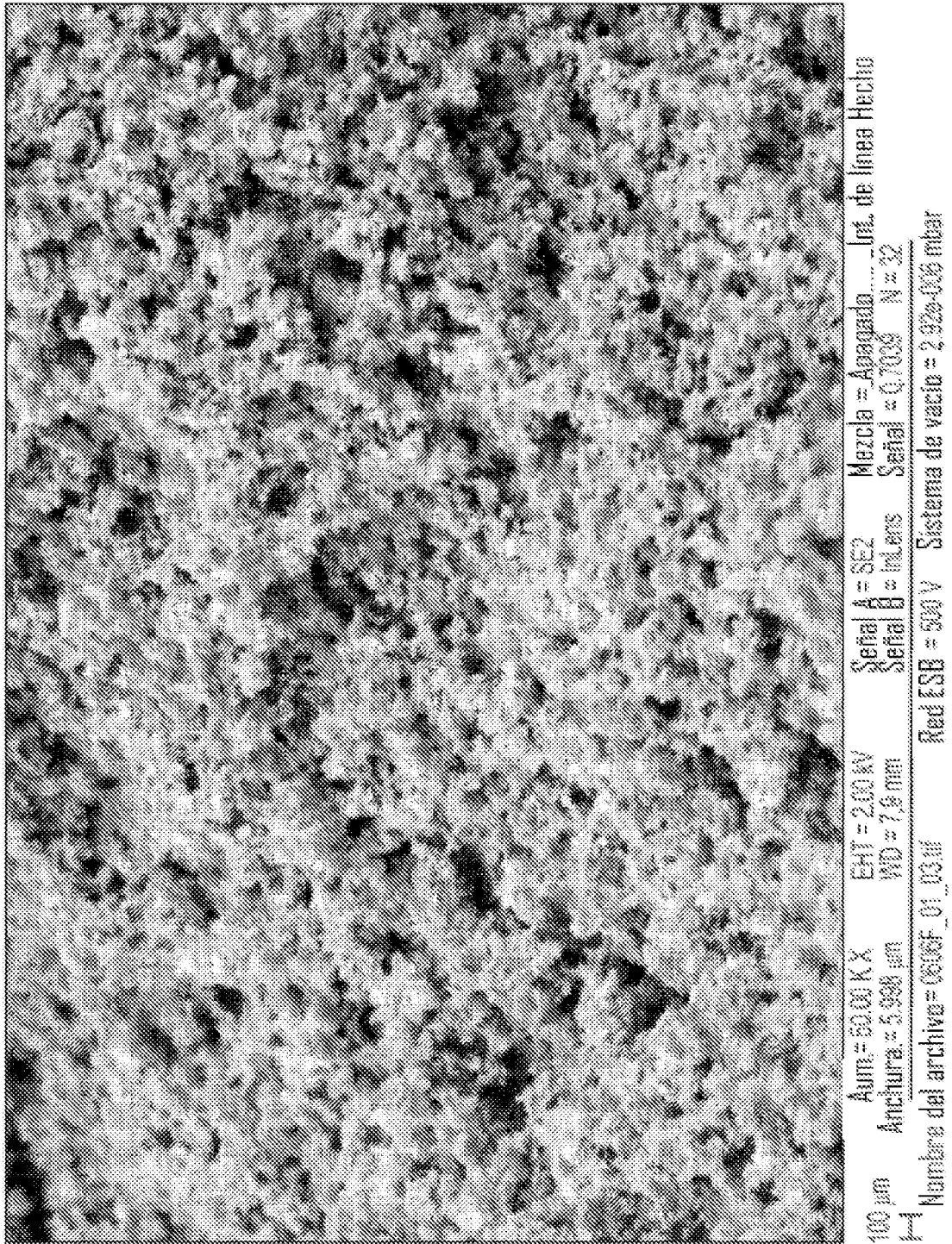


FIG. 9

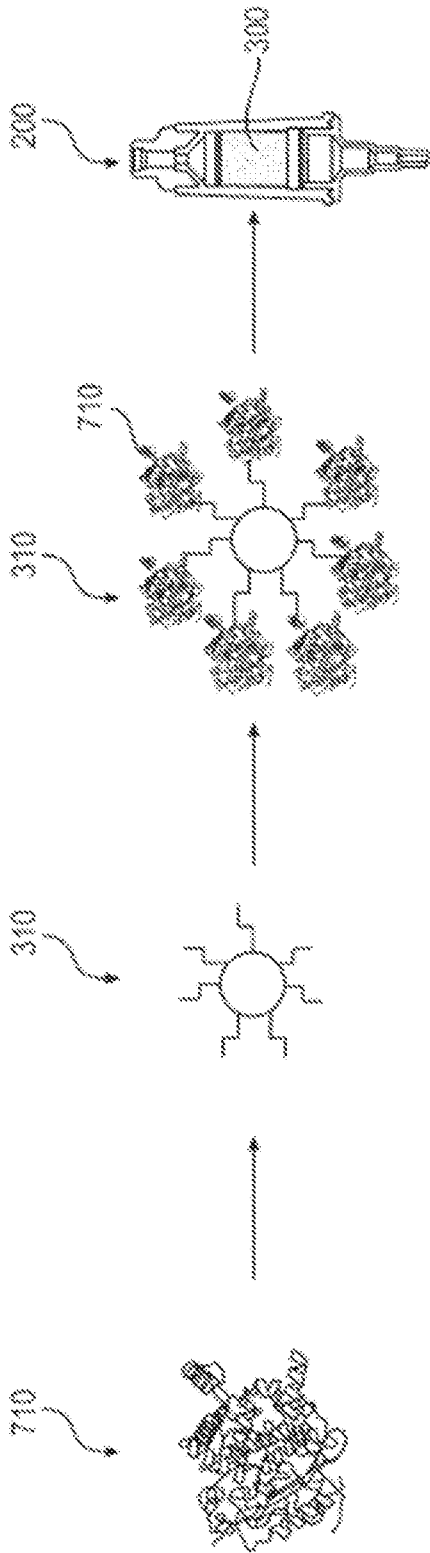


FIG. 10A **FIG. 10B** **FIG. 10C** **FIG. 10D**

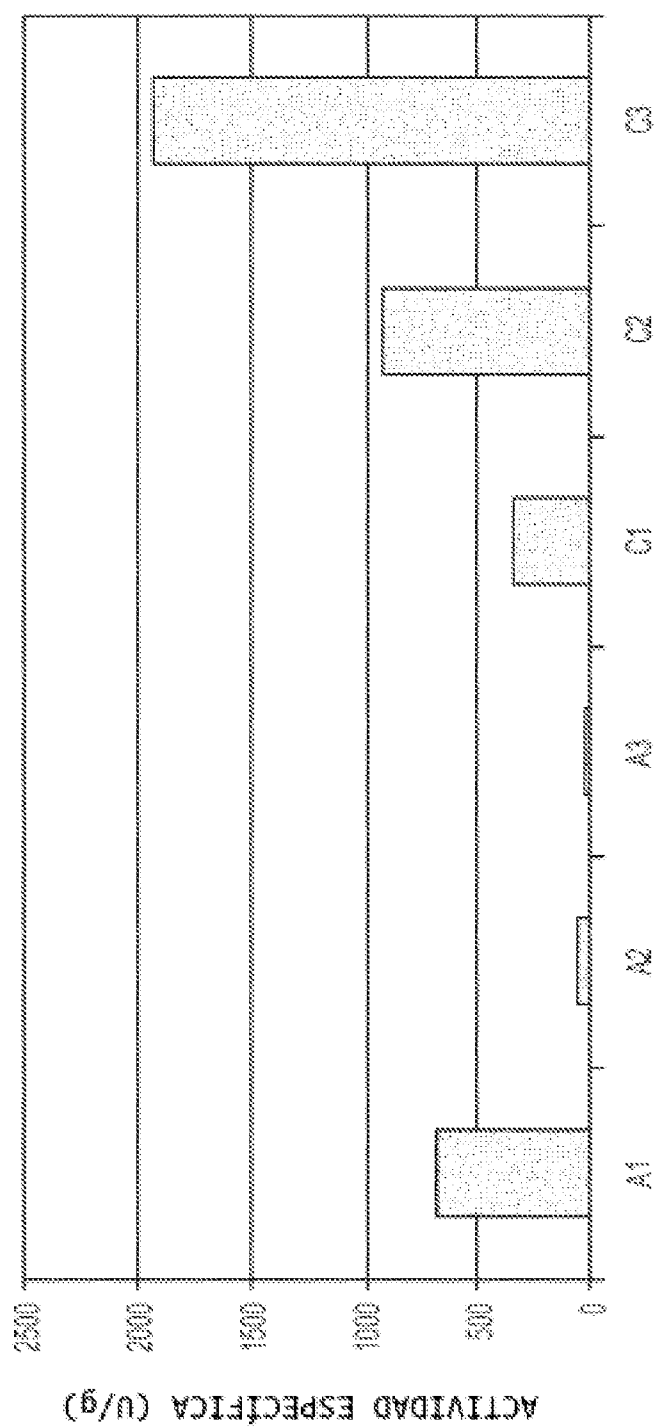


FIG. 11

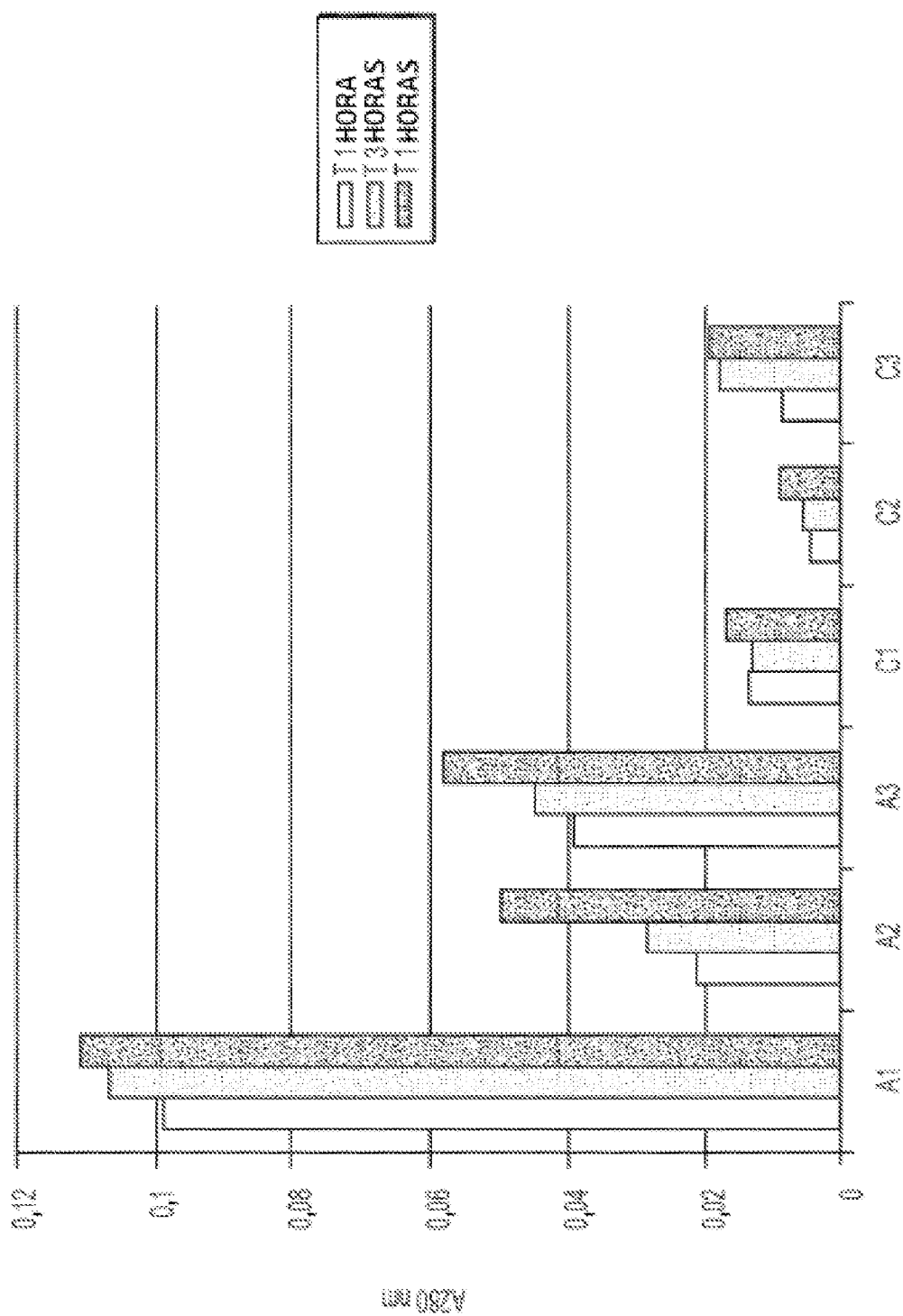


FIG. 12

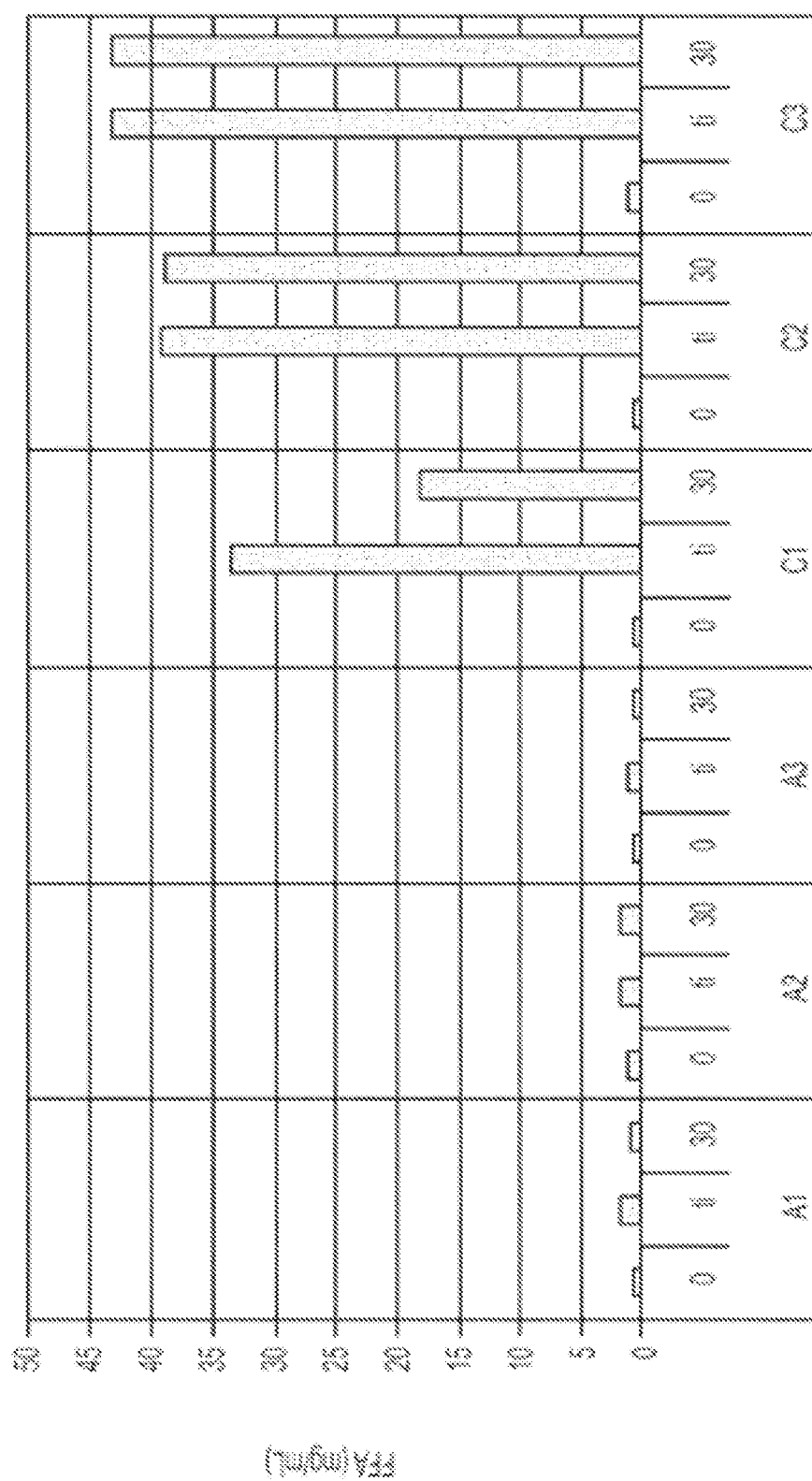


FIG. 13

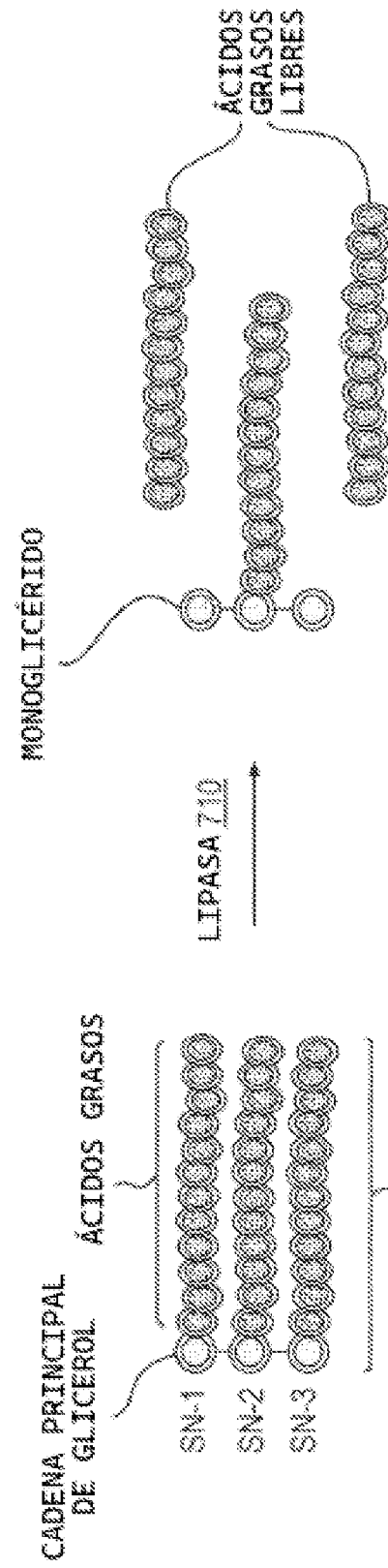


FIG. 14

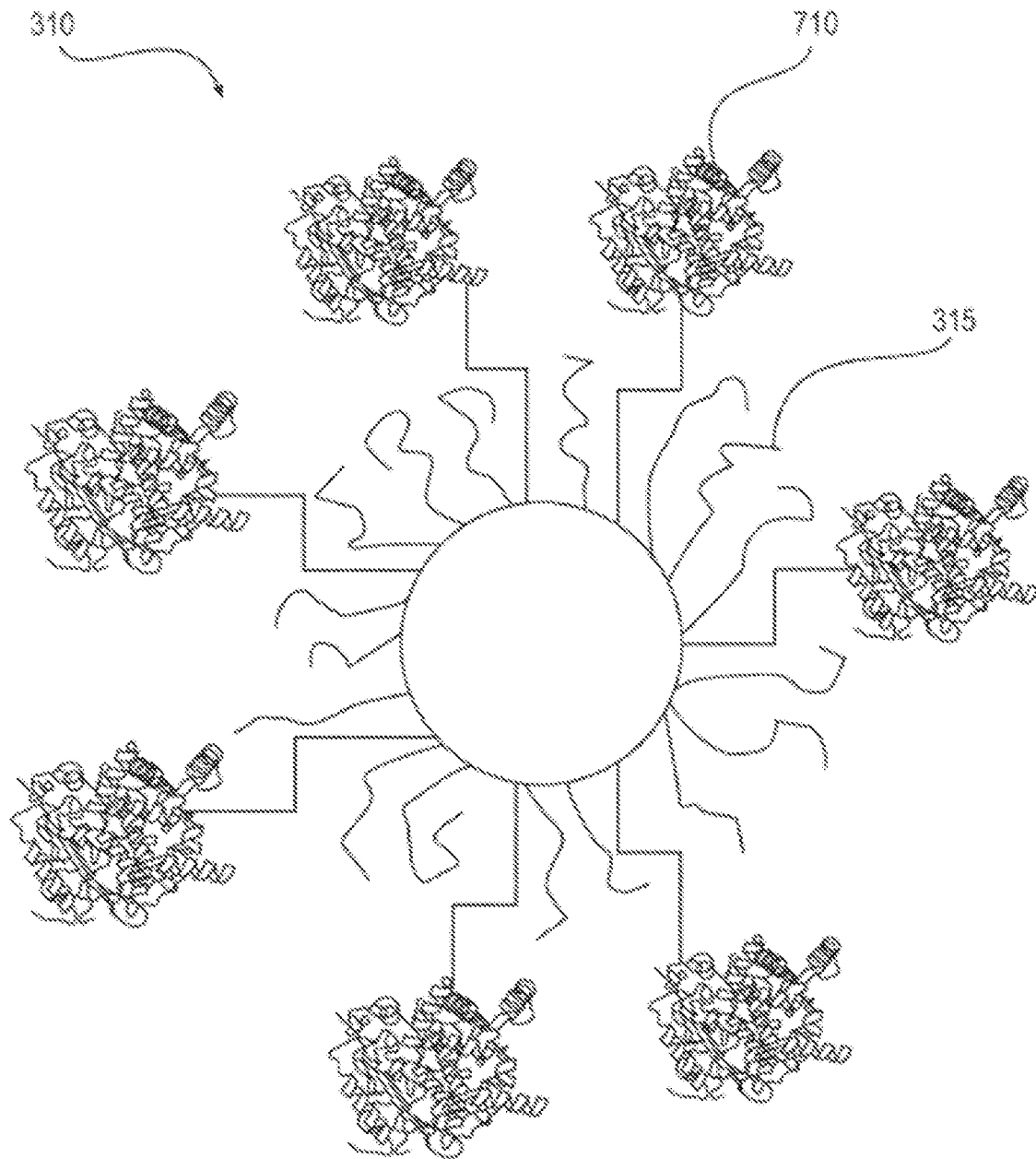


FIG. 15

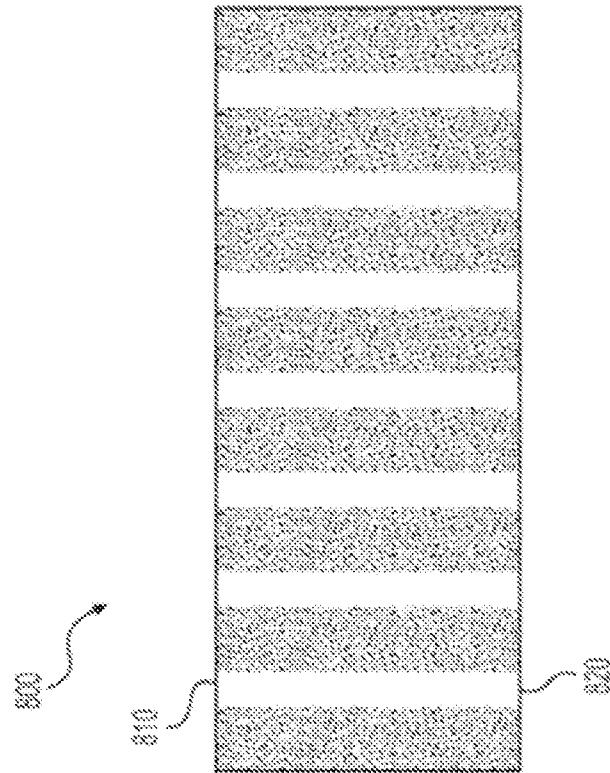


FIG. 16A

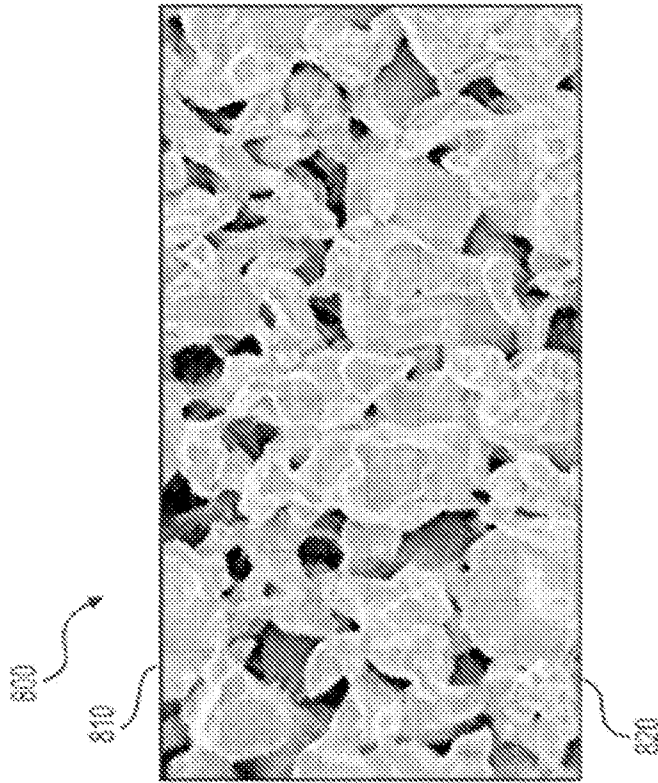


FIG. 16B

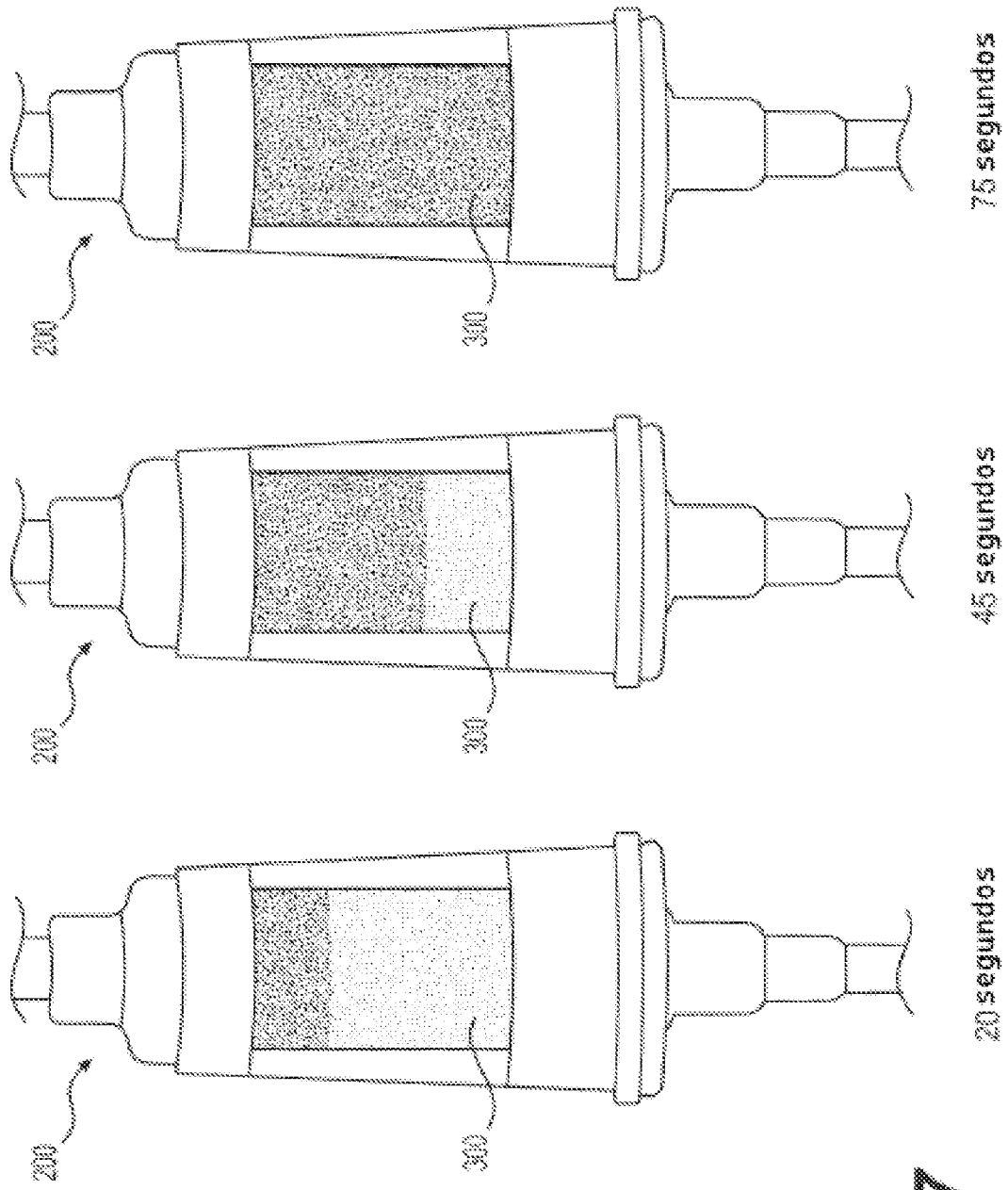
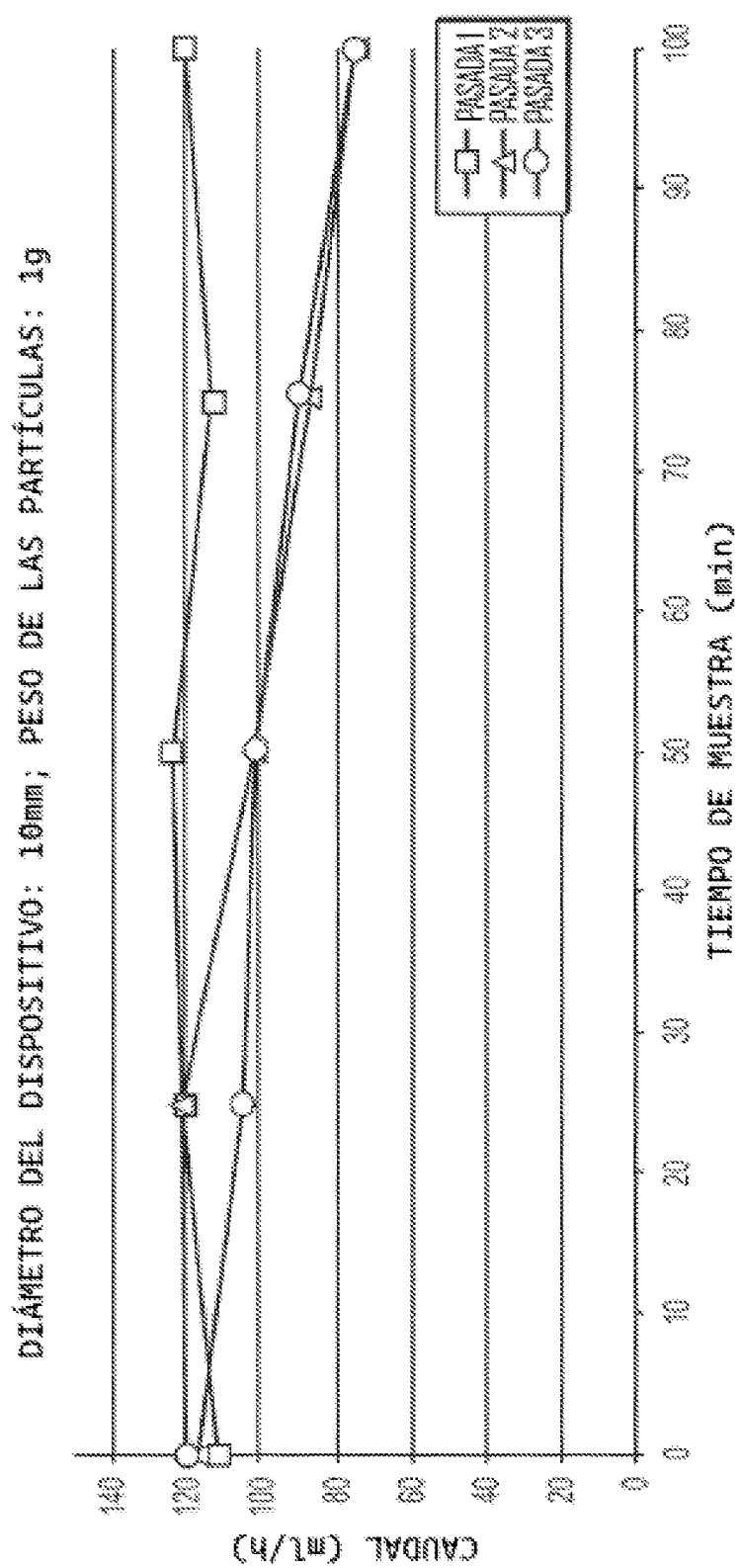
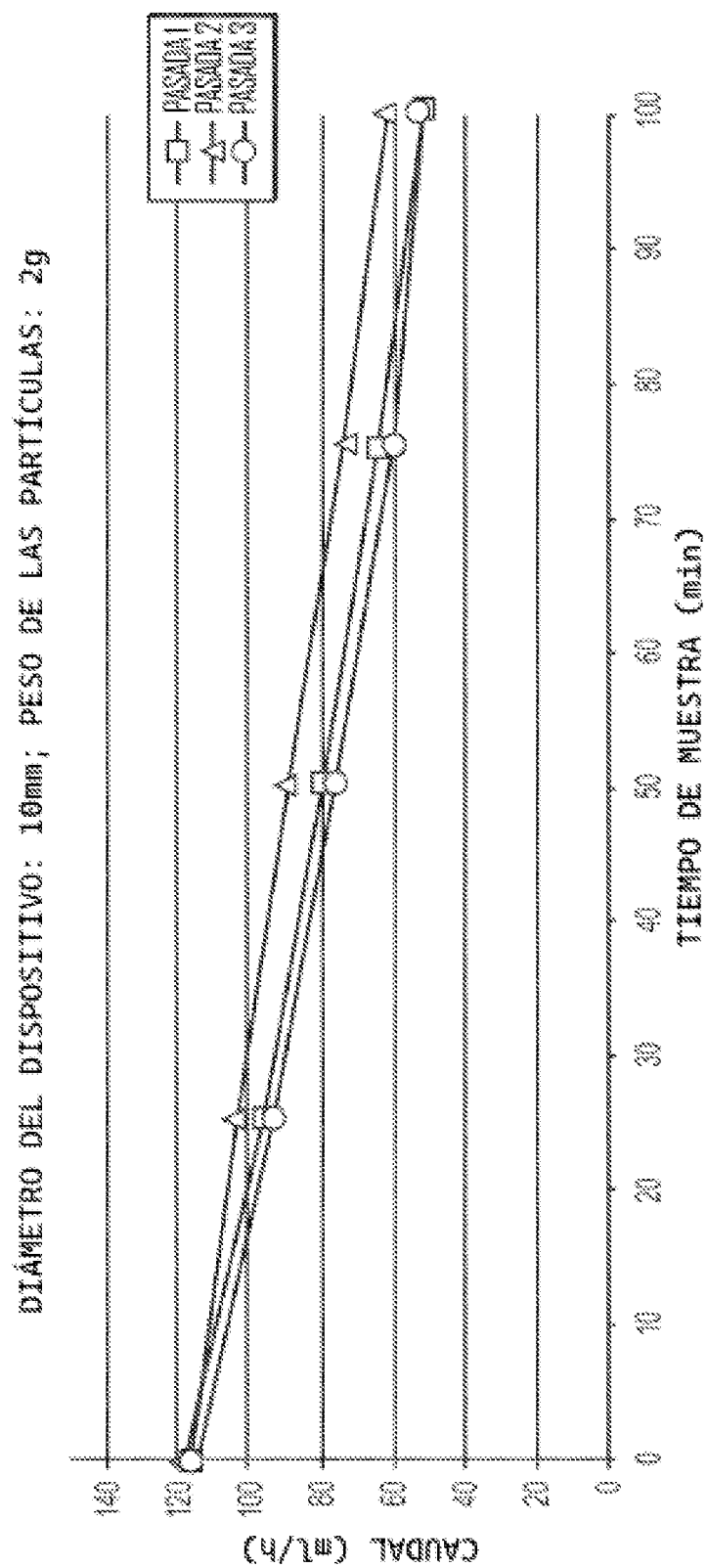
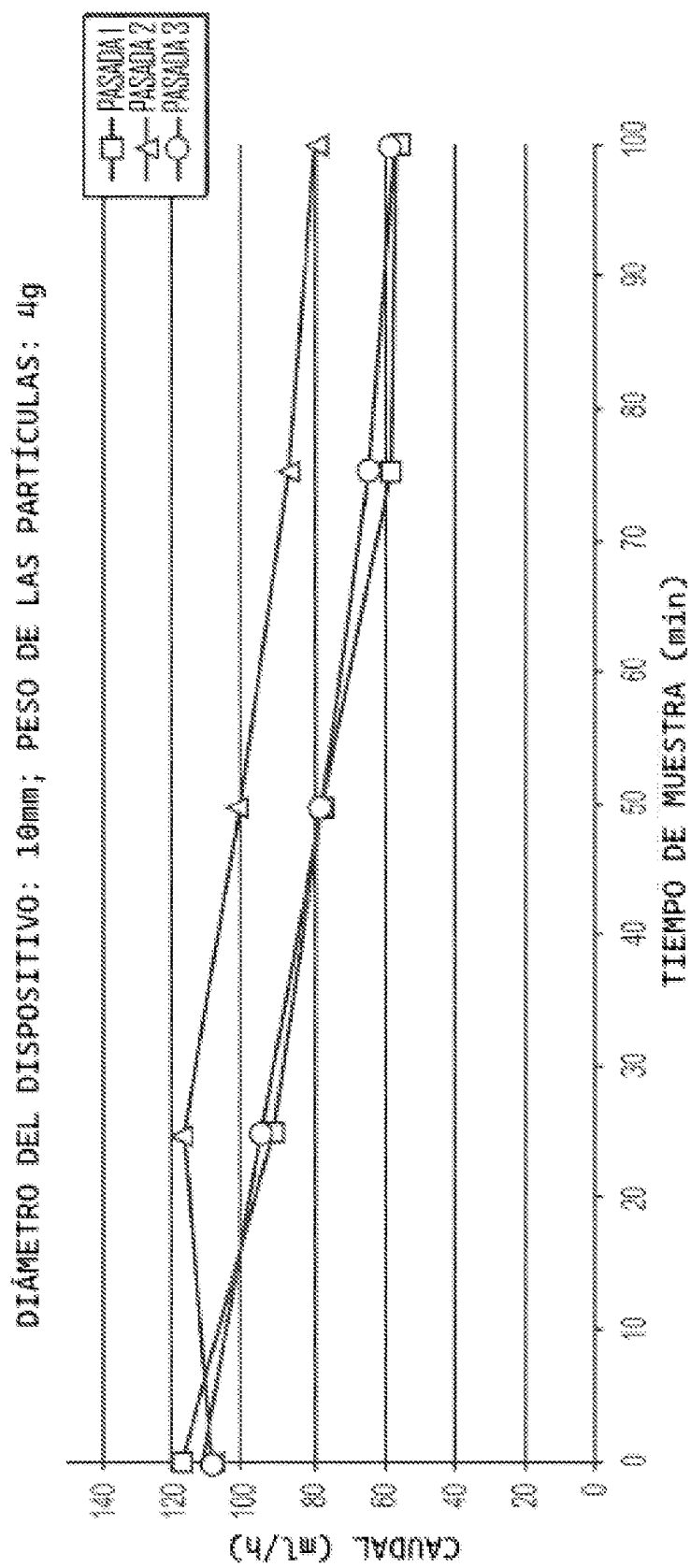
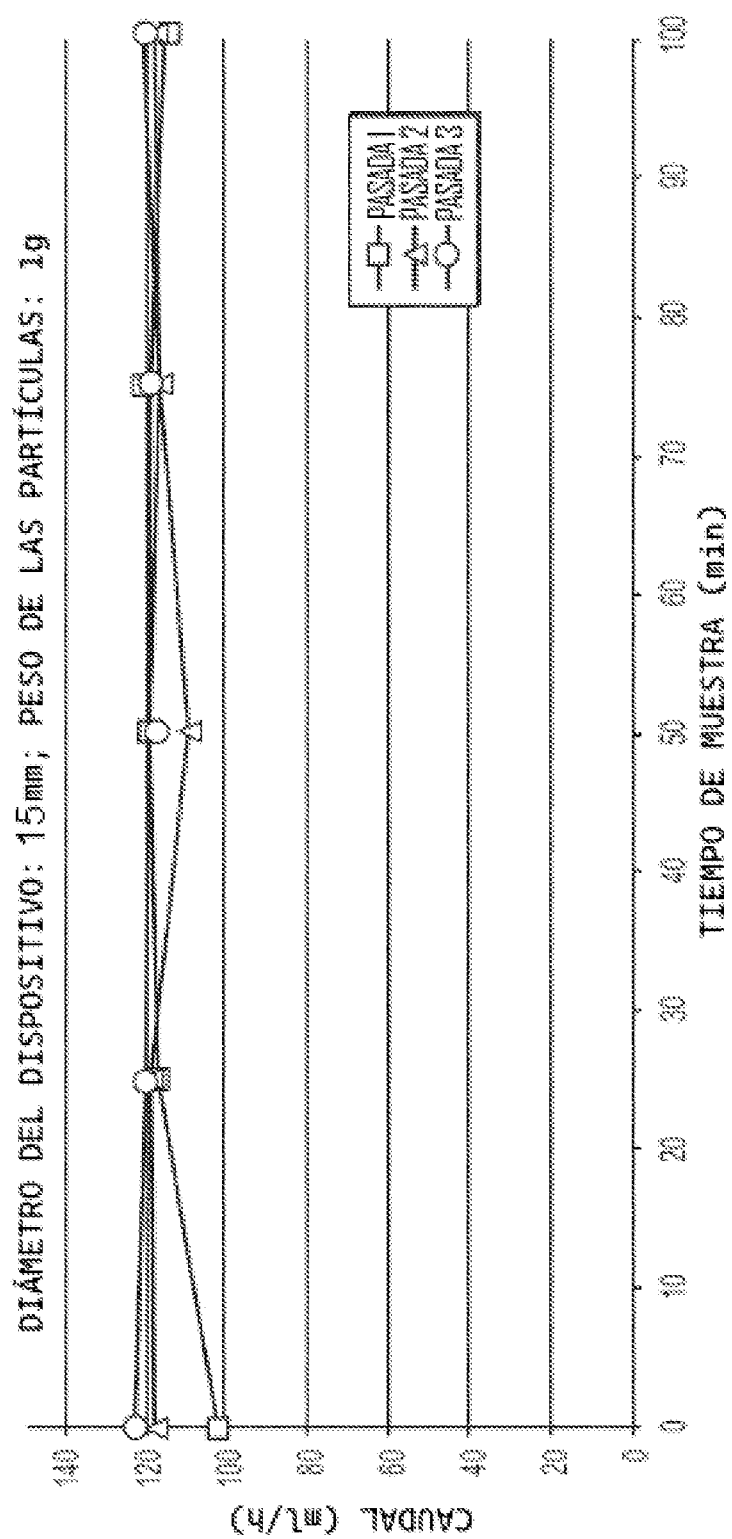


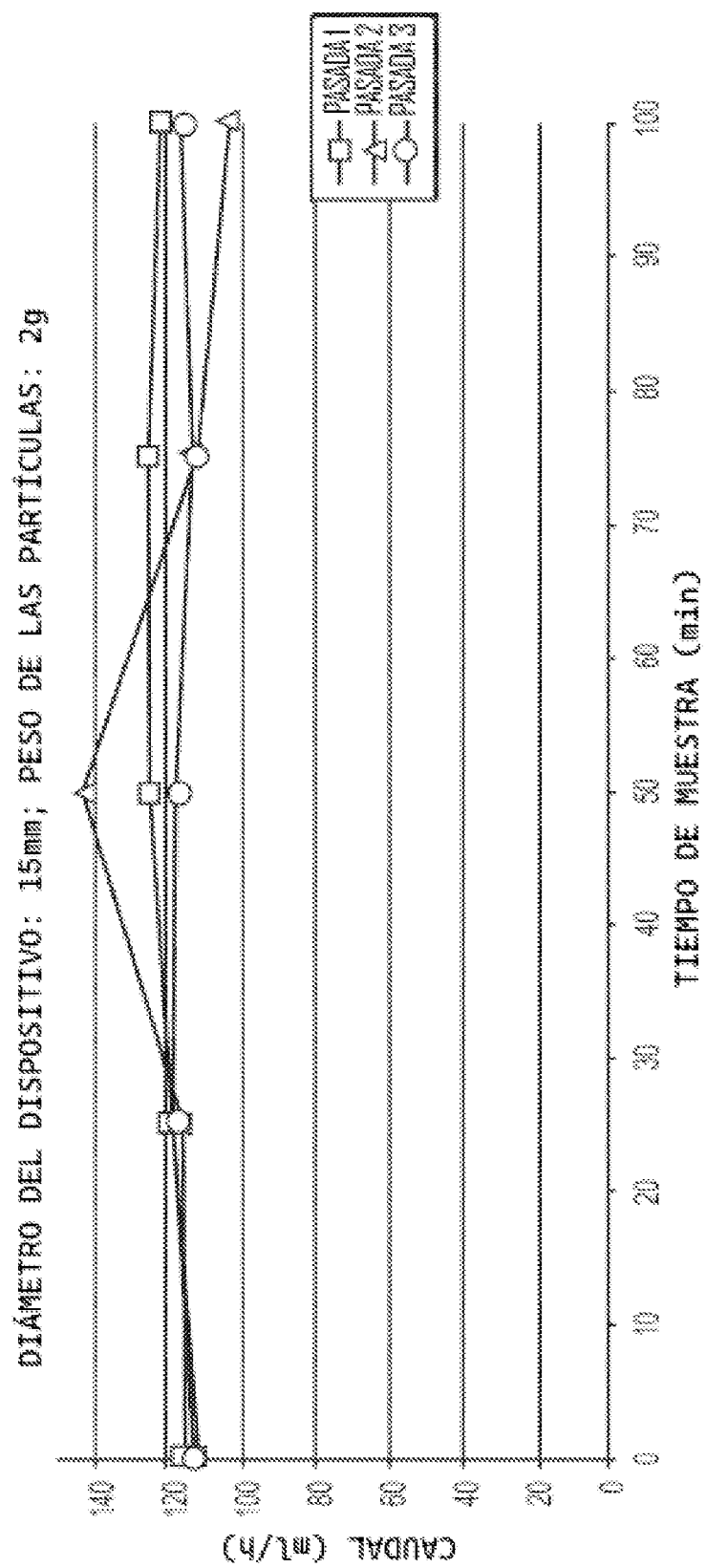
FIG. 17

**FIG. 18**

**FIG. 19**

**FIG. 20**

**FIG. 21**

**FIG. 22**

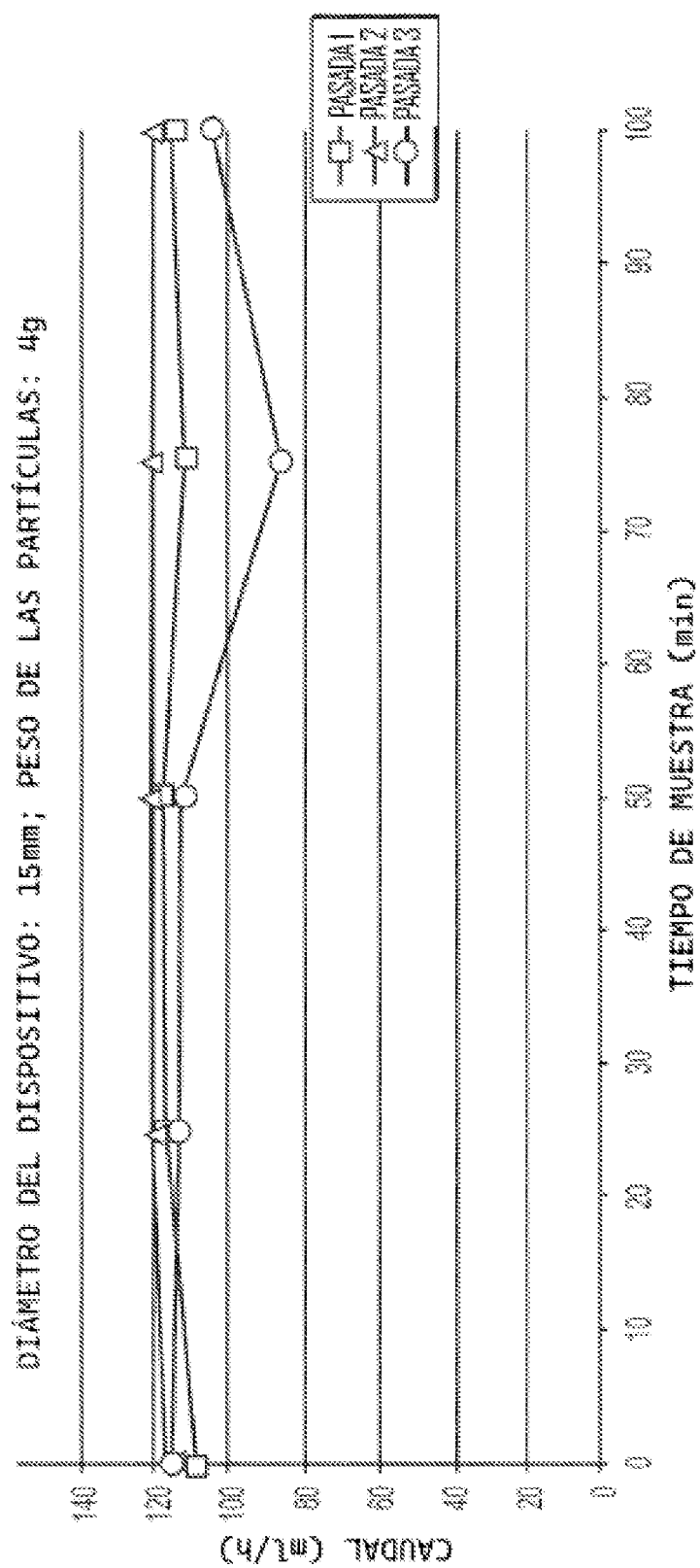


FIG. 23

COMPARACIÓN DEL DISPOSITIVO CON EL VALOR DE REFERENCIA

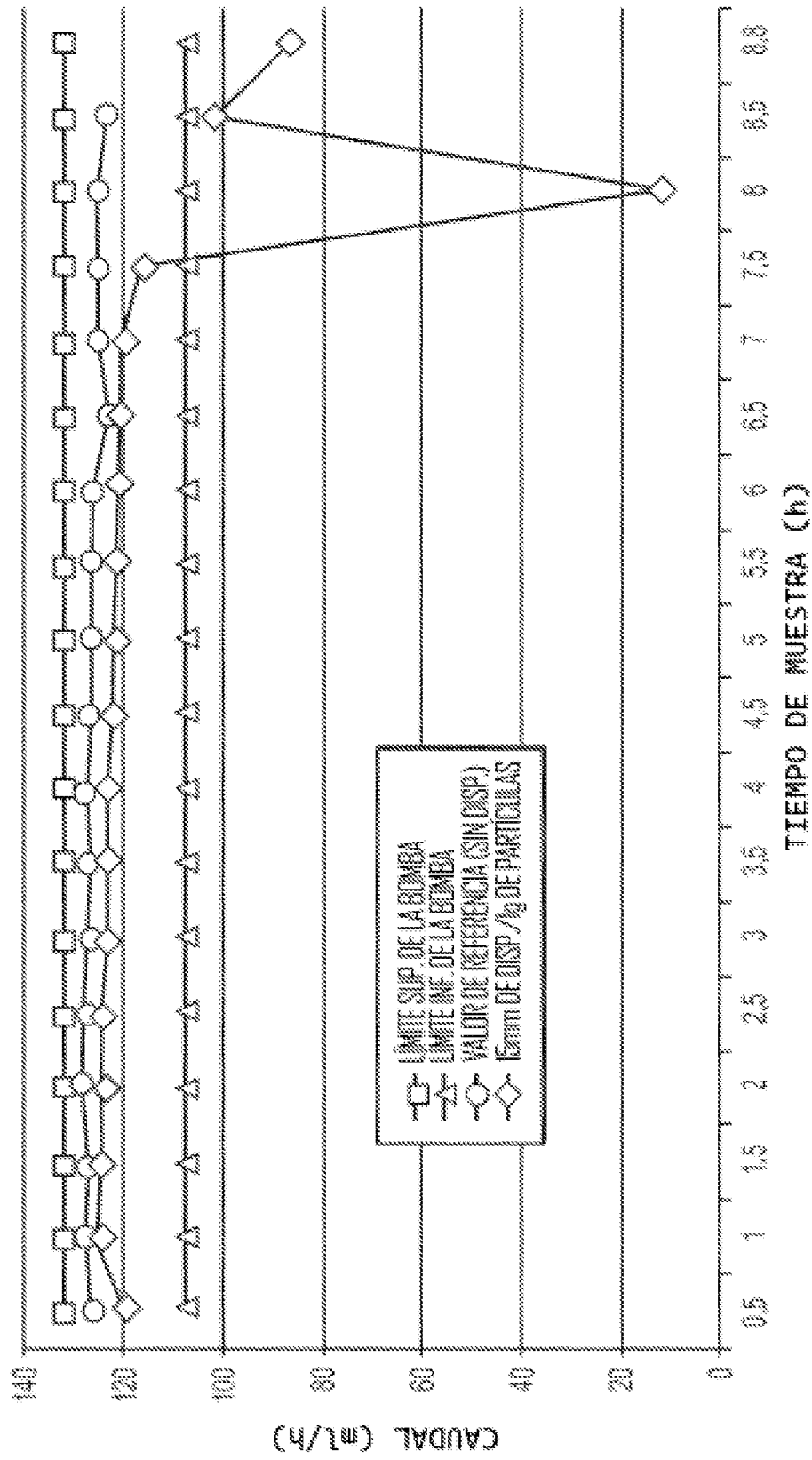


FIG. 24

DIÁMETRO DEL DISPOSITIVO: 15mm; SIN PARTÍCULAS;
AJUSTE DEL CAUDAL: 120 ml/h

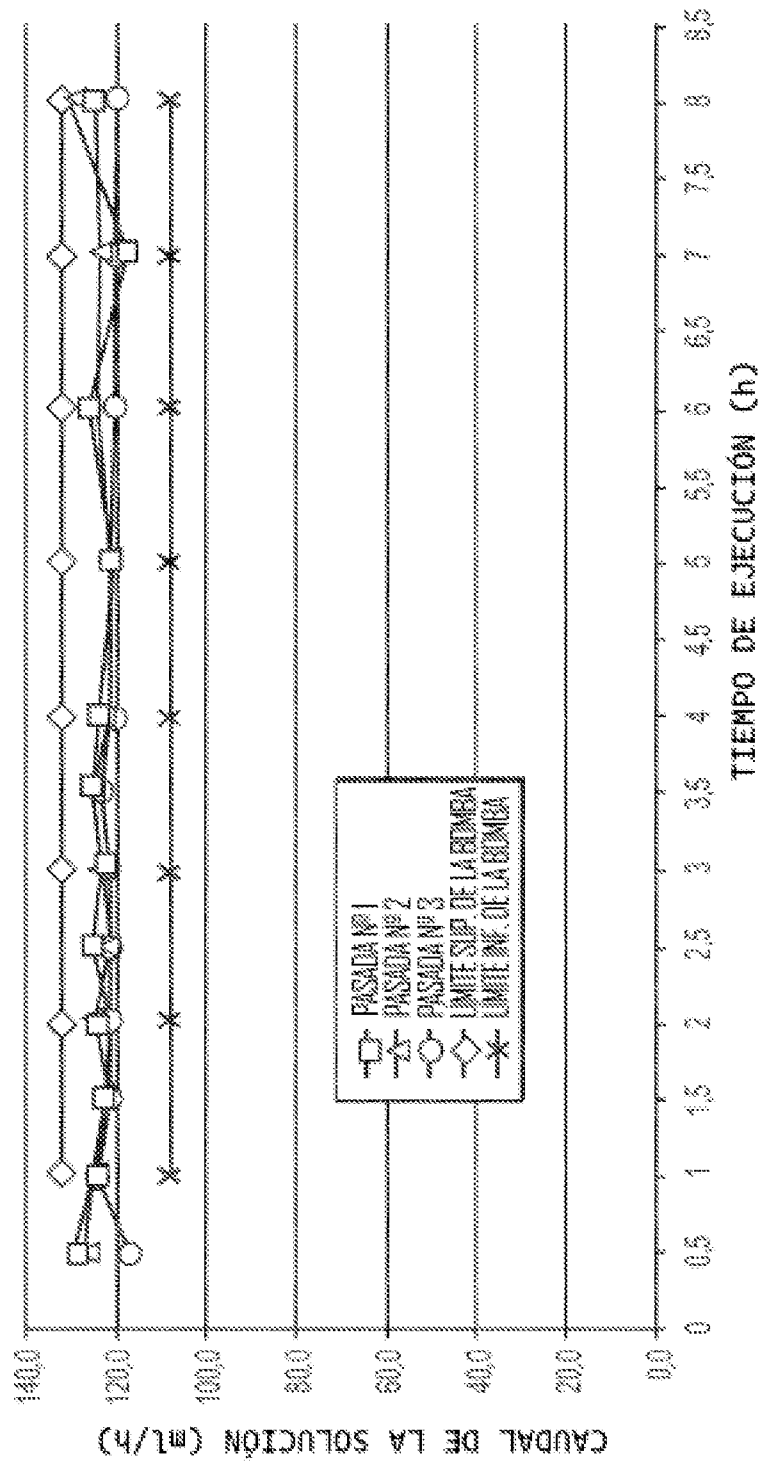


FIG. 25

DIÁMETRO DEL DISPOSITIVO: 15mm; PARTÍCULAS: 1g;
AJUSTE DEL CAUDAL: 24 ml/h

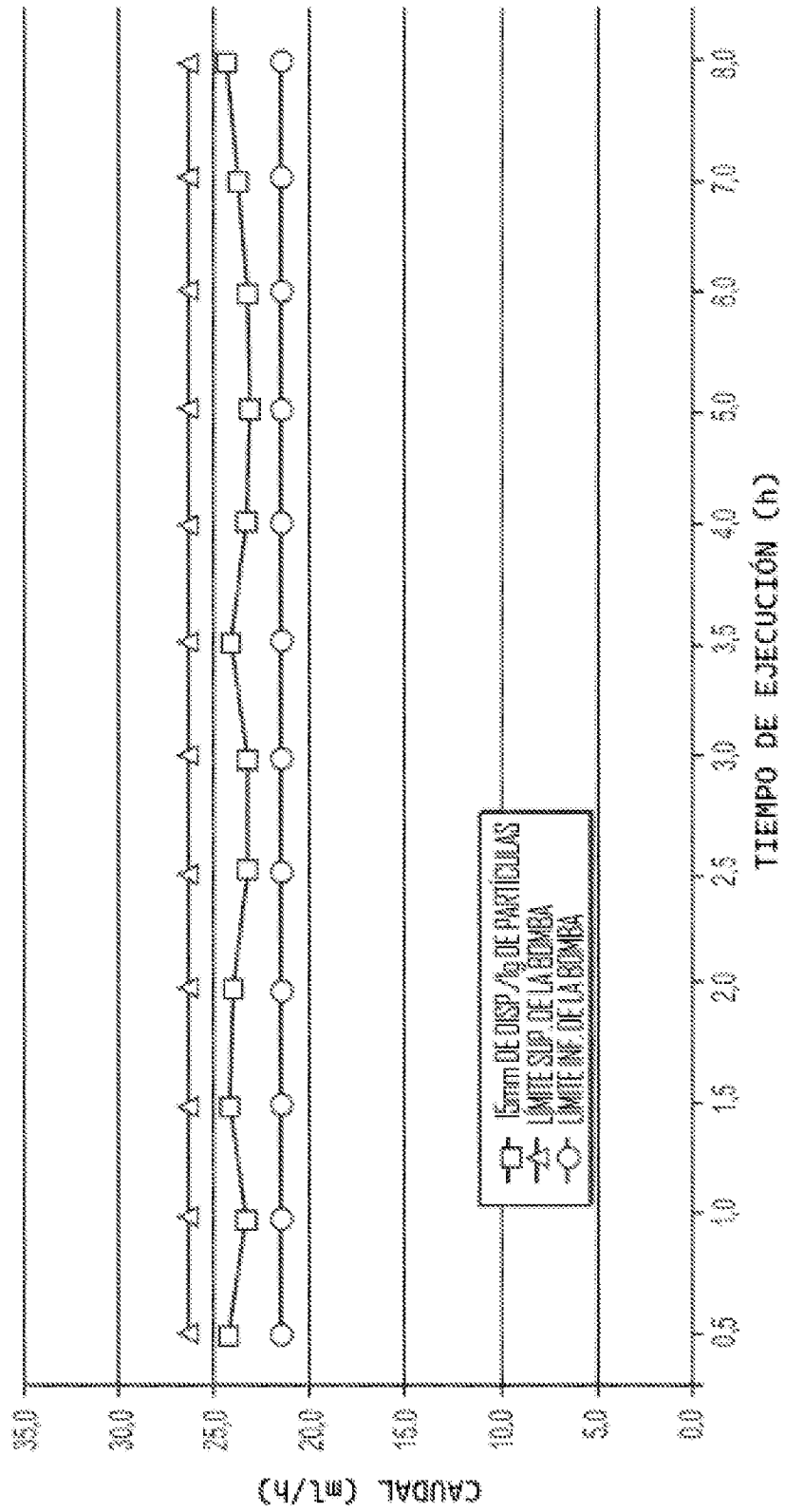


FIG. 26

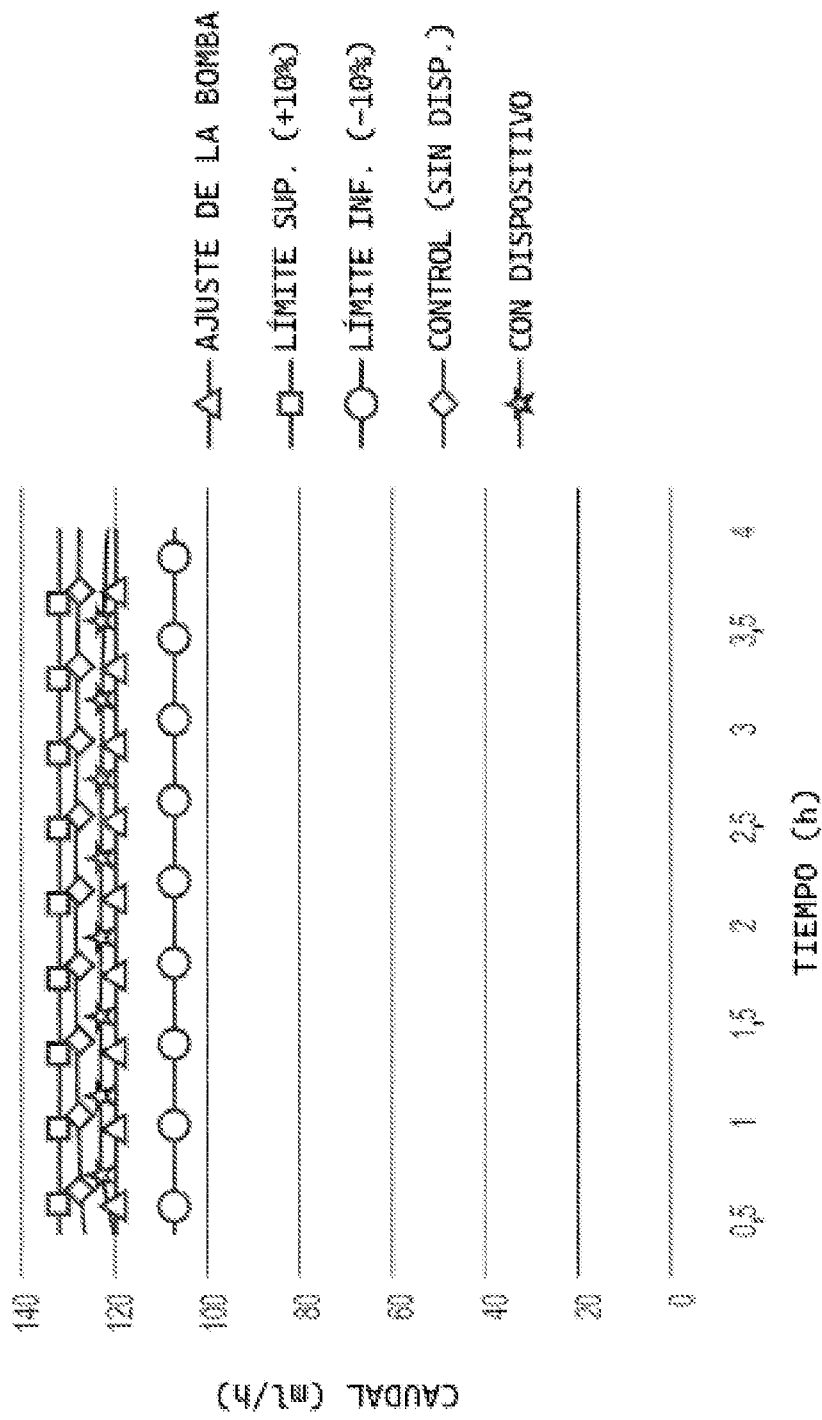


FIG. 27

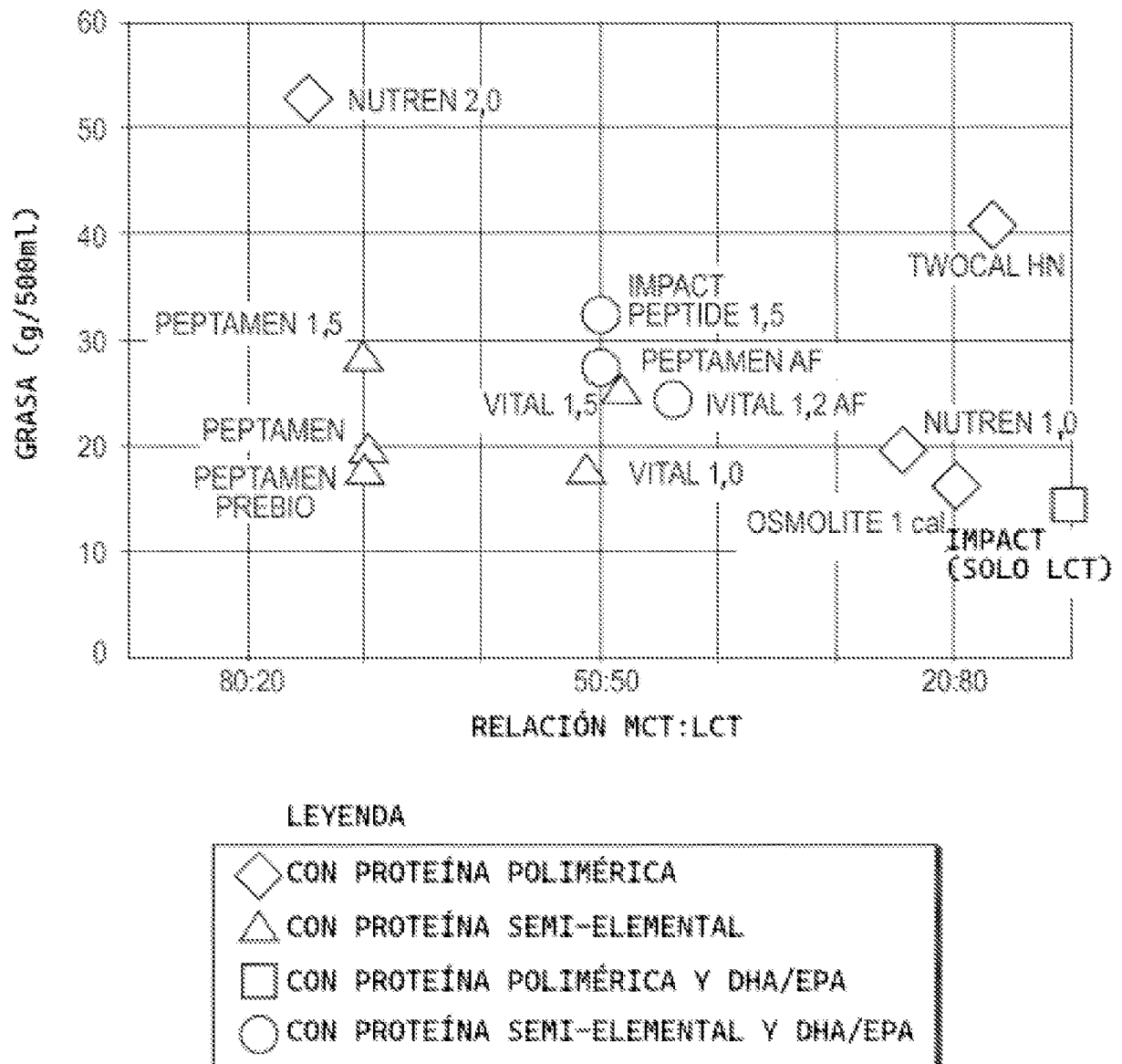


FIG. 28

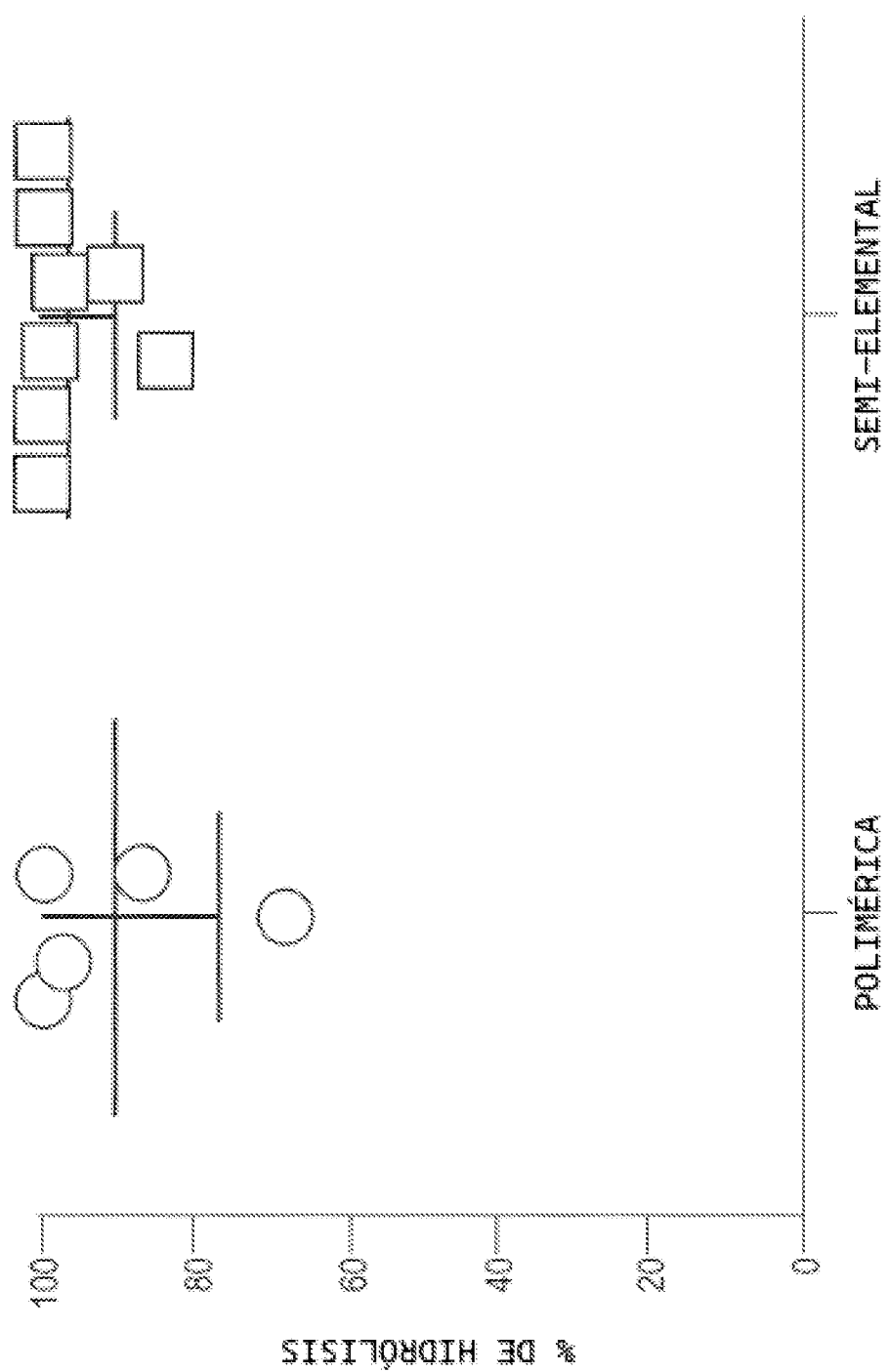


FIG. 29

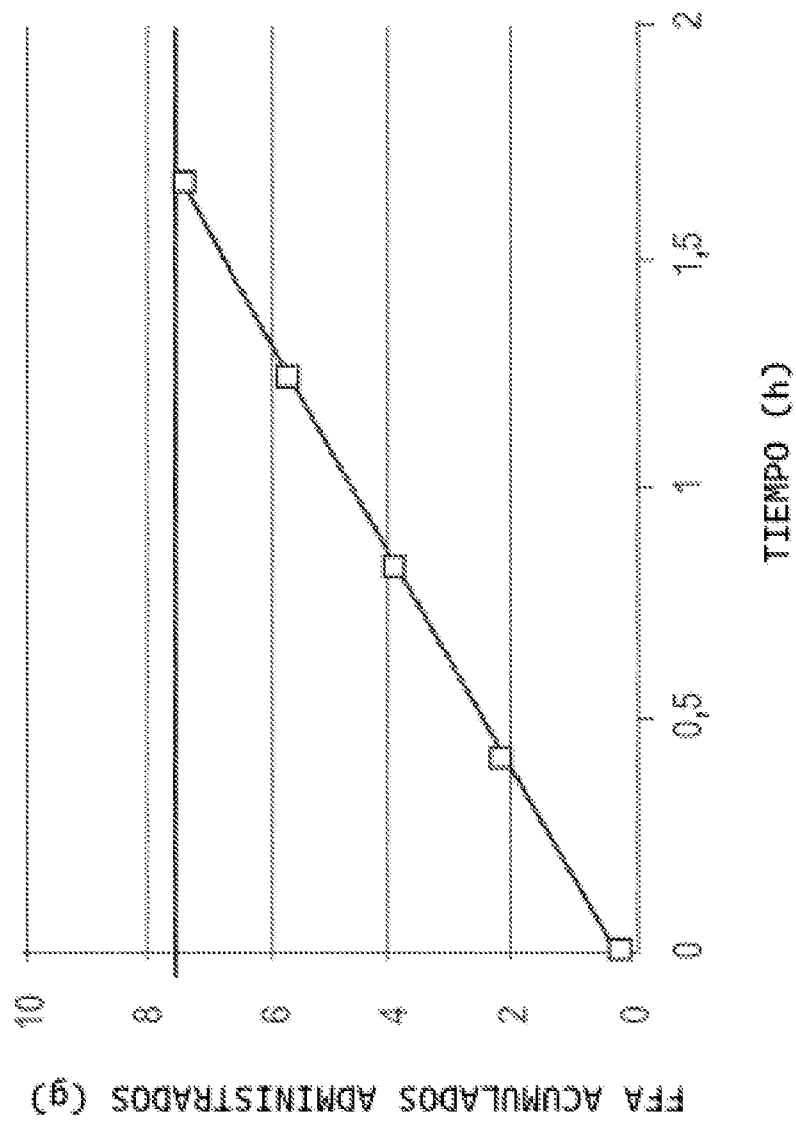


FIG. 30

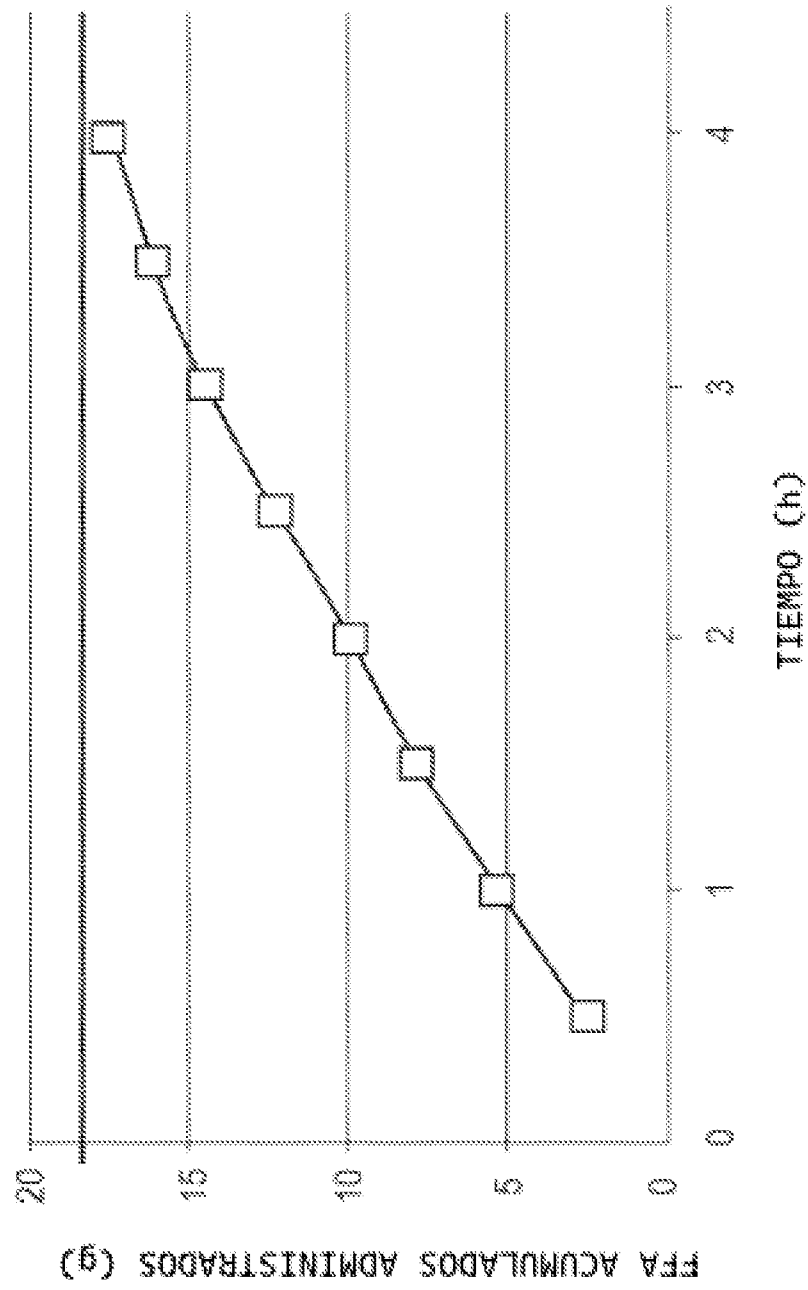


FIG. 31

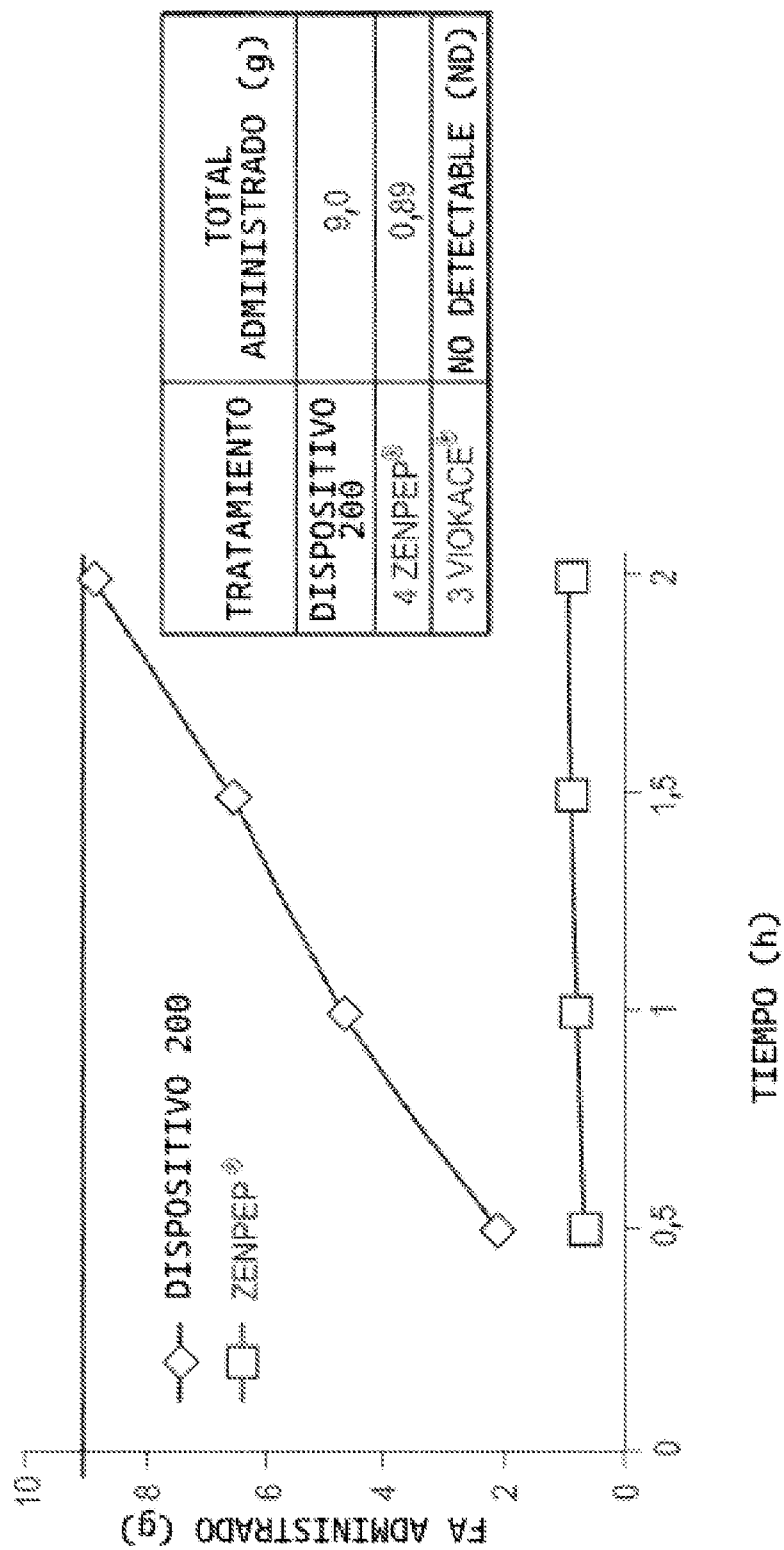


FIG. 32

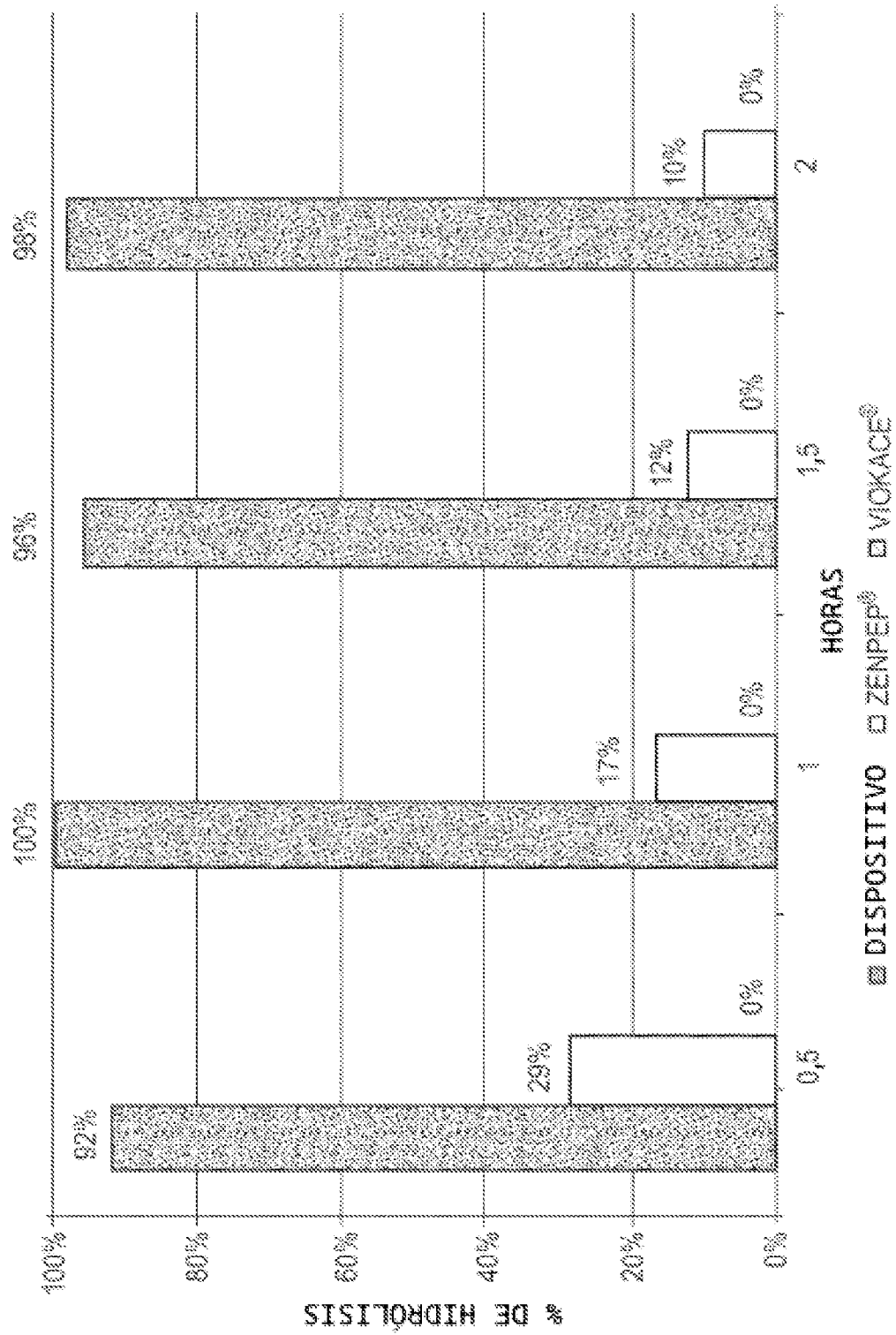
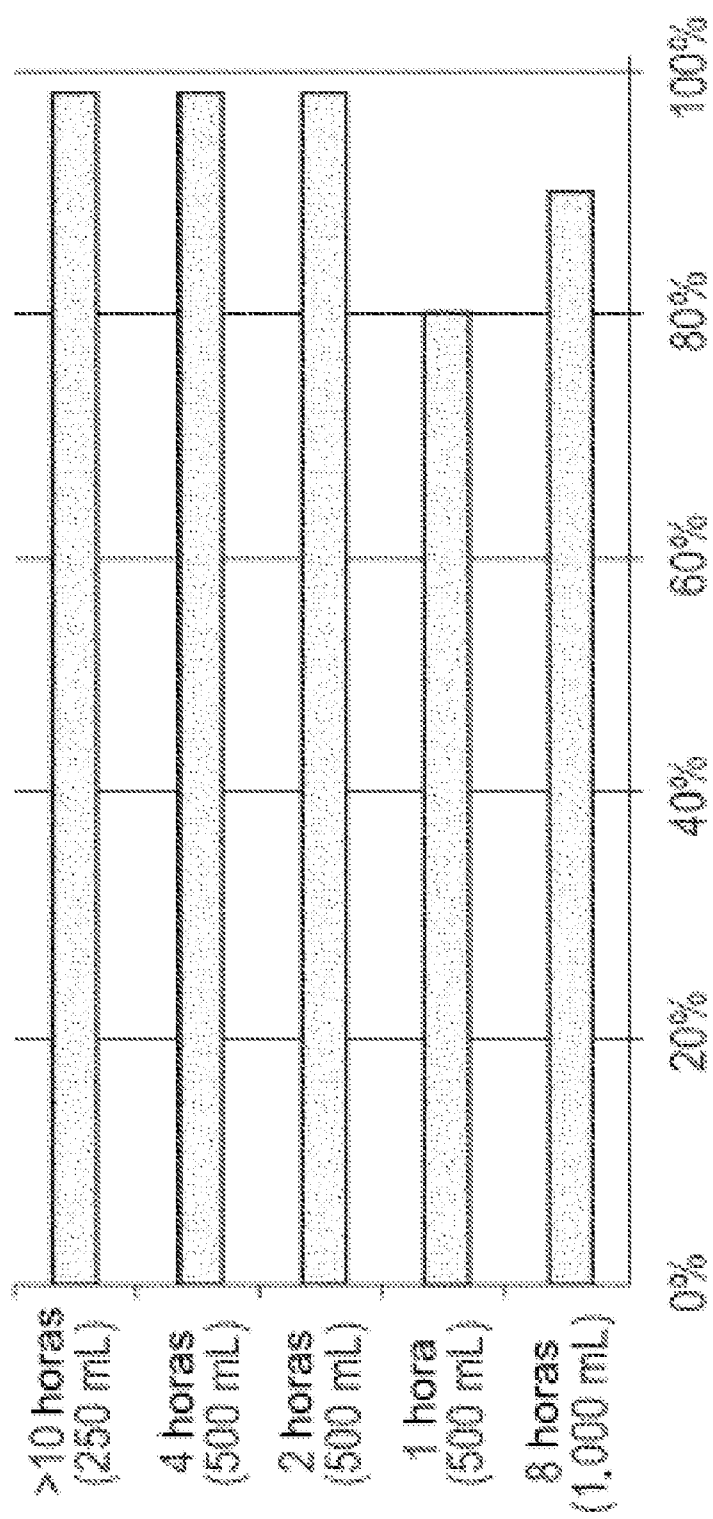


FIG. 33

**FIG. 34**

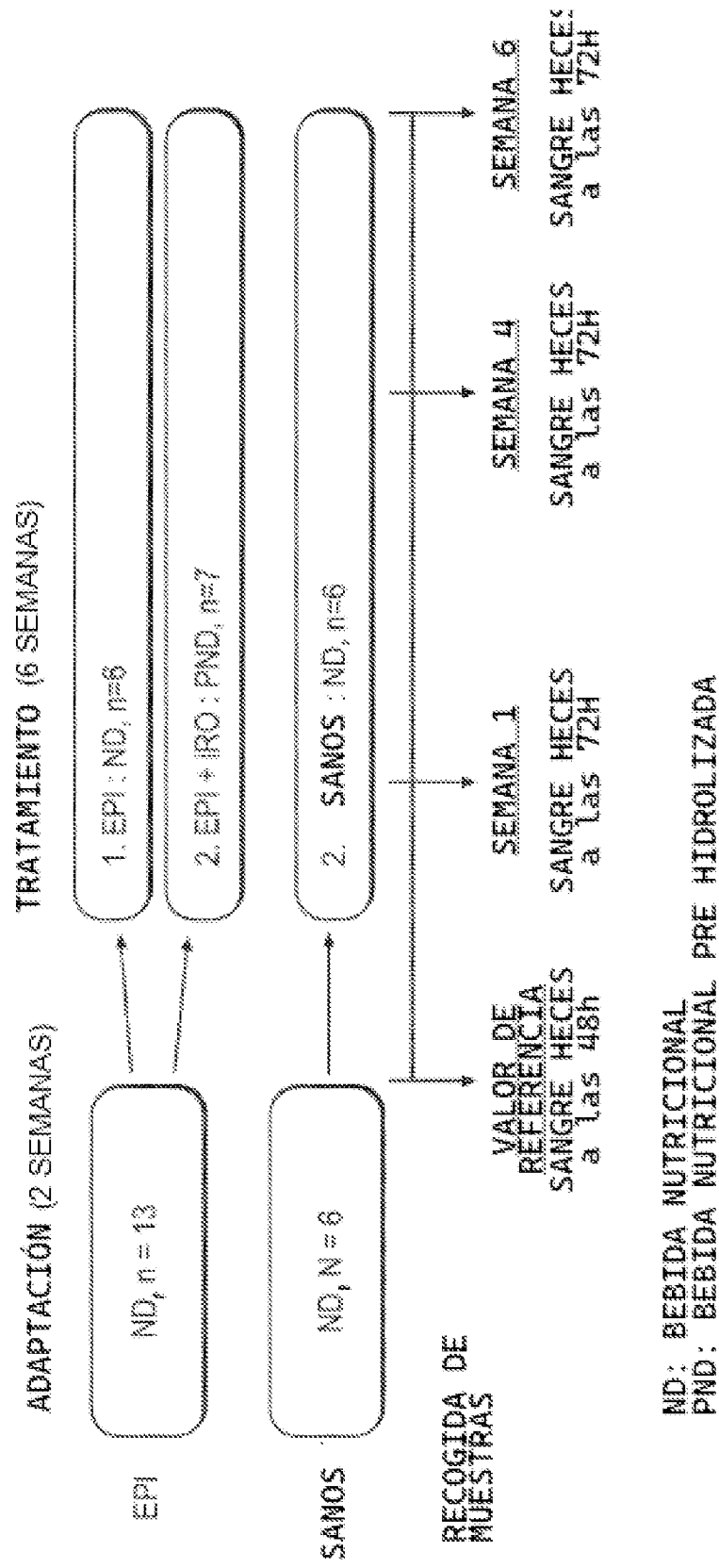


FIG. 35

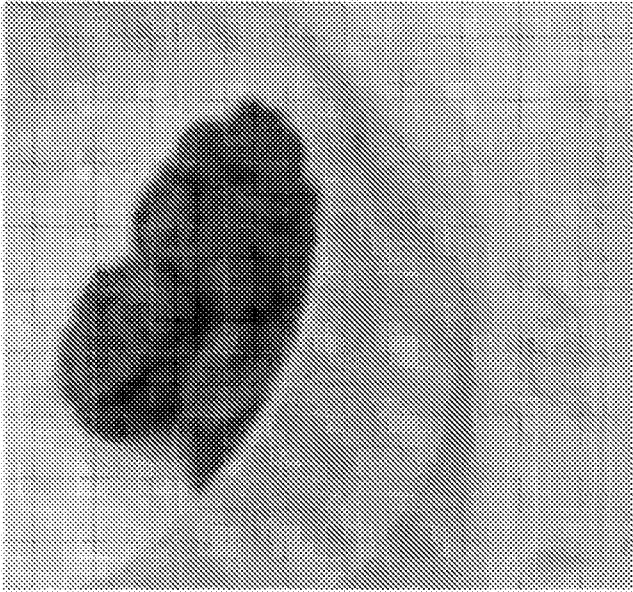


FIG. 36B

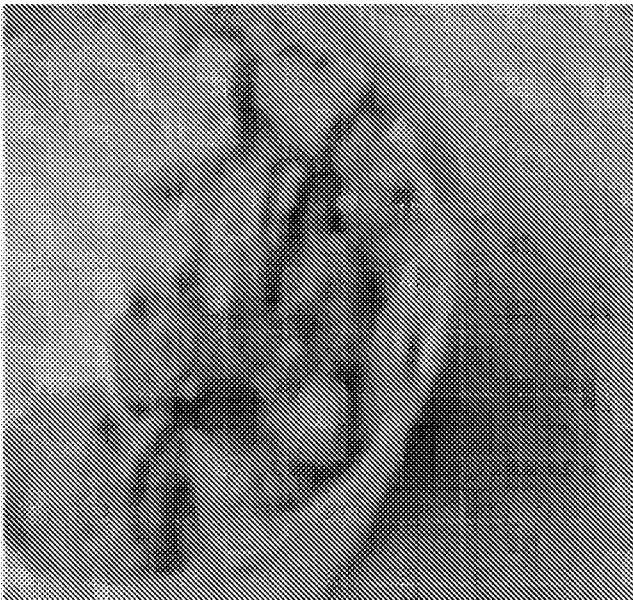


FIG. 36A

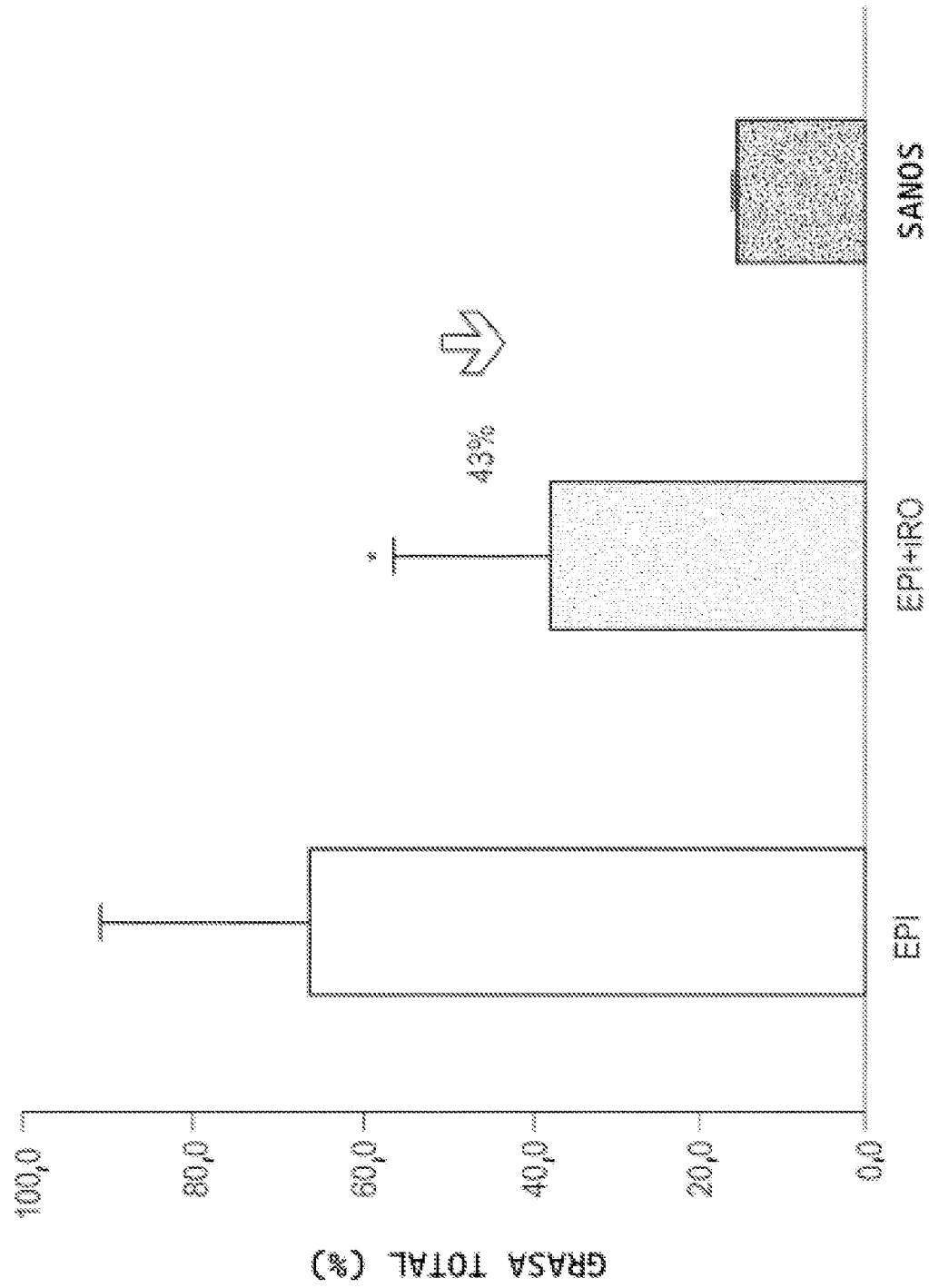


FIG. 37

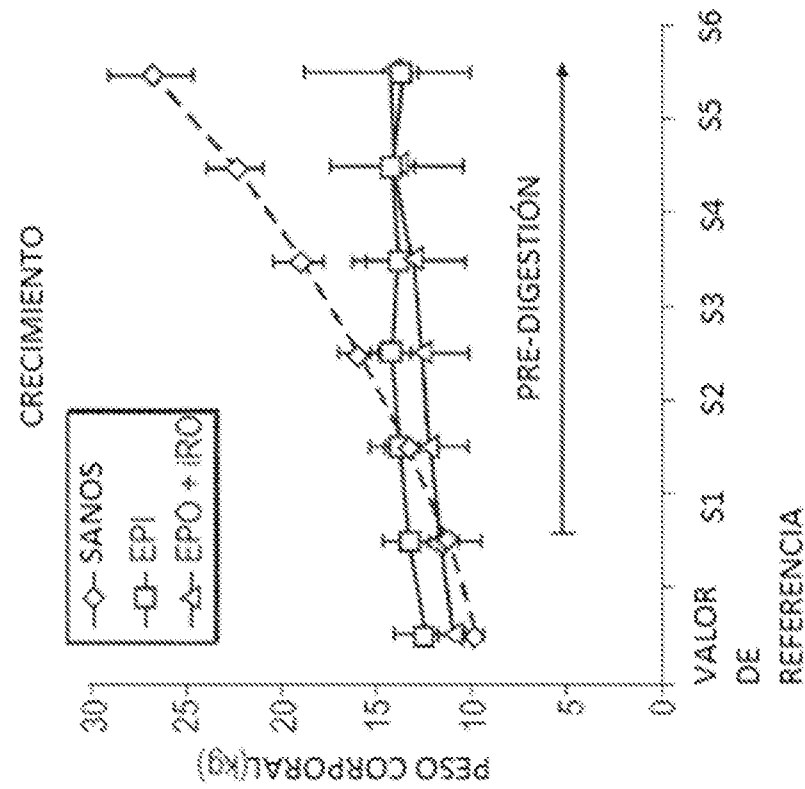


FIG. 38A

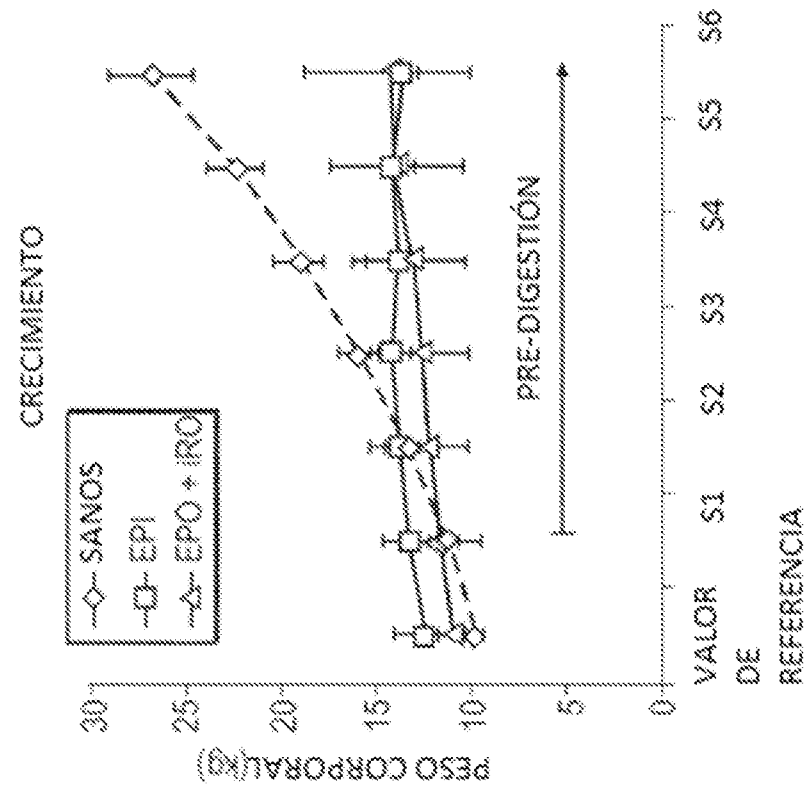


FIG. 38B

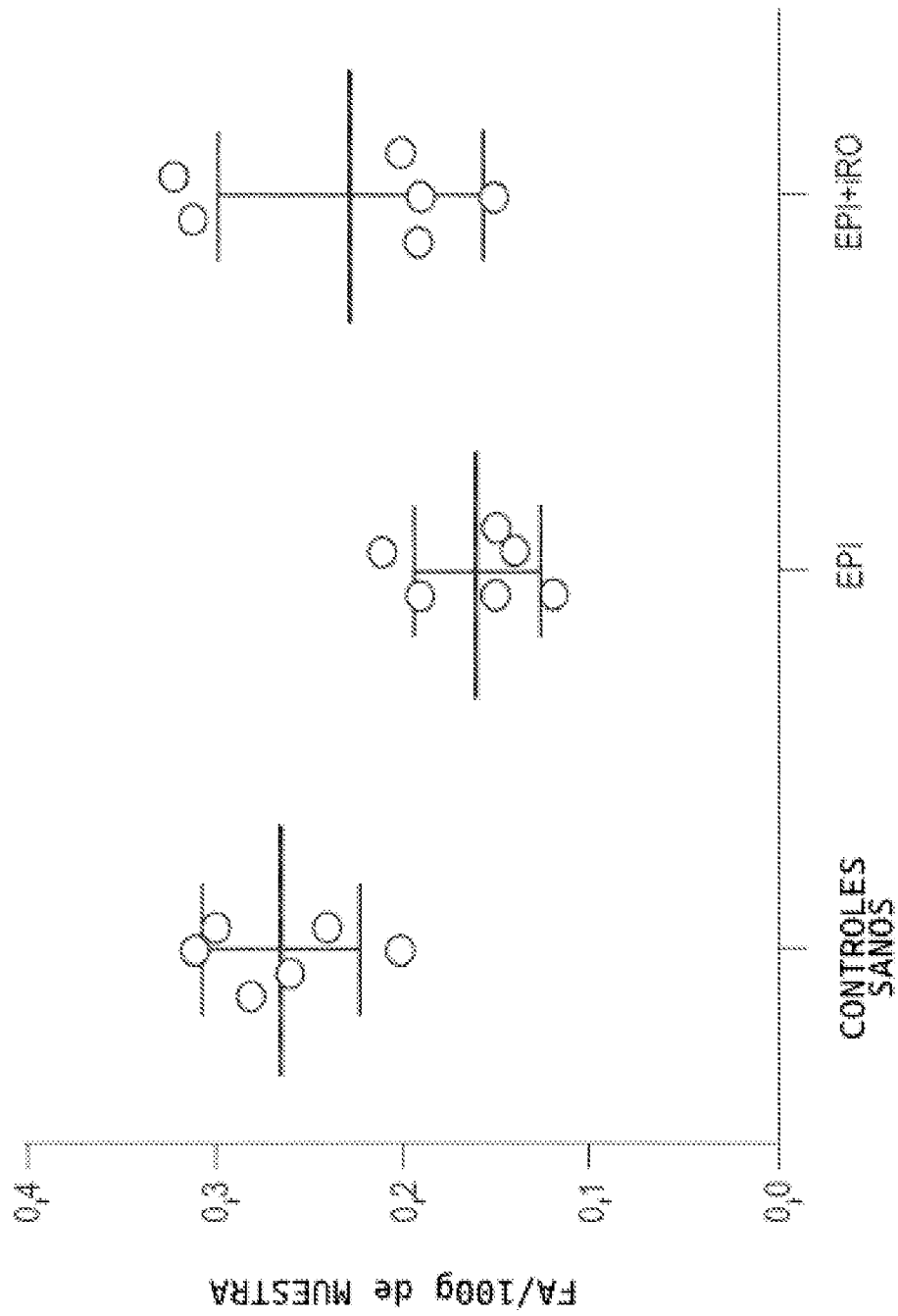


FIG. 39

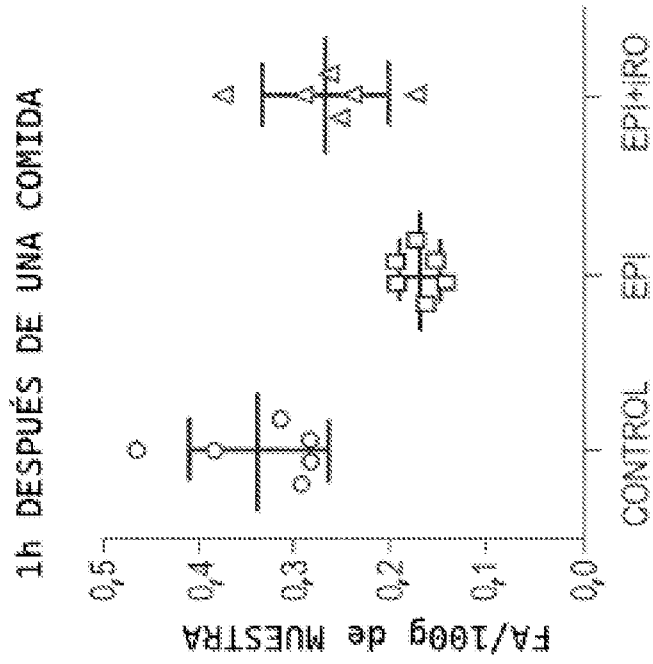


FIG. 40B

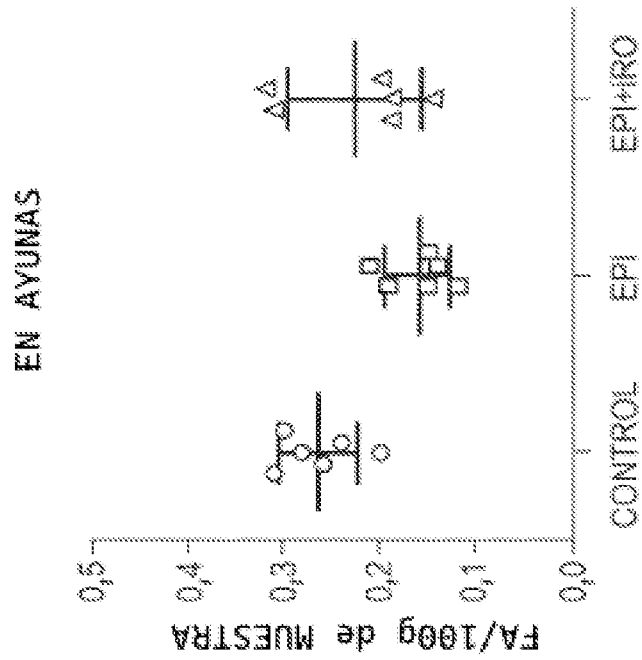


FIG. 40A

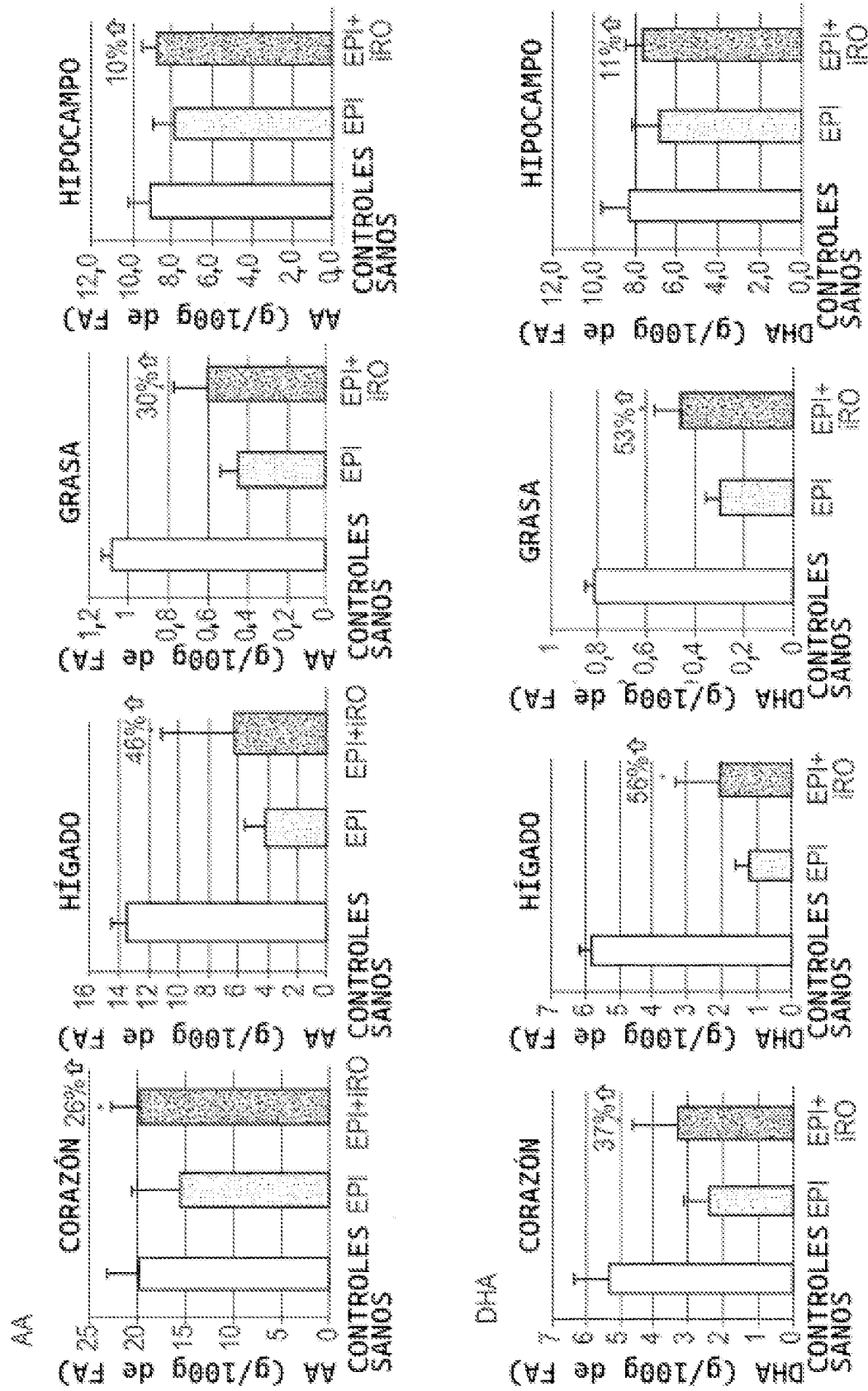


FIG. 41

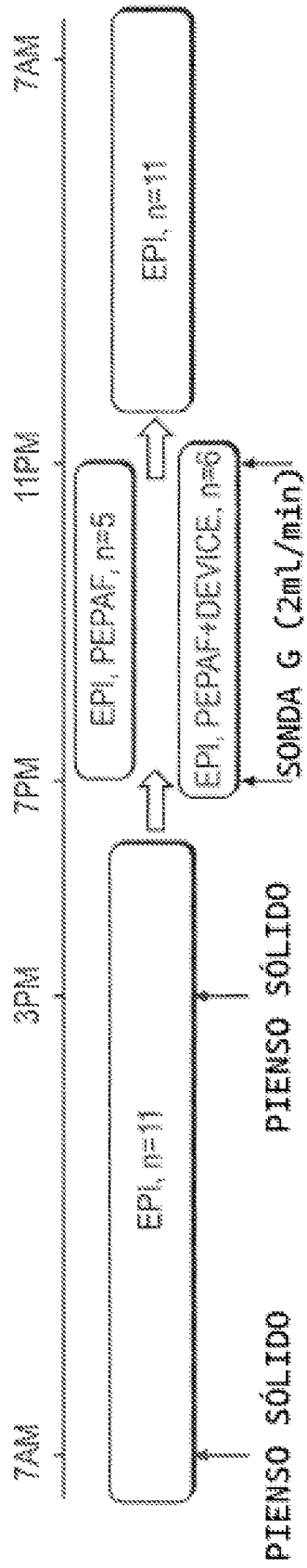


FIG. 42

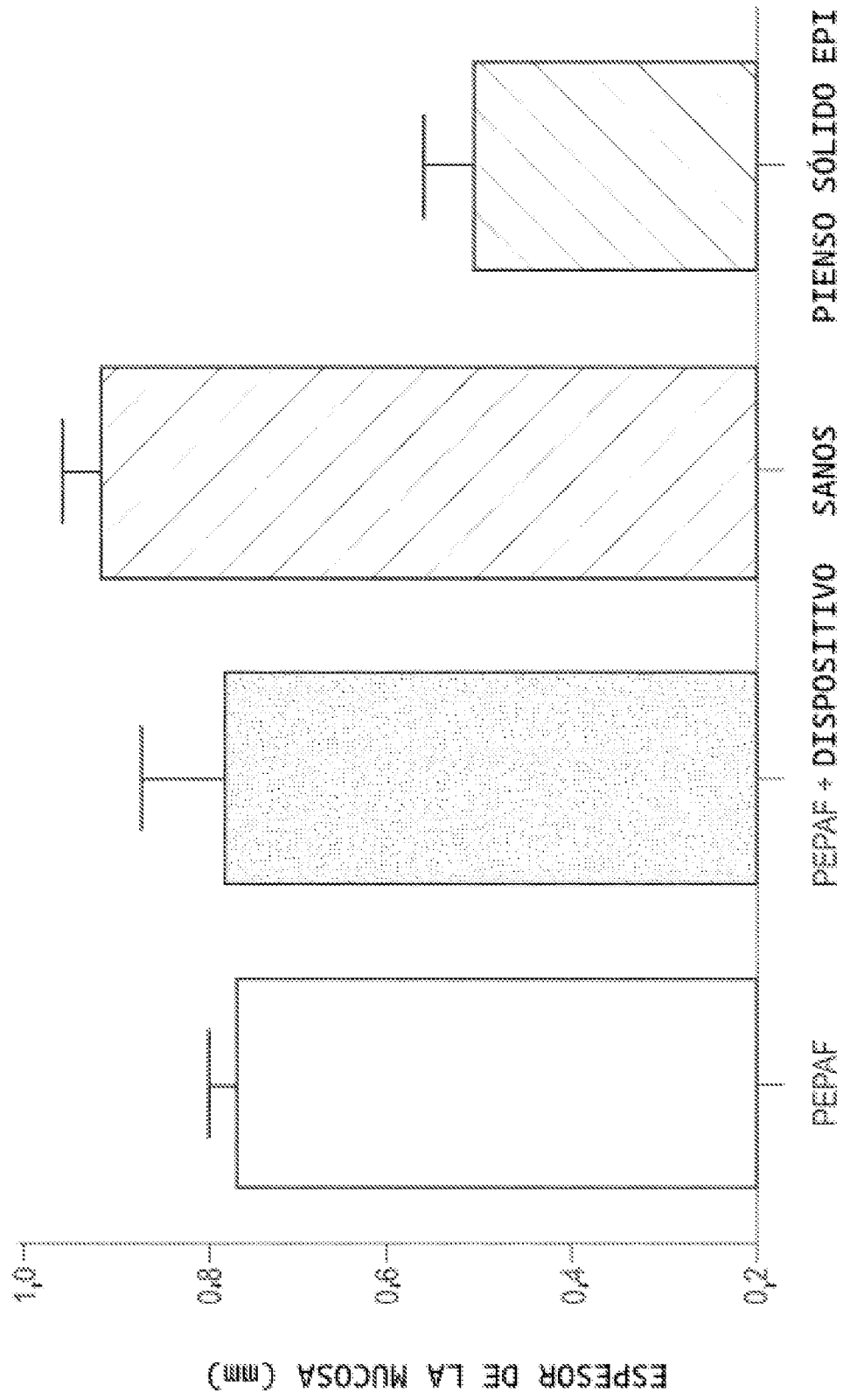
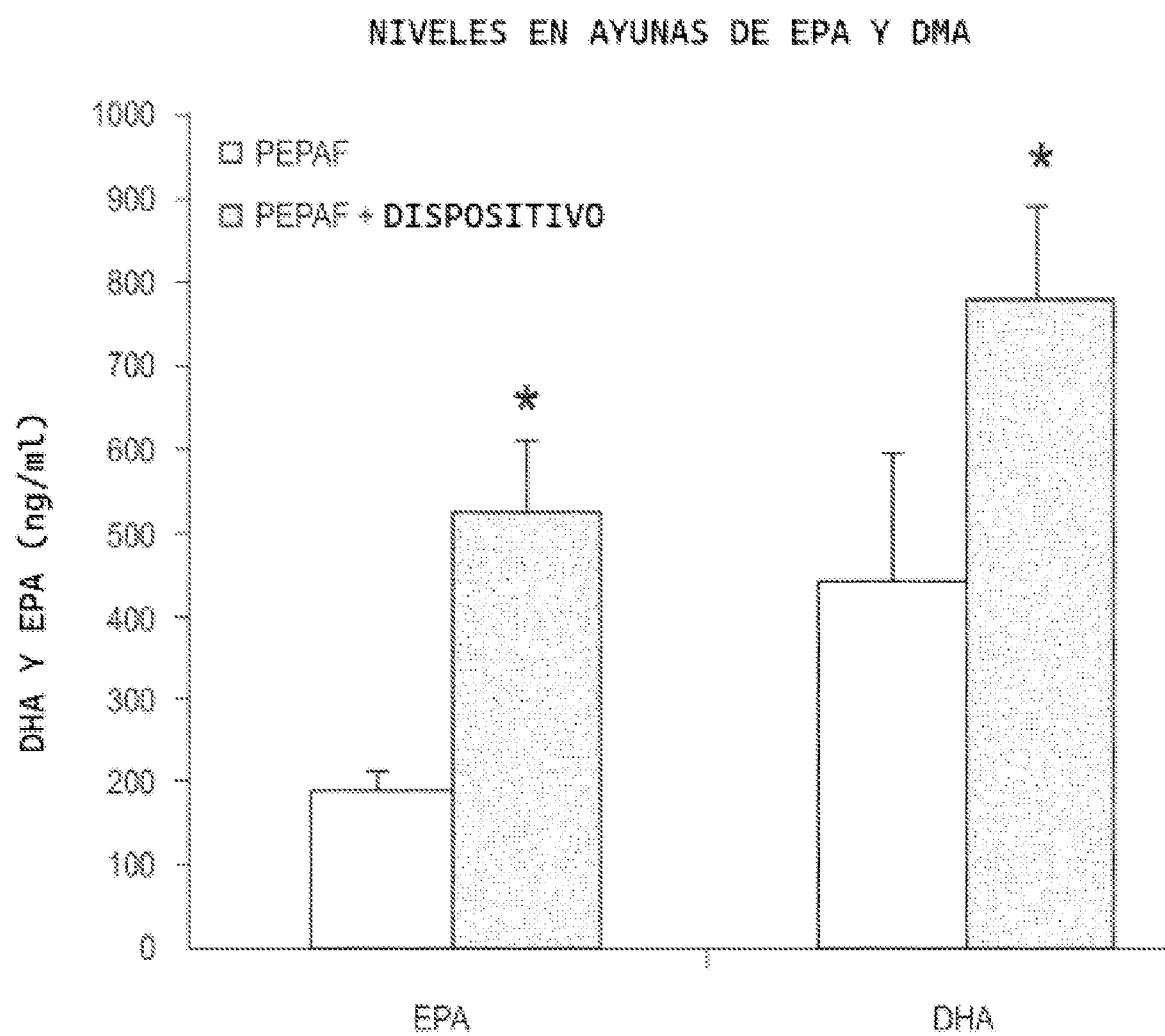


FIG. 43

**FIG. 44**

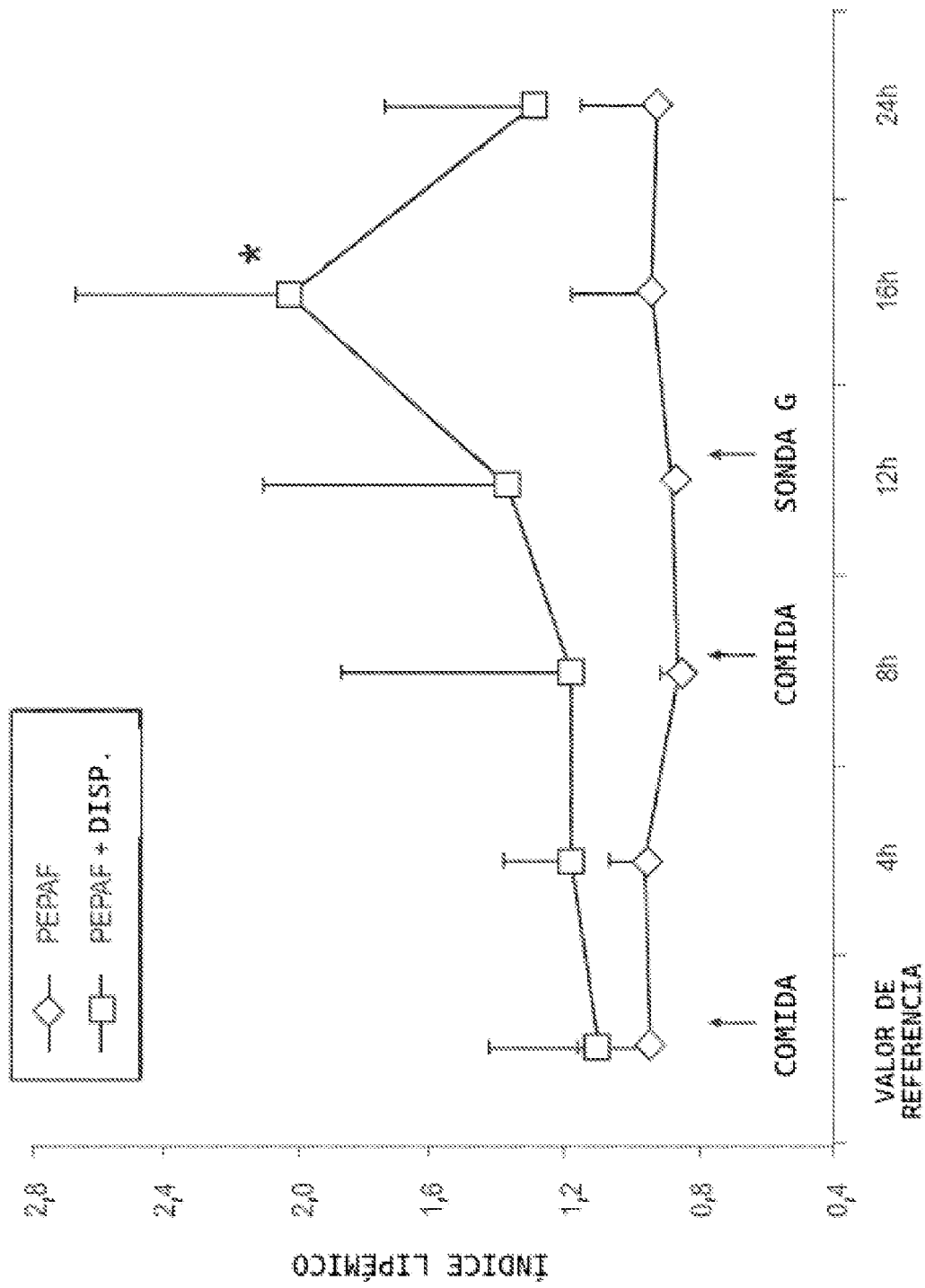


FIG. 45

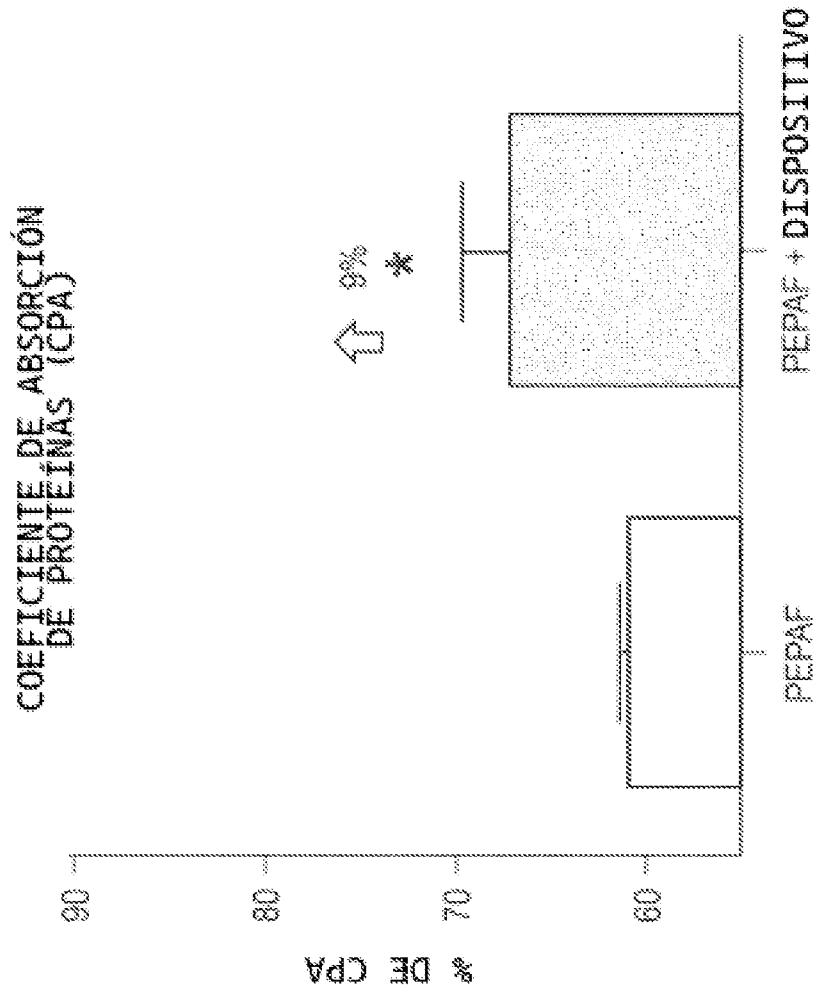


FIG. 46

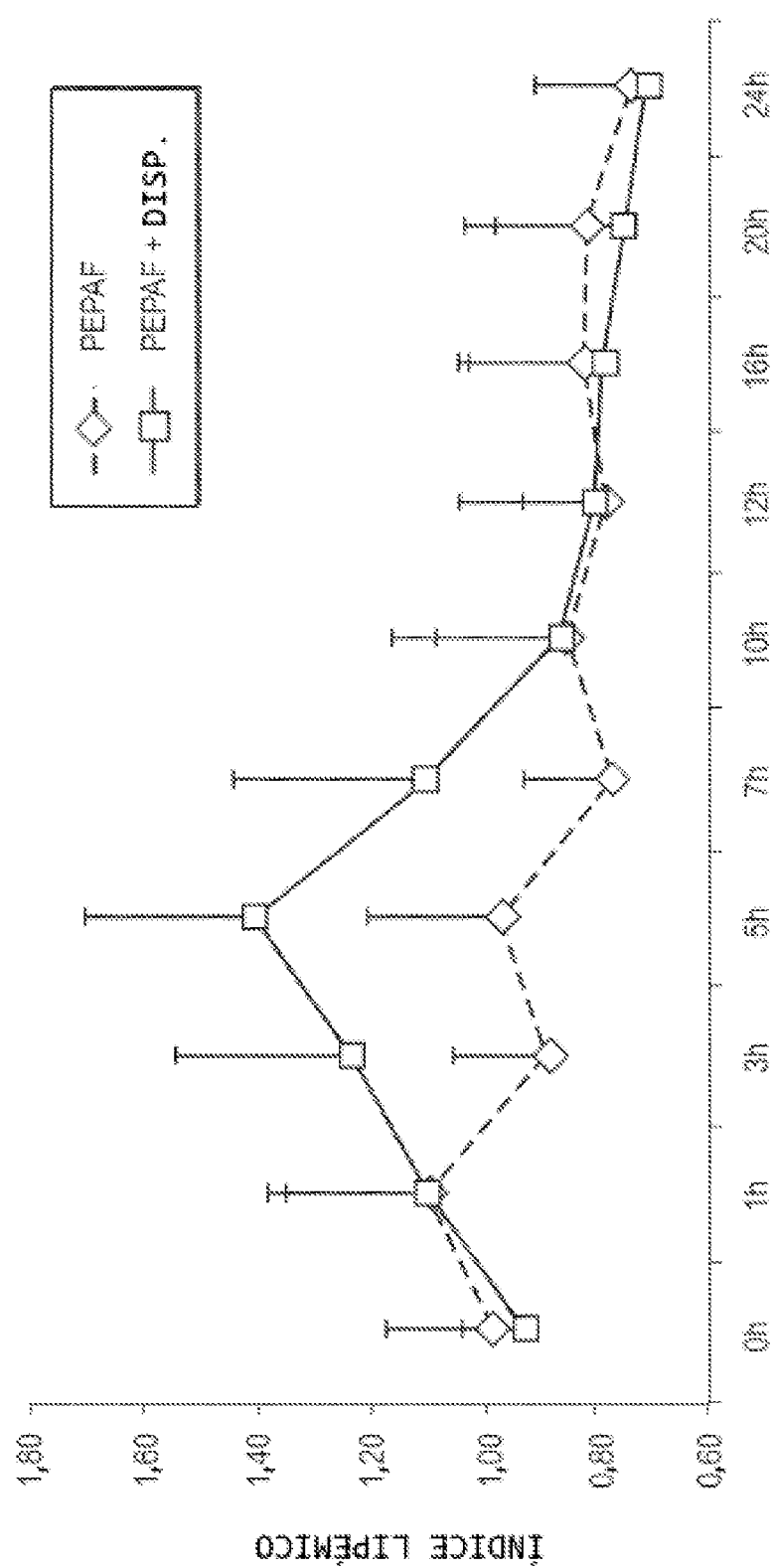


FIG. 47

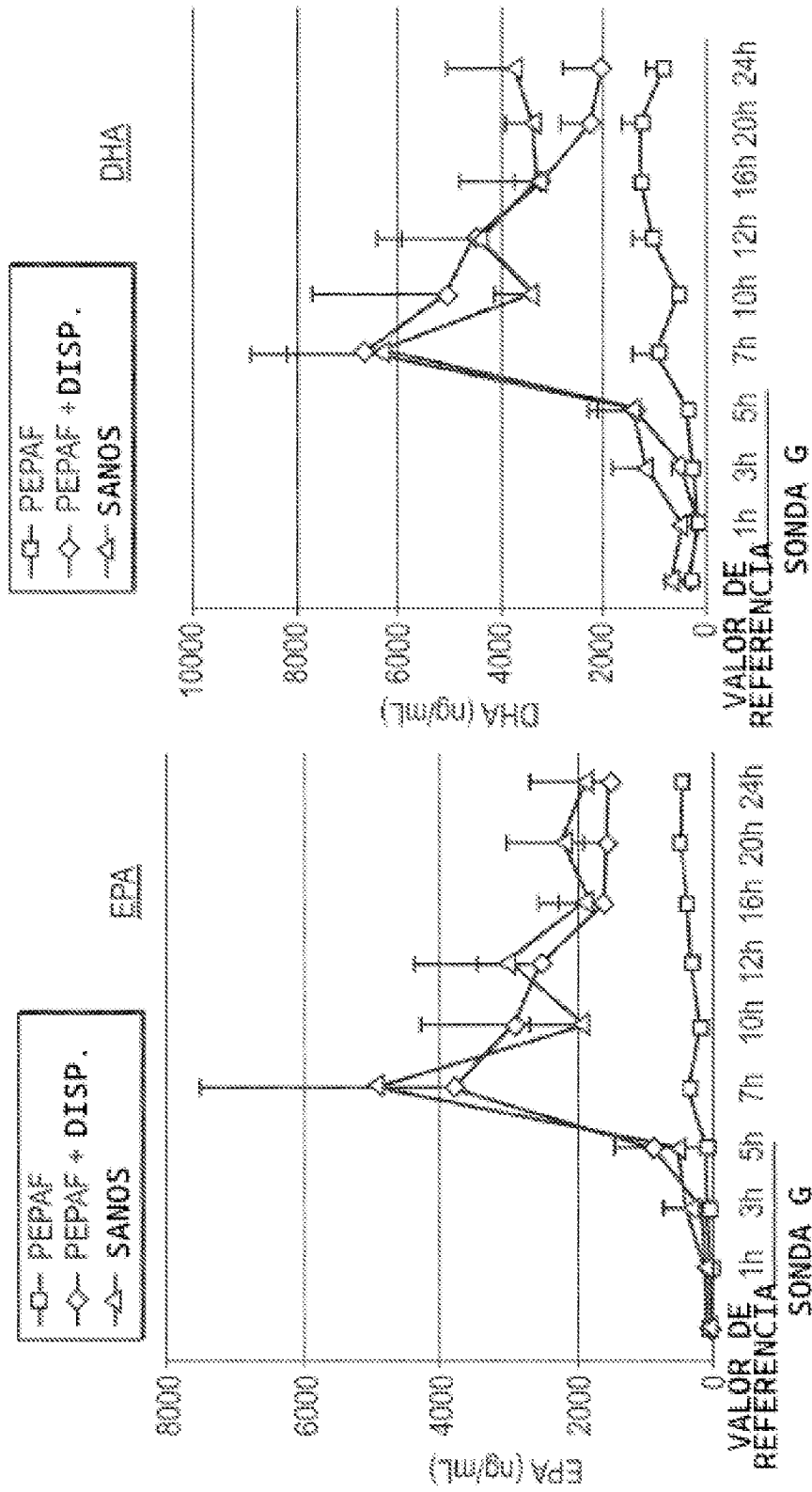


FIG. 48A

FIG. 48B

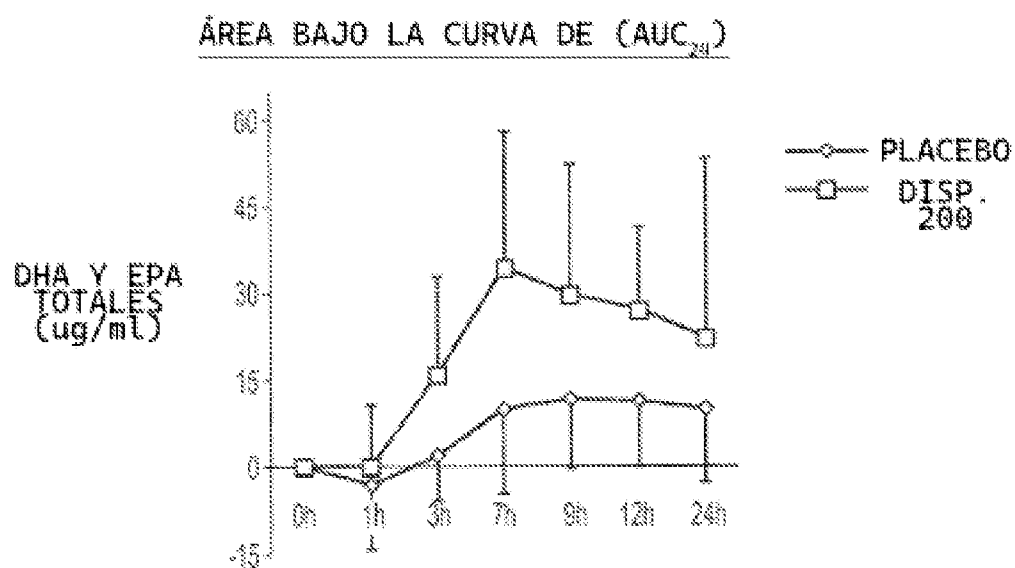


FIG. 49A

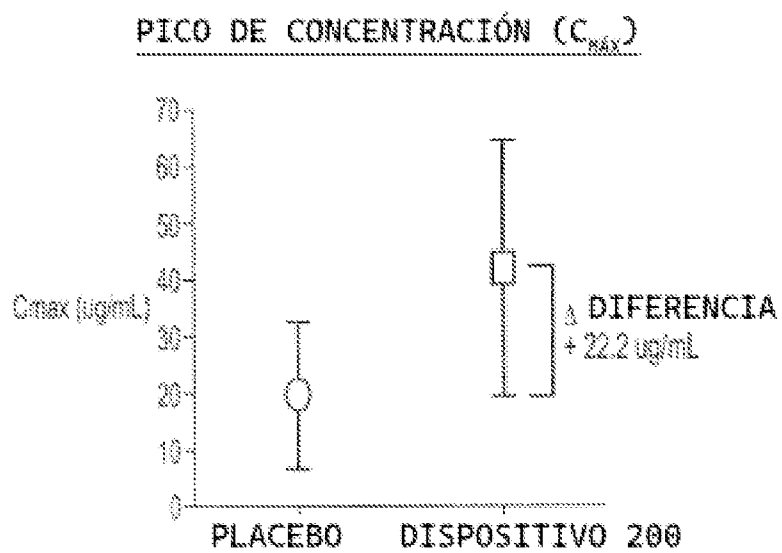


FIG. 49B