

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

19 ES	21 21	NUMERO 437.911	10 A 1
22		FECHA DE PRESENTACION 23. 5.75	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
500.239	26.8.74	Estados Unidos

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K, A-23-L	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

34 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DIETETICA ALIMENTICIA, DE MAYOR ESTABILIDAD EN EMULSION

71 SOLICITANTE (S)
SYNTEX (U.S.A.) INC.

CONCEDIDA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

15 DIC. 1976

72 INVENTOR (ES)
Percie L. Lamar III; Robert M. Marks; Andrew Piggot, estadounidenses, los cuales han cedido sus derechos a la Cía. solicitante

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURO

**POOR
QUALITY**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1.- La invención.

Esta invención se refiere a composiciones dietéticas y a métodos para preparar tales dietas. En un aspecto más, esta invención se refiere a composiciones dietéticas que forman emulsiones estables, con agua, de palatabilidad mejorada. En un aspecto más aún esta invención se refiere a composiciones dietéticas de bajo residuo que comprenden péptidos y/o aminoácidos, carbohidratos, lípidos y almidón de alto contenido en amilosa y las emulsiones líquidas resultantes de dichas composiciones con agua y métodos para preparar tales composiciones y emulsiones.

2.- Conocimientos previos.

Varias de las dietas sintéticas o de bajo residuo han sido proporcionadas por estudios previos para satisfacer los requerimientos nutricionales esenciales de los humanos. De acuerdo con esto, dichas dietas contienen aminoácidos y/o una fuente de aminoácidos tal como, proteínas, carbohidratos y lípidos, más un agente emulsificante e ingredientes opcionales tales como vitaminas y minerales; ver, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas 3,697,287 y 3,777,930. Aunque tales dietas tienen un alto valor nutricional y pueden usarse como un sustituto o complemento alimenticio por los seres humanos, están designados principalmente para pacientes en casos pre- o post-operaterios o para pacientes con problemas digestivos. Dos de los problemas fundamentales con respecto a dichas dietas son la palatabilidad o el atractivo estético y, puesto que son consumidas como emulsiones acuosas, la inhabilidad de las composiciones para formar emulsiones acuosas estables por un tiempo

1 prolongado, aún con la ayuda de agentes emulsificantes. Las
composiciones de estudios previos forman típicamente una mez-
cla de dos fases líquido-líquido, con agua, una fase que es
5 muy rica en lípidos y la otra que es rica en aminoácidos y
carbohidratos. Por lo tanto, cuando tales emulsiones se ad-
ministran por vía oral, el paciente recibe una capa de lípi-
do substancialmente puro que es particularmente desagrada-
ble o de mal gusto y cuando se alimenta directamente por un
tubo al estómago, da por resultado una corriente nutriente
10 no uniforme para el paciente.

De acuerdo con esto, las mezclas dietéti-
cas de bajo residuo de estudios previos formuladas con ami-
noácidos o con péptidos, son muy bajas en grasa porque no
hay método disponible para conservar en suspensión el mate-
15 rial lípido y cualquier tentativa para formular estas die-
tas a niveles de grasa mayores que el 1% (peso de líquido)
dió por resultado un producto que se separó y dió una sen-
sación de boca grasosa. Este es un problema muy crítico
cuando el producto es para consumirse oralmente. También
20 las dietas bajas en grasa requieren para su consumo un ma-
yor volumen de dieta porque el carbohidrato que se usa para
sustitución de la grasa tiene solamente la mitad de la den-
sidad de caloría por gramo.

Además, la dieta de bajo residuo que tiene
25 como base un aminoácido de estudios previos, tiene un sabor
escaso debido a los aminoácidos en sí mismos y ejercen una
carga osmótica muy alta en el tracto digestivo del indivi-
duo que consume la dieta y son además muy susceptibles a la
formación de colores oscuros o desagradables en los proce-
30 sos no enzimáticos.

1 Las fórmulas de estudios previos prepara-
das con proteínas son inaceptables para las dietas de bajo
residuo porque las proteínas no son utilizadas eficientemen-
te por los pacientes con ciertos desórdenes gastrointestina-
5 les. En contraste con la dieta de proteínas de estudios pre-
vios, las proteínas predigeridas en la forma de péptidos
utilizados en esta invención, se absorben tan eficientemen-
te por los pacientes con desórdenes gastrointestinales como
las dietas de aminoácidos libres y además la dieta de pépti-
10 dos tiene la ventaja de aportar menos carga osmótica a la
dieta. También la habilidad funcional de los péptidos para
estabilizar la grasa en la dieta es mayor que en la de los
aminoácidos y además los péptidos tienen substancialmente
menos sabor indeseable que los aminoácidos.

15 De acuerdo con esto hemos descubierto com-
posiciones dietéticas de bajo residuo basadas en aminoáci-
dos y basadas en péptidos, las cuales forman emulsiones acu-
sas de estabilidad grandemente mejorada y en consecuencia la
palatabilidad y el atractivo estético incrementados.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

En resumen, la forma seca o forma de alma-
cenaje de las composiciones dietéticas, de la invención, com-
prenden péptidos y/o aminoácidos, carbohidratos, lípidos, al-
midón de alto contenido en amilosa y preferiblemente una pe-
25 queña cantidad de un agente emulsificante. En resumen, la
forma de emulsión líquida, o forma de administración de la
composición, de la invención, comprende una emulsión acuosa
de la composición dietética de la invención, que tiene una
estabilidad contra la separación, a temperatura ambiente, de
30 por lo menos 12 horas y típicamente de 24 horas o más, y una

1 estabilidad de refrigeración a 34°F (1,1°C) de aproximada-
mente 48 horas o más, después de la hidratación.

5 En resumen, los procesos de la invención
para preparar nuestra composición consisten en calentar y
homogeneizar una mezcla acuosa de los componentes de la com-
posición, después de inyectar vapor y secar la mezcla homo-
geneizada. Alternativamente, la mezcla inyectada de vapor
se puede enfriar y almacenar bajo refrigeración suave y, si
se desea, secar subsecuentemente o envasar y almacenar y dis-
tribuir como una emulsión acuosa.

10 La invención se describirá después con más
detalle.

DESCRIPCIONES ADICIONAL DE LA
INVENCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

15 Las composiciones de péptidos de la inven-
ción comprenden aproximadamente de 3 a 40% en peso de la
mezcla de péptido, aproximadamente de 7,5 a 90% en peso de
carbohidratos, aproximadamente de 2 a 35% en peso de lípidos
y además de los carbohidratos aproximadamente de 0,5 a 15%
20 en peso de almidón de alto contenido en amilosa gelatiniza-
do; y una proporción en peso de almidón de alto contenido
en amilosa a lípido de por lo menos 0,25; y aproximadamente
de 0,05 a 10% de un agente emulsificante de lípido en agua.
Adicionalmente la composición puede comprender también pe-
25 queñas cantidades de otros componentes que se necesitan pa-
ra el bienestar nutricional del paciente y atractivo estético
del producto tales como, por ejemplo, aminoácidos (o sa-
les farmacéuticamente aceptables de los mismos), vitaminas,
minerales, sabores, colorantes, antioxidantes y semejantes.
30 En términos de estabilidad de emulsión acuosa, se obtienen

1 mejores resultados, en donde la composición dietética seca
comprende aproximadamente de 4 a 22%, en peso, de la mezcla
de péptido seca, aproximadamente de 22 a 84%, en peso, de
5 carbohidratos, aproximadamente de 4 a 22%, en peso de lípi-
dos y además de los carbohidratos aproximadamente de 2 a
8%, en peso, de almidón de alto contenido en amilosa gelati-
nizado y aproximadamente de 0,4 a 2% de un agente emulsifi-
cante de lípido en agua y donde el contenido total de ami-
noácidos libres de dicha composición es menor que 1,5%.

10 La mezcla de péptidos usada en nuestra
composición es una mezcla de péptidos en las cantidades y
proporción apropiadas para suministrar tales aminoácidos
esenciales y no esenciales que son necesarios para mante-
ner todas las funciones fisiológicas normales dependientes
15 de los aminoácidos. Opcionalmente la mezcla de péptidos pue-
de contener también pequeñas cantidades de aminoácidos, ya
sea como subproductos formados durante la preparación de la
mezcla de péptidos o como aditivos designados para confor-
mar el modelo del residuo de aminoácidos de la mezcla de
20 péptidos dada para ajustar los requerimientos nutriciona-
les de una clase particular de pacientes. Típica y prefe-
rentemente la mezcla de péptidos tendrá una composición de
aminoácidos (i.e., la fracción del componente aminoácido de
los péptidos y cualquiera de los aminoácidos libres o sales)
25 de albúmina de huevo y por lo tanto se aproximará al valor
biológico de la albúmina de huevo y típica y preferiblemente
tiene una digestibilidad cercada al 100%. También las mezclas
de péptidos obtenidas de diferentes fuentes de proteínas po-
drían combinarse para obtener formas óptimas de residuos de
30 aminoácidos. Como es bien reconocido en la materia, los pép-
tidos y aminoácidos, deben estar presentes en las cantida-

1 des apropiadas y proporción relativa de aminoácido esencial
y no esencial o residuos de aminoácidos para satisfacer los
requerimientos nutricionales. También, aún cuando nuestra
composición dietética puede contener pequeñas cantidades
5 de aminoácidos, debido a los problemas inherentes a los
aminoácidos expuestos aquí, la composición dietética debe
contener menos del 5%, en peso, basándose en compuesto se-
co, de aminoácidos, y típicamente contendrá de 0,0 a 1,5%
en peso, partiendo de aminoácidos secos. Típicamente la mez-
10 cla de péptidos comprenderá principalmente péptidos que tie-
nen un peso molecular entre 400 a 1000 con un peso molecu-
lar máximo de 2000 y típicamente la disposición más grande
de péptidos será de cuatro a ocho residuos de aminoácidos.
Típicamente la mezcla de péptidos tendrá aproximadamente el
15 valor nutricional producido por proteínas de alta calidad
tales como, por ejemplo, las producidas por huevos, pesca-
do, carne y leche. Una mezcla de péptidos adecuada y obte-
nida fácilmente que contiene el balance nutricional apropia-
do, es la mezcla de hidrolizado de proteínas producida por
20 la hidrólisis enzimática o química de harina de pescado,
proteínas de semillas de aceite, proteínas de hojas, pro-
teínas de célula simple, o despojos y sangre de animales de
matadero. Tales hidrolizados se pueden preparar de acuerdo
con los procedimientos convencionales como los que están
25 descritos en las Patentes Norteamericanas 2,098,923,
2,180,537, 2,958,630, 3,697,285, 3,761,353 y pueden prepa-
rarse convenientemente en forma esencialmente sin sabor por
el procedimiento descrito en la Solicitud de Pa t e n t e
e s p a ñ o l a No. 437,910., presentada el 23 de mayo
30 de 1975. Como se mencionó brevemente, dichos hidrolizados

1 de proteínas contienen típicamente, en adición a los pépti-
dos, aproximadamente de 10 a 15%, en peso, de aminoácidos
libres, típicamente lisina, arginina, tirosina, fenilalanina
y leucina.

5 El componente lípido de la invención se re-
fiere a los lípidos comestibles y son extensamente defini-
dos por Deuel, H.J. Junior, *The Lipids: Their Chemistry and*
Biochemistry, Chemistry, Vol. 1, Interscience Publishers,
Nueva York (1951) e incluye grasas, ácidos grasos, aceites
10 grasos, aceites esenciales, ceras, esteroides, fosfolípidos,
glicolípidos, sulfolípidos, aminolípidos, cromolípidos y
similares. La importancia nutricional de los lípidos es bien
conocida en la materia y puede encontrarse información adi-
cional referente a esto en la literatura, v.g., R. Amen,
15 *The Role of Fat as Nutrient, Food Product Development*, Ju-
nio, 1973. Aunque podría usarse un compuesto de un sólo lí-
pido, típicamente los lípidos usados en la composición se-
rán una mezcla de ácidos grasos libres y/o triglicéridos de
ácidos grasos. También el ácido linoleico para los requere-
20 rimientos nutricionales en humanos se encuentra en nuestra
dieta, proporcionando por lo menos 0,4% de peso seco total
de ácido linoleico, típicamente en forma de ésteres, v.g.,
triglicéridos de ácido linoleico y típicamente alrededor de
0,4 a 2% en peso seco total de ácido linoleico o ésteres del
25 mismo, o sus mezclas como parte del componente lípido en
nuestra dieta. Preferiblemente la mezcla de lípidos contien-
drá una proporción relativamente alta de ácidos grasos po-
liinsaturados y/o triglicéridos de ácidos grasos poliinsa-
turados a ácidos grasos saturados y/o triglicéridos de áci-
30 dos grasos saturados. El término "proporción relativamente

1 alta de insaturados a saturados" se refiere a una propor-
ción molar de ácidos grasos libres insaturados y triglicé-
ridos de ácidos grasos insaturados a ácidos grasos satura-
dos y/o triglicéridos de ácidos grasos saturados en exceso
5 de 1:1. Los lípidos insaturados de cadena larga preferidos
conteniendo también los ésteres de ácido linoleico requeri-
dos, se encuentran en muchas sustancias que existen en la
naturaleza que pueden usarse directamente en nuestra compo-
sición tales como, por ejemplo, aceite de soja, aceite de
10 maíz, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de
algodón y similares y sus mezclas.

En una representación adicional una mayor
proporción de la porción de lípido de nuestra dieta se com-
pone de triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana
15 (i.e., triglicéridos en los que las fracciones del ácido gra-
so tienen de seis a 12 átomos de carbonos). Los trigli-
céridos de ácidos grasos de cadena mediana son particular-
mente aconsejables debido a su alta eficiencia de absorción
en humanos y por lo tanto, son especialmente útiles en die-
20 tas para pacientes que, a causa de diversos desórdenes del
tracto digestivo, son incapaces de adsorber cantidades su-
ficientes de los triglicéridos de ácidos grasos de cadena
más larga. De acuerdo con esto, en esta representación la
porción de lípido de la dieta se compone de aproximadamen-
25 te 70 a 85%, en peso, de glicéridos de ácidos grasos de ca-
dena mediana. Preferiblemente los triglicéridos de ácidos
grasos de cadena mediana contienen menos del 5%, en peso,
de triglicéridos de ácidos grasos de 12 átomos de carbono
puesto que los triglicéridos de ácidos grasos inferiores
30 (i.e., C_6 a C_{10}) tienen mayor eficiencia de adsorción en

1 los humanos. Típicamente, los triglicéridos de ácidos gra-
2 sos de cadena mediana se suministrarán como una mezcla de
3 tales triglicéridos, sin embargo, también podrían usarse
4 los triglicéridos de ácidos grasos individuales. Los tri-
5 glicéridos de ácidos grasos de cadena mediana pueden obte-
nerse convenientemente en el comercio en forma de aceites
fraccionados de coco, babassu, almendra de palma, etc.

La fracción de carbohidratos de la compo-
sición se puede proporcionar por cualquier fuente de carbo-
hidratos adecuada, por ejemplo, almidones, dextrinas, azú-
cares y mezclas de los mismos. En donde se usan azúcares pa-
ra proporcionar todo o parte del contenido de carbohidratos,
es preferible evitar el uso de azúcares de reducción, v.g.,
monosacáridos (v.g., glucosa, fructosa) porque dichos azú-
cares pueden incrementar indebidamente la carga osmótica.
Además estos monosacáridos pueden reaccionar con los amino-
ácidos, y, especialmente la lisina, para producir un produc-
to de valor biológico reducido. En consecuencia, los azúca-
res preferidos que pueden usarse incluyen, disacáridos, tri-
sacáridos, tetrasacáridos u oligosacáridos. Dichos azúcares
incluyen, por ejemplo, sucrosa, maltosa, y similares. Cuan-
do se usa almidón como una fuente de carbohidratos, el con-
tenido total de almidón de la dieta no debe exceder del 20%,
peso en seco, y la cantidad total de almidón de alto conte-
nido en amilosa (incluyendo aquel agregado adicionalmente
al carbohidrato) no debe exceder del 16%; estas últimas li-
mitaciones son necesarias para mantener la viscosidad apro-
piada. Los almidones adecuados que pueden usarse incluyen,
por ejemplo, almidón de maíz, sorgo, patata, trigo, tapió-
ca, arroz, etc., y los productos de azúcares hidrolizados

1 de tales almidones. También pueden usarse mezclas de dife-
rentes azúcares y diferentes almidones y mezclas de los mis-
mos. Típicamente se obtienen mejores resultados usando 5 a
42 Equivalentes Dextrosa de sólidos de jarabe de maíz; 5 a
5 42 Equivalentes Dextrosa de sólidos de dextrinas; sucrosa
y mezclas de los mismos.

El componente almidón de alto contenido
en amilosa de la composición dietética realiza una parte
crítica de la invención al incrementar dramáticamente la
estabilidad de emulsión de la composición. En consecuencia,
10 hemos encontrado que usando almidón de alto contenido en
amilosa, podemos obtener un incremento de 10 a 100 veces
en la estabilidad de emulsión en la composición dietética
convencional, considerando la misma composición, pero usan-
15 do un almidón convencional (i.e., aproximadamente 70% en pe-
so de amilopectina, 30% en peso de amilosa) en lugar del al-
midón de alto contenido en amilosa, se obtiene una estabili-
dad de emulsión sólo ligeramente superior a la mejor emul-
sión que forma la composición de estudios previos. También
20 hemos encontrado que para asegurar una estabilidad de emul-
sión mejorada debe usarse una proporción en peso de almidón
de alto contenido en amilosa a lípido de por lo menos 0,25
y preferiblemente de por lo menos 0,3. El término "almi-
dón de alto contenido en amilosa" se refiere a los almido-
25 nes que contienen aproximadamente de 50% a 100%, en peso de
amilosa, típicamente a alrededor de 55% a 90% de amilosa;
y el resto de amilopectina. El almidón de alto contenido en
amilosa se obtiene típicamente como una forma de almidón
de maíz obtenido de una especie de maíz que se ha producido
30 para dar almidón de este tipo y es comercialmente disponi-

1 ble en contenidos de amilosa de 50% a 100% en peso, típicamente de 55 a 85%, dependiendo de factores genéticos y del medio ambiente que influyen en el contenido de amilosa del jarabe de maíz. Información adicional concerniente al almidón de alto contenido en amilosa puede encontrarse, por ejemplo, en la Literatura Registrada de la Materia, por ejemplo, A New Family of Starches, Boletín No. 214 de la Food Division of the National Starches and Chemical Corporation, Nueva York, Nueva York; y Amylonize VII Starches, Technical Service Bulletin, 2/2/71- EMBP 71-26, de la American Mase-Products Company, Nueva York, Nueva York. También, según se estipuló con respecto a los almidones destinados para el consumo de los humanos, el almidón de alto contenido en amilosa, debe pre-cocerse para romper el enlace de hidrógeno, etc. dando por resultado a lo que se refiere en la materia como almidón gelatinizado. Esto se puede efectuar convenientemente calentando el almidón de alto contenido en amilosa, preferiblemente en agua, a aproximadamente 100 a 180°C por aproximadamente de cinco segundos a 2 horas. El almidón de alto contenido en amilosa puede cocerse antes de mezclarlo con los otros componentes de la composición, pero como se expondrá posteriormente, es conveniente cocerlo con alguno o todos los otros componentes de la mezcla.

25 Hemos encontrado además que usando almidón de alto contenido en amilosa, como se describió anteriormente, podemos obtener una mejora substancial en la estabilidad de emulsión en dietas predominantemente de bajo residuo de aminoácidos. De acuerdo con esto, las composiciones de aminoácidos de la invención comprenden aproximadamente de 3 a 30 40%, en peso, de la mezcla de aminoácidos, aproximadamente

1 de 7,5 a 90%, en peso, de carbohidratos, aproximadamente de
2 a 20%, en peso, de lípidos y en adición a los carbohidra-
tos, aproximadamente de 1 a 10%, en peso, de almidón de al-
to contenido en amilosa gelatinizados a una proporción en
5 peso de lípido de por lo menos 0,3 y aproximadamente de 0,1
a 12%, en peso, de un agente emulsificante de lípido en
agua. También, como en el caso de nuestras composiciones de
péptidos la cantidad total de almidón de alto contenido en
amilosa debe ser de 16%, en peso, o menos y el contenido to-
10 tal de almidón debe ser de 20%, en peso, o menos. Además co-
mo se describió previamente en el caso de las composiciones
de péptidos de la invención, las composiciones de aminoáci-
dos pueden comprender también pequeñas cantidades de otros
componentes aconsejables para el bienestar nutricional del
15 paciente y atractivo estético del producto de aminoácidos
(o sus sales farmacéuticamente aceptables), vitaminas, mi-
nerales, sabores, colorantes, antioxidantes y los semejan-
tes. En términos de estabilidad de emulsión acuosa, se ob-
tienen mejores resultados, cuando la composición dietética
20 seca de aminoácidos comprende aproximadamente de 4 a 22%,
en peso seco, de la mezcla de aminoácidos, aproximadamente
de 22 a 85% en peso de carbohidratos, aproximadamente de 4
a 15% en peso de lípidos y en adición a los carbohidratos,
aproximadamente de 3 a 10% en peso de almidón de alto con-
25 tenido en amilosa gelatinizado, agente emulsificante 0,6 a
3% en peso.

La mezcla de aminoácidos usada en la com-
posición es una mezcla de aminoácidos, o sales farmacéutica-
mente aceptables de los mismos, en las cantidades relativas
30 apropiadas y proporción para suministrar los aminoácidos

1 esenciales y tales aminoácidos no-esenciales que son neces-
sarios para mantener todas las funciones fisiológicas nor-
males que dependen de los aminoácidos. Opcionalmente la mez-
5 cla de aminoácidos puede contener también pequeñas cantida-
des (hasta el 10% en peso de la mezcla de aminoácidos) de
péptidos y/o proteínas. Preferiblemente, la composición de
la mezcla de aminoácidos se aproximará a la forma de amino-
ácidos de la albúmina de huevo y de preferencia la digesti-
bilidad se acercará al 100%. La forma de aminoácidos apro-
10 piada para satisfacer los requerimientos nutricionales es
bien conocida en la materia e información adicional rela-
cionada puede obtenerse en la literatura, v.g., véase la
discusión de los requerimientos nutricionales de aminoáci-
dos en las Patentes Norteamericanas Nos. 3,697,287 y
15 3,701,666 y las referencias allí citadas.

Sin embargo, a pesar de la estabilidad me-
20 jorada producida por la representación de aminoácidos de la
invención en las composiciones de estudios previos, hemos
encontrado que las composiciones de péptidos, de nuestra
invención, proporcionan varias ventajas sobre ambas dietas
de bajo residuo de aminoácidos y de proteínas en que los
péptidos proveen una fuente fácilmente disponible de aminoáci-
dos sin el sabor inconveniente muy notable poseído por va-
rios de los aminoácidos requeridos en las dietas nutricio-
25 nales de aminoácidos. Además, hemos encontrado que es mucho
más fácil mantener la osmolalidad de las emulsiones dietéti-
cas acuosas resultantes con composiciones dietéticas de pe-
tidos que con la composición dietética de aminoácidos li-
bres. Esto es particularmente importante ya que las cargas
30 osmolíticas cerca de 1000 miliosmoles inducirán un síndrome

1 de descarga en el paciente produciendo diarrea o náuseas y
vómitos. En consecuencia, hemos encontrado que es mucho más
fácil obtener sistemas de emulsiones que tienen cargas os-
móticas de menos de 650 miliosmoles usando sistemas de pép-
5 tidos que con sistemas de aminoácidos puesto que la osmoli-
dad es una función de los moles o moléculas presentes y por
lo tanto, en términos de un peso dado de material es inver-
samente proporcional al peso molecular de la molécula. Una
desventaja adicional de los sistemas de aminoácidos es la
10 tendencia de éstos a sufrir la reacción Maillard con los
carbohidratos (azúcar) dando por resultado una sustancia du-
ra como caramelo. La formación de productos oscuros y desa-
gradables en los procesos no enzimáticos de la reacción de
Maillard son nutricionalmente inferiores a los ingredientes
15 originales y el atractivo estético en los productos está
disminuido. Los péptidos están también sujetos a esta reac-
ción, pero reaccionan con menos facilidad que los aminoáci-
dos.

20 Como en el caso de las composiciones die-
téticas de estudios previos, hemos encontrado que es aconse-
jable usar agentes, emulsificantes en nuestras composi-
ciones. Los agentes emulsificantes que pueden usarse inclu-
yen aquellos catalogados como los que tienen un balance hi-
drofílico lipofílico (HLB) de aproximadamente 8 a 14,5. He-
25 mos encontrado también que aunque generalmente los agentes
emulsificantes que tienen un HLB más bajo exhiben resulta-
dos más deficientes, hay excepciones. Existen diferencias
en el funcionamiento de las emulsiones con un HLB similar
debido a las diferentes composiciones químicas. Hemos encon-
30 trado que se obtienen mejores resultados, en términos de es

1 tabilidad de emulsión mejorada, usando monoglicéridos dia-
cetil tartáricos que tienen un índice de saponificación de
aproximadamente 405 a 425 (AOCS Cd 3-25) y un Índice de Yo-
do de aproximadamente 60 a 70 (KL-681.1) como el agente
5 emulsificante. En la composición dietética de péptidos, de
nuestra invención, se usa típicamente de aproximadamente
0,05 a 10% en peso seco del agente emulsificante y se ob-
tienen típicamente mejores resultados usando 0,4 a 2%, parti-
10 tiendo de peso seco. En las composiciones basadas en ami-
noácidos, de nuestra invención, hemos encontrado generalmen-
te que es aconsejable usar cantidades ligeramente mayores
del agente emulsificante, por lo que, se usa típicamente a
alrededor de 0,1 a 12%, partiendo de peso seco, del agente
emulsificante en las composiciones basadas en aminoácidos y
15 se obtienen típicamente mejores resultados usando aproxima-
damente de 0,6 a 3%, partiendo de peso seco. Sin embargo,
pueden usarse cantidades de agentes emulsificantes superio-
res e inferiores a estos rangos dependiendo del agente emul-
sificante particular. Las cantidades óptimas para un siste-
20 ma dado puede determinarse por experimentación de rutina.
También como es reconocido en la materia, los pasos de pro-
ceso subsecuentes influyen en la efectividad de los agentes
emulsificantes, por ejemplo, los agentes emulsificantes que
25 tienen alto HLB (v.g. 8-15) son más efectivos en los casos
donde el material es secado por rociado y los de HLB infe-
rior (v.g., 2-5) son más efectivos en materiales que son
tratados con calor (v.g., esterilizados) como un líquido.

30 Opcionalmente la composición puede conte-
ner también pequeñas cantidades de vitaminas, minerales,
medicamentos, antiácidos o agentes buffer, que son agrega-

1 dos convencionalmente a dichas composiciones dietéticas o
que son aconsejables para determinada clase de pacientes.
Típicamente dichos aditivos forman solamente una pequeña
5 parte de la composición basándose en un peso, por ejemplo,
tales aditivos se agregan típicamente para proporcionar un
contenido total de vitaminas de aproximadamente 0,001 a
0,005 por ciento, en peso, contenido total de minerales de
aproximadamente 1 a 10% y el contenido total de antiácido
de aproximadamente 0,1 a 0,5%. Componentes vitamínicos ade-
10 cuados incluyen, por ejemplo vitamina A, vitamina D, vita-
mina B₁₂, vitamina C, ácido p-aminobenzoico, ácido pantoté-
nico, pantotenato de calcio, ácido fólico, colina, inositol,
niacinamida, riboflavina, piridoxina, tiamina y sales farma-
cúticamente aceptables de los ácidos enumerados anterior-
15 mente, y similares. Minerales adecuados incluyen, por ejem-
plo, fuentes que proporcionan los minerales, típicamente sa-
les de sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cobre, zinc
yodo. La necesidad de sales minerales en las dietas nutri-
cionales es bien conocida en la materia e información adi-
20 cional relativa a esto puede encontrarse en la literatura,
v.g., R. Amen, Minerales como Nutrientes, Food Product De-
velopment, Septiembre, 1973; R. Amen, Indicios de Minerales
como Nutrientes, Food Product Development, Octubre, 1973.
Agentes buffer adecuados incluyen, por ejemplo, acetato de
25 sodio y similares.

También, si se desea, la composición puede
contener pequeñas cantidades de agentes que proporcionan sa-
bor para mejorar adicionalmente la palatabilidad. Los agen-
tes de sabor adecuados que pueden usarse, incluyen por ejem-
30 plo, chocolate natural y de imitación, vainilla, y sabores

1 de frutas tales como lima, naranja, limón y otros sabores
cítricos, melocotón, fresa, cereza u otros agentes conven-
5 cionales que impartan sabor. Típicamente estos agentes es-
tán convencionalmente disponibles como concentrados o ex-
tractos o en forma de ésteres que proporcionan sabor produ-
cidos sintéticamente, alcoholes, aldehídos terpinos, sesqui-
terpinos, y similares. Típicamente, dichos agentes de sabor
se agregan en cantidades en la gama de aproximadamente 0,01
a 2,0% en peso (partiendo de compuesto seco).

10 Las composiciones dietéticas secas, de la
invención, se pueden preparar por simple mezcla y combina-
ción de los componentes respectivos, seguido de tratamien-
to con calor a aproximadamente de 65 a 95°C por aproximada-
mente 5 a 15 minutos. También podrían usarse temperaturas
15 más altas pero son innecesarias, En este caso el almidón de
alto contenido en amilosa debe primero gelatinizarse por
precocimiento, en agua, a aproximadamente 115 a 140°C por
aproximadamente 5 a 20 segundos. Nuevamente, pueden usarse
temperaturas de cocimiento más altas pero son innecesarias.
20 Hemos encontrado además que la composición dietética seca
puede prepararse conveniente y eficientemente, precombinan-
do los componentes en una mezcla líquida, v.g., agua, en un
contenido de sólidos de 20 a 60% en peso, preferiblemente
de 35 a 45% en peso y después homogeneizando la mezcla lí-
25 quida a presiones de entre 1500 a 3000 psi (105,46 a 210,92
Kg/cm²) y pasando la mezcla homogeneizada a través de un
inyector de vapor que se opera a temperaturas de aproxima-
damente 120 a 150°C, de preferencia 125 a 135°C y a presio-
nes de aproximadamente 70 a 95 psig (4,92 a 6,67 Kg/cm²) en
30 seguida esterilizando la mezcla manteniendo ésta a tempera-

1 turas en el rango de aproximadamente 125 a 140°C por apro-
ximadamente 10 a 15 segundos. La temperatura que se requie-
re para gelatinizar el almidón de alto contenido en amilosa
5 aumenta con el contenido más alto de sólidos en la mezcla,
sin embargo, las temperaturas mayores de 150°C son innece-
sarias. En este caso el almidón de alto contenido en amilo-
sa no tiene que ser precocido ya que el almidón se cuece du-
rante el paso de inyección de vapor. Por lo tanto, el paso
de inyección de vapor ejecuta la función de gelatinizante
10 del almidón de alto contenido en amilosa y también mejora la
mezcla de la composición y dependiendo además del grado de
calentamiento, también pasteuriza o esteriliza el material.
La inyección de vapor puede conducirse de acuerdo con los
procedimientos convencionales dentro del campo de aquellos
15 peritos en esta materia; ver, por ejemplo, La Patente Nor-
teamericana 2,684,949.

La mezcla líquida del inyector de vapor pue-
de secarse entonces de acuerdo con procedimientos convencio-
nales, tales como, por ejemplo, secado por rociado, secado
20 por congelación o secado en cilindros; aunque se prefiere el
secado por rociado. Puesto que también existe la posibilidad
de la formación de colores desagradables u oscuros en el
proceso no enzimático en la composición dietética seca en-
tre los componentes carbohidrato, aminoácido y péptido, es
25 preferible almacenar y empacar la composición dietética bajo
condiciones relativamente anhidras a temperaturas por debajo
de 70°F (21,11°C). Alternativamente, el producto arrojado
de la inyección de vapor se puede envasar por procedimientos
convencionales y distribuir tanto como una emulsión acuosa
30 fácil para vaciarse como un concentrado líquido para diluir-

1 se con agua antes de su consumo. El contenido de sólidos en la emulsión deseada puede proporcionarse mediante el contenido apropiado del paso de inyección de vapor que es bien conocido en la materia.

5 La forma de emulsión líquida de la composición dietética de la invención, es la forma en la que la composición será consumida oralmente por el paciente o alimentado directamente por un tubo al estómago del paciente. La emulsión líquida puede prepararse como se describió anteriormente o puede prepararse fácilmente por simple mezcla de la composición dietética seca con agua en la proporción apropiada para dar un contenido de sólidos de 10 a 50% en peso, y típicamente de 15 a 30%. La emulsión resultante tendrá una viscosidad en la gama de aproximadamente 2 a 100 centipoise y una estabilidad de emulsión bajo refrigeración suave, (v.g., 1-3°C) de por lo menos un día y típicamente de aproximadamente 2 a 3 días. La estabilidad de refrigeración es importante en el uso de hospitales, puesto que permite preparar el abastecimiento de dieta para todo el día sin temor a que se separe la capa de aceite. Las emulsiones son también suficientemente estables para permitir la preparación de una cantidad mayor, pero típicamente esto es impráctico. También, cuando se desea la emulsión para administración por un tubo de alimentación, la cantidad de almidón de alto contenido en amilosa debe mantenerse por debajo de 6,6%, basándose en peso seco, para proporcionar una emulsión que tenga una viscosidad de 25 centipoises o menos. Además, aunque el agua será típicamente el medio líquido de preferencia, pueden usarse otros medios farmacéuticamente aceptables.

10

15

20

25

30

Definiciones.

Como se usan aquí antes y después, los siguientes términos tienen los significados dados a continuación a menos que se establezca expresamente lo contrario.

Con respecto a los agentes emulsificantes el término "balance hidrofílico lipofílico" (HLB) se refiere al tamaño y energía relativos de la molécula del emulsor que es soluble en agua a la porción de la molécula que es soluble en lípido.

El sistema HLB de emulsores clasificados indican el tipo de emulsión que será producida, v.g., agua en aceite o aceite en agua, pero no indica la eficiencia de la emulsificación

[Philip Sherman, Emulsion Sciences, pág. 1, Academic Press, Nueva York (1968)]. La abreviación AOCs se refiere a los procedimientos descritos por la American Oil Chemists Society. La abreviación KL se refiere a los procedimientos analíticos standards descritos por los Laboratorios Kilborn, División de la Witco Chemical Company de Chicago, Illinois.

El término "Índice de Yodo" se refiere a una medida de la cantidad de ácido graso insaturado presente en el material, (v.g., grasa) expresado como el número de gramos de yodo absorbido por 100 g. de material.

El término "Índice de Saponificación" se refiere al número de gramos de hidróxido de potasio requerido para neutralizar el ácido graso libre o combinado en un gramo del material.

El término "por ciento" (%) se refiere al % en peso, partiendo del peso en seco, a menos que se refiera al contenido de sólidos en la emulsión o específicamente que se refiera a la emulsión en cuyo caso se basa en el peso total de la emulsión.

1 El término "farmacéuticamente aceptable" o
"servible nutricionalmente" se ha usado como un prefijo des-
cribiendo diversos agentes para indicar agentes o materia-
les que no afectan significativamente en forma adversa las
5 propiedades farmacéuticas o nutricionales de la composición,
por ejemplo, toxicidad; asimilación por los sistemas huma-
nos.

10 Una comprensión adicional de la invención
puede tenerse a partir de los ejemplos siguientes no limi-
tantes.

Preparación 1.

15 Esta preparación ilustra la preparación de
una mezcla de péptidos preferida, adecuada para el uso en
la composición de la invención, de acuerdo con el procedi-
miento descrito por Perini en la Solicitud de Patente Nor-
teamericana Expediente No. 473,255, presentada el 24 de ma-
yo de 1974.

20 En esta preparación se mezclan 462 lbs.
(209,28 kg) de concentrado de proteínas de pescado a 4600
lbs (2086,5 Kg) de agua desionizada a una temperatura de
aproximadamente 45°C. El pH de la mezcla se ajusta a apro-
ximadamente $8,5 \pm 0,2$ por la adición controlada de hidróxido
de calcio, se requieren aproximadamente 5 lbs. (2,268 kg).
Se agregan a la mezcla 4 pintas (1 l.) de tolueno y 4 pintas
25 (1 l.) de cloroformo como agentes biostáticos y la mezcla
resultante se calienta a aproximadamente 42°C, después se
agregan 13,9 lbs. (6,29) de pancreatina 4 x N.F. (National
Formulary XII - monografía 287). Por digestión del concen-
30 trado de proteínas de pescado, el pH de la mezcla reaccio-
nante decrece y se controla a aproximadamente $7,7 \pm 0,3$ por
la adición de hidróxido de calcio a intervalos de media ho-

1 ra durante aproximadamente 4 a 5 horas, se requieren más o
menos de 15 a 20 lbs. (6,804 a 9,072 kg) de hidróxido de
calcio. Se deja continuar la digestión por 14-15 horas más,
al final de este tiempo el pH baja a aproximadamente $7,4 \pm$
5 $0,2$. El pH se ajusta entonces a $7,0 \pm 0,1$ por la adición de
ácido fosfórico acuoso al 85%, en peso. La mezcla reaccio-
nante se calienta entonces a 143°F (62°C) durante 30 minu-
tos para desactivar el complejo de la enzima de pancreati-
na y después se bombea a través de un filtro de presión a
10 la velocidad de 25 a 40 galones (94,636 a 151,417 l.) por
minuto usando solamente el precipitado de fosfato de cal-
cio básico, formado después de la adición del ácido fosfó-
rico, como filtro auxiliar. El filtrado se recupera y mez-
cla con 60 lbs. (27,216 kg) de carbón activado en polvo du-
15 rante 30 minutos y después se filtra para eliminar el car-
bón. La torta de carbón del filtro se lava con 100 galones
(378,5 l.) de agua caliente (aproximadamente a 65°C) y com-
bina con el filtrado. El filtrado y lavado combinados se ca-
lientan y condensan por evaporación para obtener un conteni-
20 do en sólidos de aproximadamente 10%. El concentrado se en-
fría a $4,5^{\circ}\text{C}$ y después se seca por rociado produciendo apro-
ximadamente 260 lbs. (117,78) del hidrolizado de proteínas
como un polvo substancialmente blanco. Una muestra del pro-
ducto se disuelve entonces en agua formando una solución
25 clara esencialmente sin color teniendo un sabor impercepti-
ble.

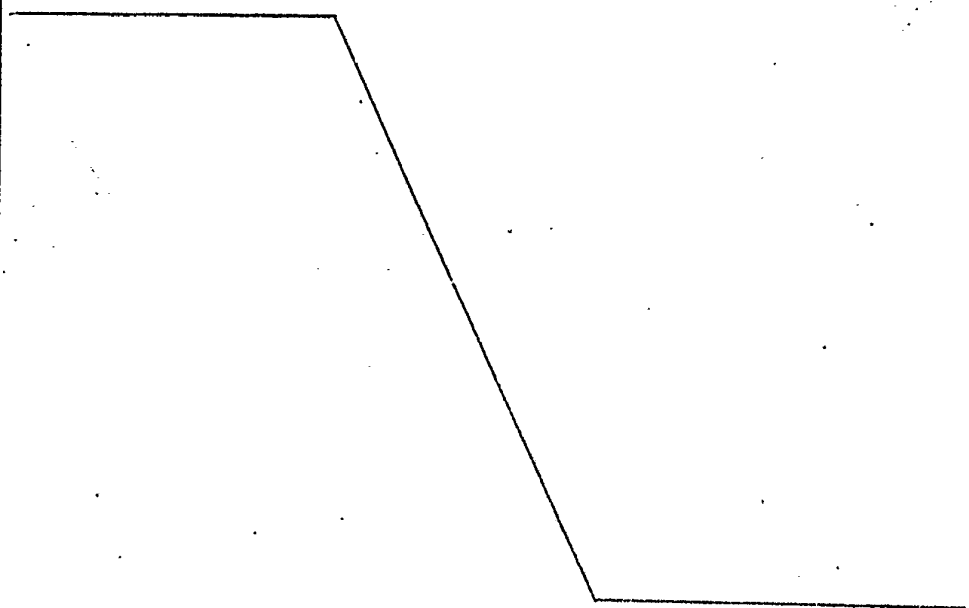
EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra un procedimiento de
extensión a la escala comercial para preparar la composi-
30 ción dietética de la invención. En este ejemplo, 4,17 lbs.

1 (1,889 kg) de almidón de alto contenido en amilosa (70%, en
peso de amilosa, 30% en peso de amilopectina) se mezclan
con 150 lbs. (68,03 kg) de una mezcla de péptidos acuosa
5 conteniendo 10,5 lbs. (4,756 kg) de péptidos, preparada de
acuerdo con la Preparación 1 y que tiene un contenido en só
lidos de 7% en peso. La mezcla resultante se agita contínua
mente y calienta y se le agregan los siguientes ingredien-
tes: 2,35 lbs. (1,064 kg) de gluconato de potasio; 0,456
lbs. (0,206 kg) de fosfato tricálcico, 0,806 lbs. (0,365
10 kg) de cloruro de sodio; 0,58 lbs. de fosfato de magnesio
dibásico, 0,322 lbs. (0,140 kg.) de citrato de calcio;
2.1378 g. de gluconato de magnesio; 15,1189 g. de gluconato
ferroso, 0,369 g. de gluconato cúprico, 3,945 g. de acetato
de zinc y 0,0196 g. de yoduro de potasio, seguido de la adi
15 ción de 65,54 lbs. (29,689 kg.) de sólidos de jarabe de maíz
(24 equivalentes de dextrosa) y 6,83 lbs. (3,093 kg.) de su-
crosa. Concomitantemente, con la preparación de esta mezcla,
se prepara una mezcla de lípidos conteniendo 10,2 lbs.
(4,620 kg.) de aceite de maíz, 0,8 lbs. (0,302 kg.) de gli-
20 cérido del ácido diacetiltartárico como agente emulsifican-
te de ester vendido bajo la marca registrada de Emcol AA-45
por la Witco Chemical Corp., Chicago, Illinois, 0,5 lbs.
(0,226 kg.) de sabor de vainilla y vitaminas A, D, E y K en
las cantidades apropiadas para dar la composición indicada
25 en la Tabla A posterior. La mezcla de lípidos se calienta
entonces a aproximadamente $57^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y después se agrega
a la mezcla de jarabe de maíz péptidos, enseguida se deja
que la mezcla alcance la temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Enton-
ces a la mezcla se le agregan fenilalanina, triptofano, metio-
30 nina, isoleucina y valina en las cantidades apropiadas para

1 proporcionar la composición indicada en la Tabla A y la mezcla resultante se calienta entonces a 71°C. La mezcla se bombea entonces a un homogeneizador y homogeneiza a aproximadamente 2700 psi (189,83 kg/cm²) después se bombea a un inyector de vapor continuo que se opera controlando la temperatura de la sección de mezcla a aproximadamente 265-270°F (129,5 a 132,2°C). La mezcla que pasa por el inyector de vapor se mantiene a aproximadamente 129.5-132.2°C durante 11 segundos para efectuar la esterilización de la mezcla y después se enfría a aproximadamente 15°C y las vitaminas solubles en agua B₁, B₂, B₆, B₁₂, niacinamida, ácido pantoténico, ácido fólico, colina, ácido ascórbico y biotina se agregan en la cantidad apropiada para proporcionar la composición indicada en la Tabla A posterior. La mezcla se trata entonces por rociado produciendo 100 lbs. (45,36 kg) de producto seco que tiene la composición indicada en la Tabla A, la cual con una variación de más o menos 10-15% de los componentes respectivos simboliza la mejor representación de este aspecto de la invención.

1
5
10
15
20
25
30



26- Pri

TABLA A

Peso de ingredientes Libres de humedad por 100 lbs. (45,36 kg) de sólidos libres de humedad

1	Péptido digerido (7% sólidos)*	10,5 lb. (4,756 kg)
5	Complemento de aminoácidos	0,907 lb. (0,410 kg)
	10,87% l-triptofano	0,0986 lb. (0,0446 kg)
	20,65% l-isoleucina	0,1873 lb. (0,0848 kg)
	28,26% l-fenilalanina	0,2563 lb. (0,1161 kg)
	18,48% l-metionina	0,1676 lb. (0,0759 kg)
10	21,74% l-valina	0,1972 lb. (0,0893 kg)
	Aceite de maíz	10,2 lb. (4,620 kg)
	Emulsor** (Emcol AA-45)	0,8 lb. (0,362 kg)
	Carbohidratos totales (72,9 lbs.)	62,269 lb. (28,207,85 kg)
15	Frodex 24 (sólidos de jarabe de maíz	
	Sucrosa	3,75 lb. (1,698 kg)
	Almidón de alto contenido en amilosa (70% amilosa, 30% amilopectina)	2,35 lb. (1,064 kg)
	Gluconato de potasio	0,456 lb. (0,206 kg)
	Fosfato tricálcico	0,806 lb. (0,365 kg)
20	Cloruro de sodio	0,40 lb. (0,181 kg)
	Fosfato de magnesio, dibásico .3 H ₂ O	0,281 lb. (0,127 kg)
	Citrato de calcio .4 H ₂ O	2,1378 gm.
	Gluconato de manganeso	15,1189 gm.
	Gluconato ferroso	0,369 gm.
25	Gluconato cúprico	3,945 gm.
	Acetato de zinc	0,0196 gm.
	Yoduro de potasio	0,10 lb. (0,045 kg)
	Sabor de vainilla imitación de Firmenich	6,7432 gm.
	Vitaminas A, D, E y K combinadas (1)	5,372 gm.
30	Vitamina B mezcla (2)	

TABLA A

1		
	Péptido digerido (7% sólidos)*	
5	Complemento de aminoácidos	
	10,87% l-triptófano	0,0986
	20,65% l-iso-leucina	0,1873
	28,26% l-fenilalanina	0,2563
	18,48% l-metionina	0,1676
10	21,74% l-valina	0,1972
	Aceite de maíz	
	Emulsor** (Emcol AA-45)	
	Carbohidratos totales (72,9 lbs.)	
	Frodex 24 (sólidos de jarabe de maíz	
15	Sucrosa	6,8
	Almidón de alto contenido en amilosa (70% amilosa, 30% amilopectina)	
	Gluconato de potasio	
	Fosfato tricálcico	
	Cloruro de sodio	
20	Fosfato de magnesio, dibásico .3 H ₂ O	
	Citrato de calcio .4 H ₂ O	
	Gluconato de manganeso	
	Gluconato ferroso	
	Gluconato cúprico	
25	Acetato de zinc	
	Yoduro de potasio	
	Sabor de vainilla imitación de Firmenich	
	Vitaminas A, D, E y K combinadas (1)	
30	Vitamina B mezcla (2)	

26- Pri

TABLA A

Peso de ingredientes libres de humedad por
100 lbs. (45,36 kg) de sólidos libres de
humedad

	10,5 lb. (4,756 kg)
	0,907 lb. (0,410 kg)
0,0986 lb. (0,0446 kg)	
0,1873 lb. (0,0848 kg)	
0,2563 lb. (0,1161 kg)	
0,1676 lb. (0,0759 kg)	
0,1972 lb. (0,0893 kg)	
	10,2 lb. (4,620 kg)
	0,8 lb. (0,362 kg)
	62,269 lb. (28.207,85 kg)
	3,75 lb. (1,698 kg)
	2,35 lb. (1,064 kg)
	0,456 lb. (0,206 kg)
	0,806 lb. (0,365 kg)
	0,40 lb. (0,181 kg)
	0,281 lb. (0,127 kg)
	2,1378 gm.
	15,1189 gm.
	0,369 gm.
	3,945 gm.
	0,0196 gm.
	0,10 lb. (0,045 kg)
	6,7432 gm.
	5,372 gm.

TABLA A. (Continuación)

Peso de ingredientes libres de humedad por 100 lbs. (45,36 kg) de sólidos libres de humedad.

Fuente	Potencia	Unidades por gramo de mezclas de vitaminas
Cloruro de colina		30,000 gm.
Ascorbato de sodio		30,000 gm.
(1) Vitaminas A, D, E y K combinadas		
<u>Fuente</u>		
Palmitato de Vitamina A	1 millón I.U./gm.	86,789 I.U.
Vitamina D ₃ cristalina	1 millón I.U./gm.	6,364,5 I.U.
Acetato de α-tocoferilo (E)	543.6 I I.U./gm.	491,75 I.U.
Vitamina K ₁ (K)	100%	2,17 mg.
(2) Vitamina B mezcla		
Mononitrato de tiamina		44,676 mg.
Riboflavina		51,75 mg.
Piridoxina HCl		55,1 mg.
δ-Pantotenato de calcio		235,29 mg.
Niacinamida		452,345 mg.
ácido fólico		9,1214mg.
Biotina		6,5153 mg.
Vitamina B ₁₂ (concentración 0.1%)		145,197 mg.

*Preparado de acuerdo con la Preparación 1.

**

Esteres del ácido tartárico de mono y diglicéridos vendidos bajo la marca registrada Emcol AA-45 por la Witco Chemical Company de Chicago, Illinois.

TABLA A (Continuación)

1		
	Cloruro de colina	
5	Ascorbato de sodio	
	(1) Vitaminas A, D, E y K combinadas	
	<u>Fuente</u>	<u>Potencia</u>
	Palmitato de Vitamina A	1 millon I.U./gm.
	Vitamina D ₃ cristalina	1 millón I.U./gm.
10	Acetato de α-tocoferilo (E)	543.6 I I.U./gm.
	Vitamina K ₁ (K)	100%
	(2) Vitamina B mezcla	
15	Mononitrato de tiamina	
	Riboflavina	
	Piridoxina HCl	
	d-Pantotenato de calcio	
	Niacinamida	
20	ácido fólico	
	Biotina	
	Vitamina B ₁₂ (concentración 0.1%)	
	*Preparado de acuerdo con la Preparación 1.	
	**	
25	Esteres del ácido tartárico de mono y diglicéridos vendidos bajo la : Chemical Company de Chicago, Illinois.	
30		

Tabla A. (Continuación)

Peso de ingredientes libres de humedad por 100 lbs. (45,36 kg) de sólidos libres de humedad.

30,000 gm.

30,000 gm.

Presencia

Unidades por gramo de mezclas de vitaminas

Million I.U./gm.

86,789 I.U.

Million I.U./gm.

6,364,5 I.U.

3.6 I I.U./gm.

491,75 I.U.

%

2,17 mg.

Unidades por gramo de mezcla de vitamina

44,676 mg.

51,75 mg.

55,1 mg.

235,29 mg.

452,345 mg.

9,1214mg.

6,5153 mg.

145,197 mg.

Glucéridos vendidos bajo la marca registrada Emcol AA-45 por la Witco

EJEMPLO 2

1 Este ejemplo ilustra las características de la
emulsión mejorada de la invención comparadas con composicio-
nes idénticas pero ya sea sin usar componente de almidón o
5 usando almidón normal (i.e., amilosa 30%, amilopectina 70%)
o almidón ceroso (amilopectina 100%). Se preparan tres se-
ries de emulsiones acuosas (sólidos 23%) teniendo diferen-
tes concentraciones de grasa como sigue: una que tiene un
contenido de grasa de 2,35%, la segunda con un contenido de
10 grasa de 4,70%, y la tercera con un contenido de grasa de
9,40%. En cada caso las emulsiones se preparan usando la for-
mulación básica descrita en el Ejemplo 1, excepto que se va-
rian las proporciones relativas de grasa (aceite de maíz) y
sólidos de jarabe de maíz, para dar el contenido de grasa es-
15 pecificado en la emulsión manteniendo mientras tanto, el con-
tenido total de sólidos constante a 23% y el contenido de
péptidos en la mezcla constante a 2,4% (peso seco). En las
formulaciones que contienen almidón, se usa 1% (peso seco) de
contenido de almidón y en las formulaciones control que no
20 contienen almidón consecuentemente se incrementa el conteni-
do de sólidos de jarabe de maíz (i.e., en 1%, peso en seco).

Las emulsiones de almidón respectivas (en caso
de almidón de alto contenido en amilosa, almidón normal o
almidón ceroso) se preparan mezclando todos los ingredien-
25 tes y calentando la mezcla a 71°C. La mezcla se homogeneiza
a 2700 psi (189,83 kg/cm²) y después se pasa directamente a
un inyector de vapor donde se calienta a 132°C ± 3°C. El lí-
quido caliente se pasa del inyector de vapor a una sección
de mantenimiento por un tiempo de permanencia de 11 segun-
30 dos, después se enfría rápidamente a aproximadamente 49°C

1 en una cámara de vacío. La emulsión se enfría además en un intercambiador caliente recubierto de agua y se almacena a $20^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las emulsiones que no contienen almidón se preparan en la misma forma.

5 Se hacen pruebas de las emulsiones respectivas a intervalos de media hora, 2 horas, 16 horas y 40 horas para determinar las características de emulsión indicadas en las tablas siguientes, resumiendo los resultados de estas pruebas.

10 Las características de emulsión que se determinan son las siguientes:

1) Estabilidad contra separación. Esta se mide preparando dos sub-muestras de cada emulsión en un recipiente de vidrio claro graduado, y registrando el porcentaje del volumen de grasas que se separa, el volumen de la fase rica en agua que forma, y la cantidad de la fase rica en aceite que queda en los intervalos de tiempos de media hora, dos horas, 16 y 40 horas.

20 2) Distribución de medida de las micelas en la emulsión inicial. La distribución de medida de las micelas se determina examinando 20 campos de 10μ seleccionados al azar. Se agrupa en campos de porcentaje que contenga las micelas mayores de $10,0 \mu$, $5,0-10,0 \mu$, y menos de $5,0 \mu$.

25 3) Estabilidad al calor. Las muestras se calientan a 71°C durante 2 horas, después se evalúan visualmente para determinar los signos de separación en la emulsión.

30 4) Estabilidad a la resistencia. La estabilidad de la emulsión a la resistencia de alta energía se mide por tratamiento de aproximadamente 500 ml. de muestra durante 5 minutos a alta velocidad (3200 r.p.m.) en un mezclador

1

de porcelana. Esto se sigue por un periodo de 5 minutos, después las muestras de emulsión se examinan para determinar los signos de separación.

5

5) Viscosidad. La viscosidad se determina usando un viscosímetro Brookfield modelo LVI que corre a 60 r.p.m.

Los resultados de estas pruebas se resumen en las tablas siguientes:

10

15

20

25

30

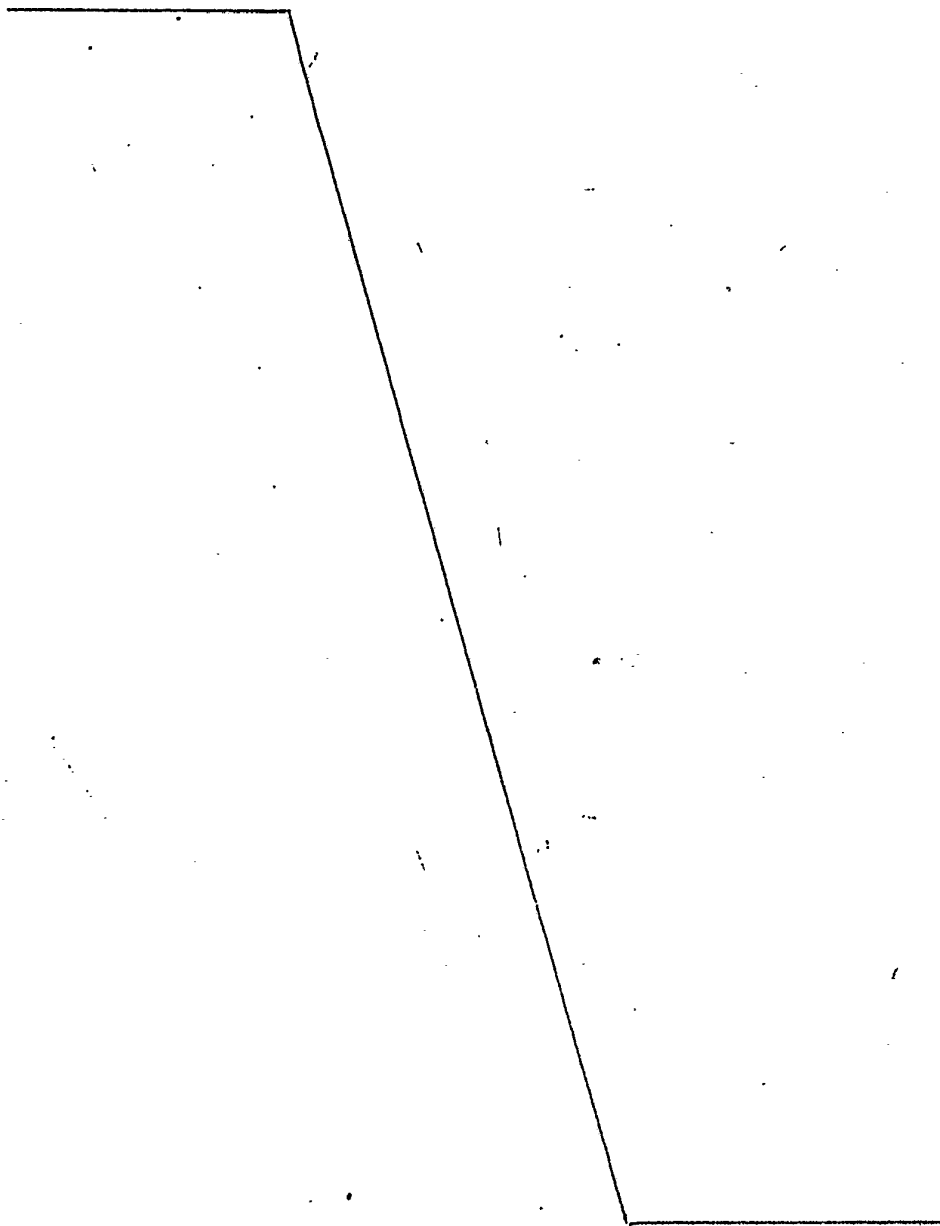


TABLA 1

ESTABILIDAD CONTRA SEPARACION

Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de almidón Ceroso Normal	% Fase rica en aceite a la 1/2 hora	Alto en amilosa
2,35	100	100	100	100
4,70	99	90	100	97
9,40	5	65	18	95
2,35	100	100	100	99
4,70	98	90	98	94
9,40	2	20	20	90
2,35	100	6	100	94
4,70	95	10	5	81
9,40	1	17	20	74
2,35	95	6	0	94
4,70	2	13	3	81
9,40	1	16	8	74

1

5

10

15

20

25

30

TABLA 1

ESTABILIDAD CONTRA SEPARACION

	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de almidón	
			Ceroso	Normal
1				
5			% Fase rica en ace a la 1/2 hora	
	2,35	100	100	100
	4,70	99	90	100
	9,40	5	65	18
10			% Fase rica en ace a las 2 horas	
	2,35	100	100	100
	4,70	98	90	98
	9,40	2	20	20
15			% Fase rica en ace a las 16 horas	
	2,35	100	6	100
	4,70	95	10	5
	9,40	1	17	20
20			% Fase rica en ace a las 40 horas	
	2,35	95	6	0
	4,70	2	13	3
25	9,40	1	16	8
30				

TABLA 1
IDAD CONTRA SEPARACION

Tipo de almidón		Alto en amilosa
Ceroso	Normal	
<u>% Fase rica en aceite a la 1/2 hora</u>		
100	100	100
90	100	97
65	18	95
<u>% Fase rica en aceite a las 2 horas</u>		
100	100	99
90	98	94
20	20	90
<u>% Fase rica en aceite a las 16 horas</u>		
6	100	94
10	5	81
17	20	74
<u>% Fase rica en aceite a las 40 horas</u>		
6	0	94
13	3	81
16	8	74

En la Tabla 1 anterior, una fase rica en aceite dispersada el 100% a través de la emulsión indica una emulsión estable mientras que las emulsiones inestables o menos estables, se indican por un decrecimiento en la fase rica en aceite de la emulsión con incremento concomitante en cualquiera o ambas fases, la de aceite libre o la rica en agua, Incrementando la concentración de aceite a 9,4%, los sistemas de emulsión se refuerzan más allá de sus límites de estabilidad esperados. Los datos en la Tabla 1 mostraron que los sistemas de almidón de alto contenido en amilosa tuvieron la estabilidad mayor en un periodo de 40 horas para todos los niveles de aceite y que, como podría esperarse, la estabilidad de todas las emulsiones decreció con el incremento del contenido de aceite.

1

5

10

15

20

25

30

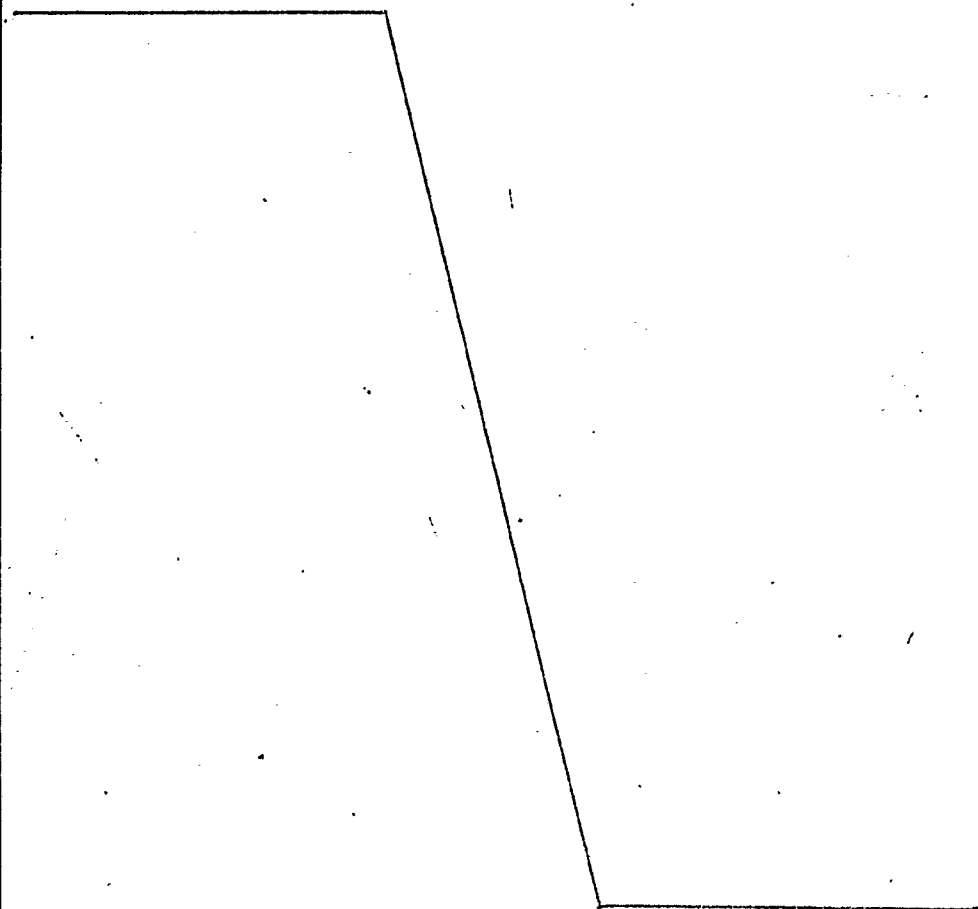
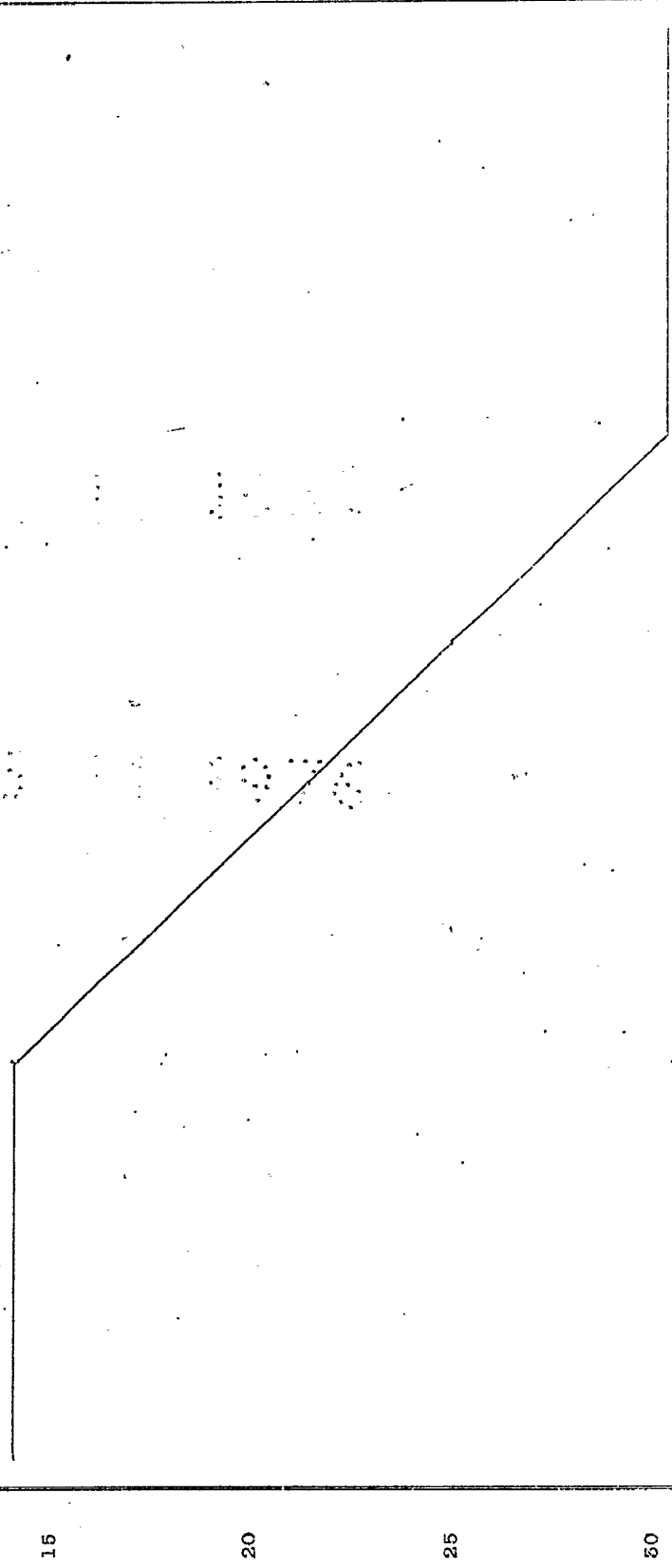


TABLA 2

DISTRIBUCION DE MEDIDAS DE MICELAS

	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Minguno	Tipo de almidón		Alto en amilosa
			Ceroso	Normal	
			% Micelas menores de 5 micrones		% Micelas mayores de 10 micrones
1	2,35	90	70	80	
5	4,70	92	0	10	
	9,40	42	0	15	
10	2,35	8	18	2	
	4,70	8	8	40	
	9,40	3	30	45	



1

5

10

15

20

25

30

TABLA 2

DISTRIBUCION DE MEDIDAS DE MICEI

1	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de almidón	
			Ceroso	Normal % Mi
5	2,35	90	70	70
	4,70	92	62	0
	9,40	42	22	0
				<u>% Mi</u>
10	2,35	8	18	28
	4,70	8	8	90
	9,40	3	30	32
15				
20				
25				
30				

TABLA 2

AN DE MEDIDAS DE MICELAS

Tipo de almidón	Normal	Alto en amilosa
Ceroso		
	<u>% Micelas menores de 5 micrones</u>	
70	70	80
62	0	10
22	0	15
	<u>% Micelas mayores de 10 micrones</u>	
18	28	2
8	90	40
30	32	45

1
5
10
15
20
25
30

Generalmente, la estabilidad de emulsión se incrementa con la proporción de micelas menores de 5μ . Sin embargo, para las emulsiones formuladas con péptidos, los datos, ilustrados en la Tabla 2, fallan para indicar cualquier correlación discernida fácilmente entre la distribución de la medida de micelas y la estabilidad.

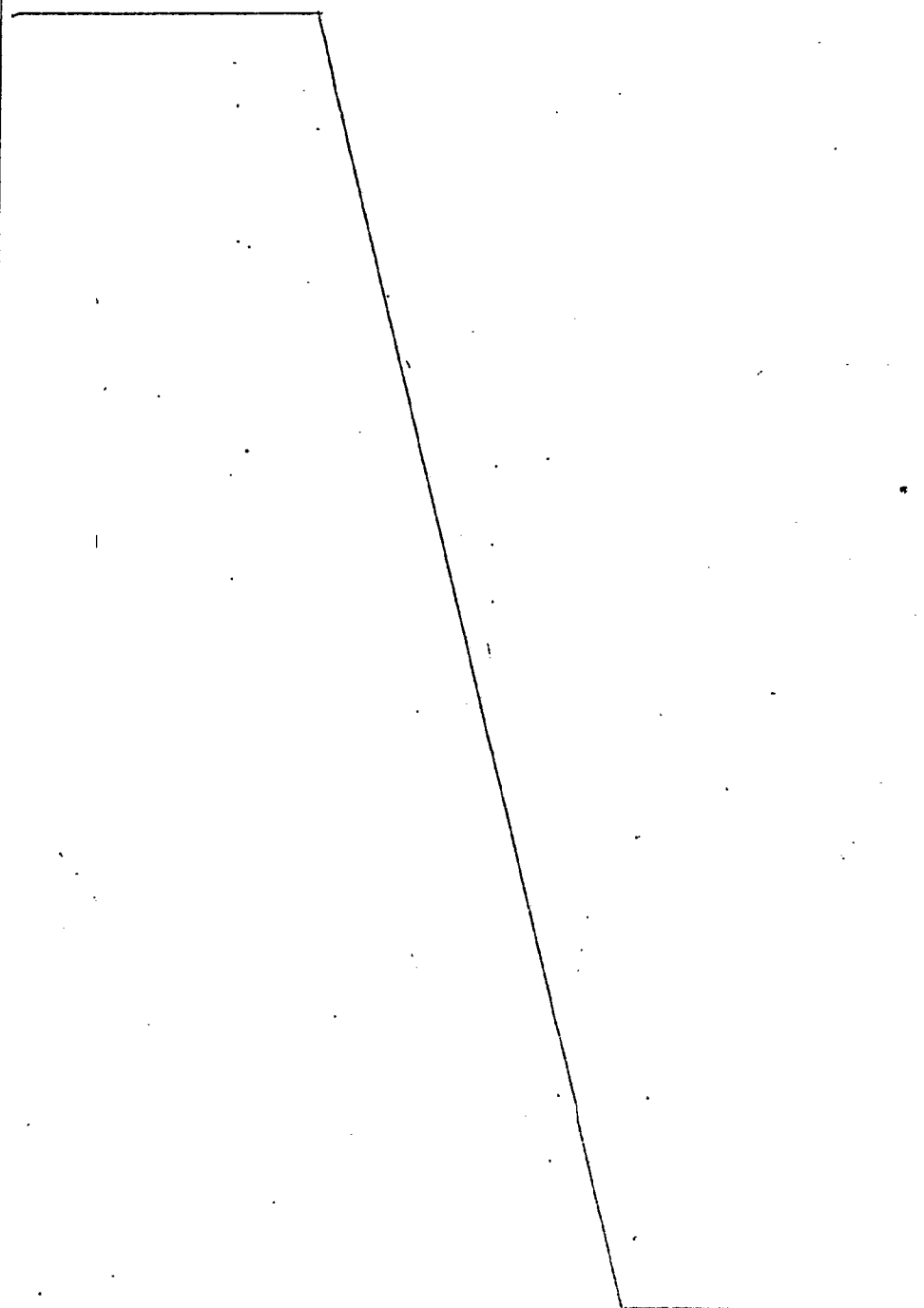


TABLA 3

ESTABILIDAD AL CALOR A 160°F (71°C)

Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Tipo de Almidón			Alto en Amilosa
	Ninguno	Ceroso	Normal	
2,35	Y	N	Y	N
4,70	N	N	Y	N
9,40	N	N	N	N

Y = Moderadamente estable

N = Inestable

1

5

10

15

20

25

50

TABLA 3

ESTABILIDAD AL CALOR A 160

	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Tipo de Almid	
		Ninguno	Ceroso
5	2,35	Y	N
	4,70	N	N
	9,40	N	N

Y = Moderadamente estable

N = Inestable

10

15

20

25

30

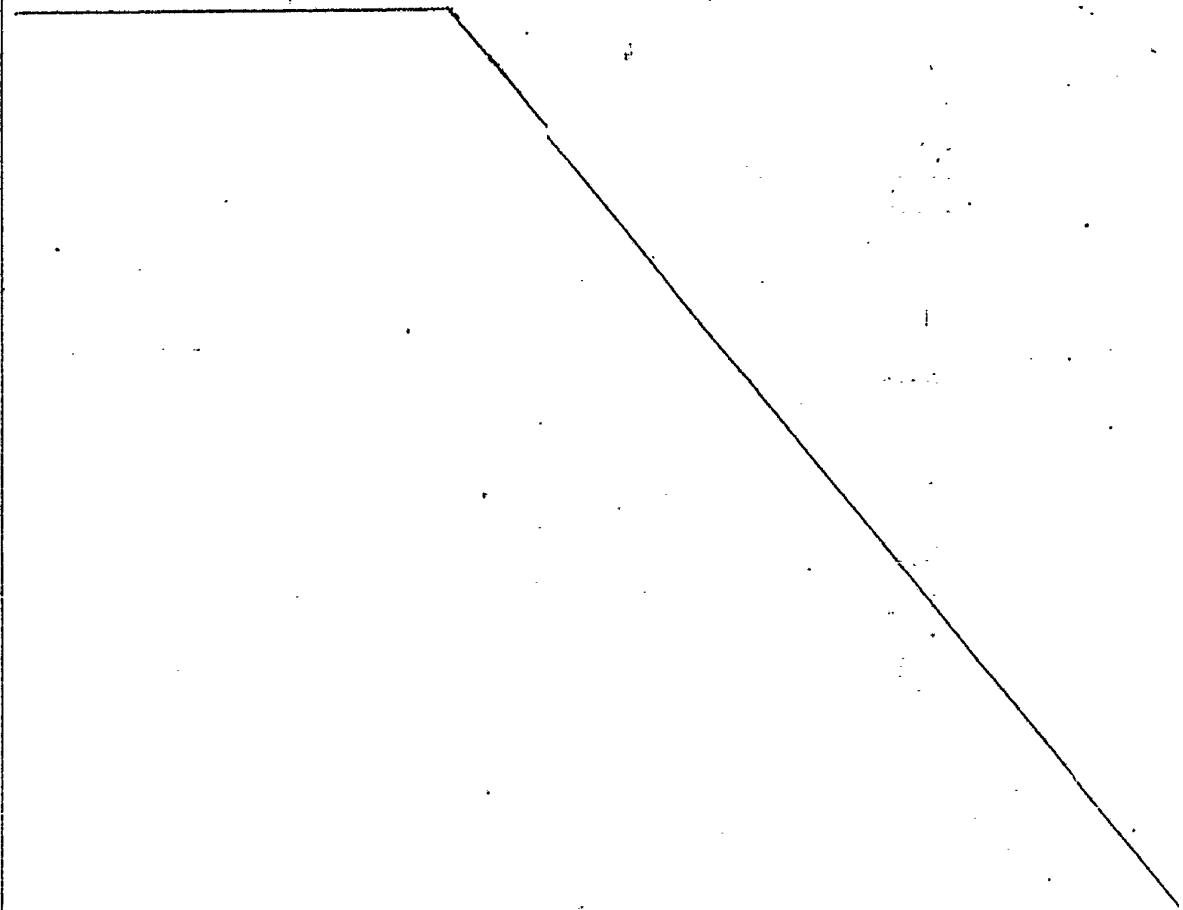


TABLA 3

ESTABILIDAD AL CALOR A 160°F (71°C)

<u>Tipo de Almidón</u>		
<u>Ceroso</u>	<u>Normal</u>	<u>Alto en Amilosa</u>
N	Y	N
N	Y	N
N	N	N

1 Ninguna de las emulsiones exhibe buena esta-
 5 bilidad al calor a 71°C aunque las emulsiones que usan al-
 midón normal o no usan almidón exhiben estabilidad al calor
 ligeramente mejor que los sistemas de almidón ceroso o de
 alto contenido en amilosa.

TABLA 4

ESTABILIDAD DE RESISTENCIA

	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de Almidón		
			Ceroso	Normal	Alto en amilosa
10	2,35	Y	N	Y	N
	4,70	N	N	N	N
	9,40	N	N	N	N

Y = Moderadamente estable

N = Inestable

15 Ninguna de las emulsiones es significantemen-
 te estable bajo condiciones de resistencia a alta energía.

TABLA 5

VISCOSIDAD DE EMULSION (CENTIPOISE A 73°F o 23°C)

	Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de Almidón		
			Ceroso	Normal	Alto en Amilosa
20	2,35	4,6	8,9	9,0	32,7
	4,70	5,4	8,9	9,4	32,9
	9,40	5,3	8,4	8,5	29,2

25 La viscosidad de las emulsiones de péptidos
 formuladas con almidón de alto contenido en amilosa es apro-
 ximadamente dos veces mayor que la de las emulsiones formu-
 ladas con almidón ceroso o normal (Tabla 5).

EJEMPLO 3

30 En este ejemplo se repite el procedimiento
 del Ejemplo 2, pero en este caso se usa una mezcla de amino-

1 ácidos libres, descrita en la Tabla A inferior, correspon-
dientemente a la forma de aminoácidos de la mezcla de pép-
tidos usada en el Ejemplo 2 en lugar de la mezcla de pépti-
dos. Los resultados de estas pruebas se describen en las Ta-
5 blas 1A-5A inferiores. Como puede verse a partir de estas
Tablas, nuestra emulsión de aminoácidos-grasa que usa almi-
dón de alto contenido en amilosa es superior a aquellas que
usan almidón ceroso o normal o que no usan almidón, pero
son inferiores a las correspondientes emulsiones de pépti-
dos descritas en el Ejemplo 2.

10 TABLA A

<u>Aminoácido</u>	<u>% Peso</u>
Lisina	10,64
Histidina	3,03
15 Arginina	6,44
Acido Aspártico	10,85
Treonina	5,05
Serina	4,34
Acido Glutámico	15,98
20 Prolina	3,50
Cistina	0,52
Glicina	4,73
Alanina	6,48
Valina	5,73
25 Metionina	3,24
Isoleucina	4,70
Leucina	8,69
Tirosina	2,75
Fenilalanina	<u>3,23</u>
30	100,00

TABLA 1A

ESTABILIDAD CONTRA SEPARACION

1

5

10

15

20

25

30

Lípido (Aceite de Maíz) % Peso Humedad	Ninguno	Tipo de Almidón		Alto en amilosa
		Ceroso	Normal	
		<u>% Fase rica en aceite a 1/2 Hora</u>		
2,35	100	3	100	100
4,70	98	8	90	93
9,40	95	24	25	80
		<u>% Fase rica en aceite a 2 Horas</u>		
2,35	100	3	100	99
4,70	97	8	1	83
9,40	94	23	20	80
		<u>% Fase rica en aceite a 16 Horas</u>		
2,35	10	8	2	90
4,70	0	10	1	72
9,40	3	22	0	60
		<u>% Fase rica en aceite a 40 Horas</u>		
2,35	7	5	0	90
4,70	0	10	1	72
9,40	2	22	0	60
		<u>Viscosidad de Emulsión (centipoise a 73°F ó 23°C)</u>		
2,35	5,9	9,6	11,2	44,8
4,70	5,4	10,1	10,1	55,3
9,40	4,5	9,5	10,9	60,3

EJEMPLO 4

En este ejemplo se repite el procedimiento del Ejemplo 2, pero usando en lugar de la mezcla de péptido, una proteína funcional de pescado (preparada por extracción de

1 isopropanol a baja temperatura de merluza roja- i.e. Urophys-
sis chuss). Como puede verse a partir de los resultados re-
sumidos en las tablas siguientes, las emulsiones de proteí-
5 nas-grasa formadas usando almidón de alto contenido en ami-
losa son superiores en cada caso para las mezclas correspon-
dientes obtenidas usando almidón ceroso o almidón normal o
sin almidón y las emulsiones de proteínas-grasa que usan
almidón de alto contenido en amilosa son iguales o superio-
res a aquellas que usan aminoácidos, y también a aquellas
10 obtenidas usando péptidos. Sin embargo, ya que los aminoáci-
dos y péptidos se adsorben mucho más fácilmente por pacien-
tes con diversos desórdenes digestivos que las proteínas,
en las emulsiones de aminoácidos y especialmente las de pép-
tidos de preferencia se menosprecia la estabilidad de emul-
15 sión superior característica de las emulsiones de proteínas.

TABLA 1B

ESTABILIDAD CONTRA SEPARACION

Lípido (Aceite de maíz) % Peso Humedad	Tipo de almidón			
	Ninguno	Ceroso	Normal	Alto en amilosa
		<u>% Fase rica en aceite a la 1/2 hora</u>		
2,35	94	25	90	100
4,70	94	35	90	100
9,40	96	50	90	100
		<u>% Fase rica en aceite a las 2 horas</u>		
2,35	85	25	90	99
4,70	90	35	90	99
9,40	90	50	90	99

1

5

10

15

20

25

30

1

		<u>% Fase rica en aceite a las 16 horas</u>		
2,35	10	22	80	98
4,70	5	35	16	97
9,40	6	40	40	70

5

		<u>% Fase rica en aceite a las 40 horas</u>		
2,35	8	22	80	97
4,70	8	30	10	97
9,40	8	40	30	70

10

<u>Viscosidad de emulsión (centipoise a 23°C)</u>				
2,35	8,0	14,7	13,6	20,6
4,70	6,8	16,9	13,0	23,4
9,40	6,8	18,8	13,9	26,2

EJEMPLO 5

15 En este ejemplo se siguen los procedimientos del Ejemplo 2 pero usando almidón de alto contenido en amilosa de 55% y almidón de alto contenido en amilosa de 70% y variando en ambos casos el contenido de aceite y la cantidad de almidón de alto contenido en amilosa. El contenido de sólidos se mantiene constante a 23%, en pesc. por el uso de la composición de péptidos preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 y ajustando la cantidad de sólidos de jarabe de maiz como compensación por las variaciones en el contenido de aceite y contenido de almidón. Las emulsiones respectivas se someten a las mismas pruebas descritas en el Ejemplo 2 y después se da una evaluación de estabilidad de emulsión total basada en estas pruebas. Al hacer esta evaluación, la prueba de separación de aceite se da principalmente en peso como indicativo de la estabilidad de emulsión. Una gama total de 100 indica emulsiones que son muy estables contra la

20

25

30

1 separación y un resultado de cero indica una emulsión muy
inestable, i.e., completa separación del aceite y agua en
dos fases. Los resultados de estas pruebas se resumen en
la Tabla 6 siguiente. También, generalmente las emulsiones
5 de almidón de alto contenido en milosa de 55% tuvieron vis-
cosidades ligeramente más altas mientras que la distribu-
ción de la medida de micelas, estabilidad al calor y esta-
bilidad de resistencia fueron aproximadamente iguales para
ambas, las de almidones de amilosa de 55% y 70%.

TABLA 6

ESTABILIDAD DE EMULSION TOTAL

Lípido (Aceite de maíz) % en Peso [†]	55% Concentración de almidón de amilosa (% en peso)		
	<u>0,5</u>	<u>1,0</u>	<u>2,0</u>
15 0,65	100	100	100
1,90	50	100	100
5,70	40	60	100
	70% Concentración de almidón de amilosa (% en peso)		
20 0,65	100	100	100
1,90	60	80	80
5,70	20	50	70

[†] basado en emulsión total (i.e., peso húmedo)

25 Como puede verse partiendo de la tabla an-
terior, la estabilidad óptima para todos los niveles de al-
midón de alto contenido en amilosa ocurre en las concentra-
ciones de aceite por debajo de 1,9% en peso. Los sistemas
que contienen 1,0% de almidón son capaces de estabilizar
1,9% de aceite pero menos de 5,7% de aceite y los sistemas
30 que contienen 2,0% de almidón son capaces de estabilizar

1 más de 5,7% de aceite. Además, las emulsiones preparadas
con almidón de amilosa de 55% y 70% no muestran signos de
precipitación mineral. En general cuando el nivel de lípido
5 crece. Según se aumenta la grasa, los incrementos concomi-
tantes en el almidón dan una estabilidad mejorada. También
la viscosidad decrece generalmente cuando el contenido de
grasa de la emulsión se incrementa para las emulsiones con
la misma concentración de almidón.

10 EJEMPLO 6

En este ejemplo los procedimientos del Ejem-
plo 2, con respecto a las emulsiones de alto contenido en
amilosa, y el Ejemplo 6, se repiten, excepto que se usa una
variedad de agentes emulsificantes disponibles comercialmen-
15 te y mezclas de los mismos, en lugar del agente emulsifican-
te usado en dichos Ejemplos 2 y 6. Las emulsiones respecti-
vas se prueban y evalúan como se describe en el Ejemplo 2
y los emulsores respectivos son clasificados con respecto
a su habilidad para estimular emulsiones estables en siste-
20 mas de alto contenido en amilosa. Una evaluación desde 100
para emulsiones muy estables a 0 para emulsiones inestables
(completa separación de aceite y agua en dos fases). Los re-
sultados de esta evaluación se resumen en la Tabla 7 siguien-
te.

25

30

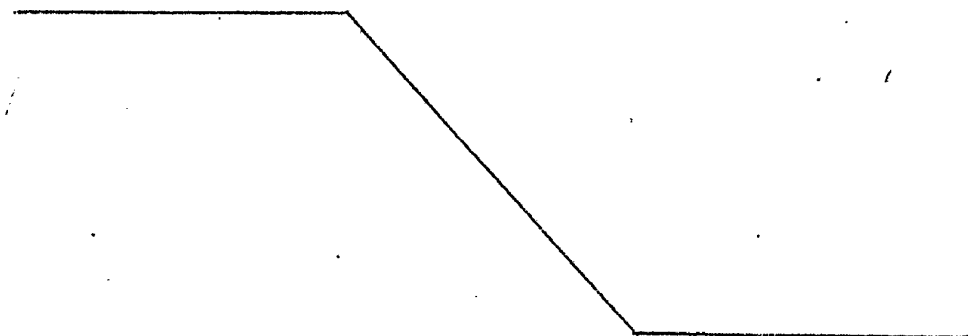


TABLA 7

Clase de Agente Emulsificante	Vendido bajo la marca registrada	Fuente Comercial	HLB*	Evaluación de estabilidad
Ninguno				40
mono y diacetilglicéricos de ésteres del ácido diacetiltartárico	Emcol AA-45	Witco Chemical Co. de Chicago, Ill	15	100
mono y diglicéridos	Atmos 300	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	2,8	70
mono y diglicéridos	Atmos 150 VS	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	3,2	100
mono y diglicéridos	Atmul 124		3,5	100
mono y diglicéridos + polisorbato	Tween-Mox 240 VS	"	4,3	50
mono y diglicéridos + polisorbato	Tween-Mox 100 K	"	5,2	90
monocoleato de polioxietileno sorbitán	Tween 80	"	15,0	60
monoestearato de polioxietileno sorbitán	Tween 60	"	14,9	100
monoestearato de sorbitán	Span 60	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	4,7	70

1

5

10

15

20

25

30

TABLA 7

1	Clase de Agente Emulsificante	Vendido bajo la marca registrada	Fuente Comercial
	Ninguno	-----	-----
5	mono y diacetilglicéridos de ésteres del ácido diacetiltartárico	Encol AA-45	Witco Chemical Co. d Chicago, I
	mono y diglicéridos	Atmos 300	ICA Americ Corp. de Willmerton Delaware
10	mono y diglicéridos	Atmos 150 VS	ICA Americ Corp. de Willmerton Delaware
	mono y diglicéridos	Atmul 124	"
	mono y diglicéridos + polisorbato	Tween-Mos 240 VS	"
15	mono y diglicéridos + polisorbato	Tween-Mos 100 K	"
	monooleato de polioxietilen [20]-sorbitán	Tween 80	"
20	monoestearato de polioxietilen [20]-sorbitán	Tween 60	"
	monoestearato de sorbitán	Span 60	ICA Americ Corp. de Willmerton Delaware
25			
30			

TABLA 7

jo la strada	Fuente Comercial	HLB ⁺	Evaluación de estabilidad
	-----	-----	40
5	Witco Chem- ical Co. de Chicago, Ill	15	100
	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	2,8	70
VS	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	3,2	100
	"	3,5	100
	"	4,3	50
	"	5,2	90
	"	15,0	60
	"	14,9	100
	ICA America Corp. de Willmerton, Delaware	4,7	70

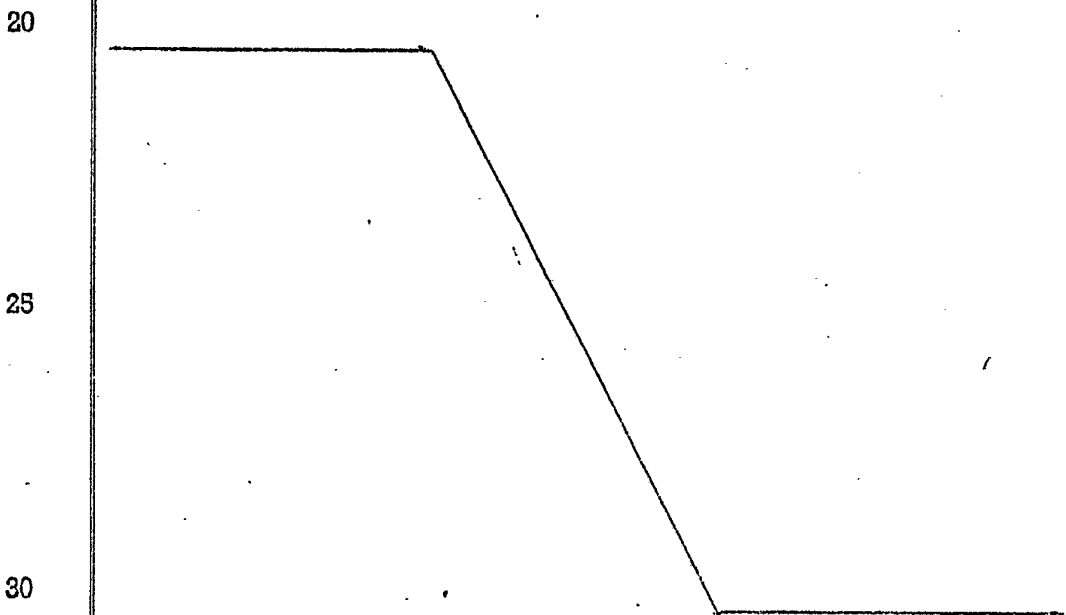
1	Mezclas			
	Span 60 % en Peso	Tween % en	60 Peso	
	87	13	6	70
	68	32	8	100
5	48	52	10	90
	28	72	12	100
	6	94	14	100

*HLB: Balance hidrofílico lipofílico

10 Como puede verse a partir de la tabla anterior, los sistemas de almidón de alto contenido en amilosa proporcionan emulsiones estables con una extensa variedad de agentes emulsificantes y de éstos especialmente los evaluados (y mezclas) en 100.

15 Obviamente pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones de la invención, descrita antes y después en las reivindicaciones, sin apartarse de la esencia y campo de la misma.

20 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una composición dietética alimenticia, de mayor estabilidad en emulsión, cuya composición contiene:

a) una mezcla de péptidos balanceada nutricionalmente o una mezcla de péptidos suplementada con aminoácidos, conteniendo dicho componente a) un perfil total de aminoácidos suficiente para sustentar las funciones fisiológicas humanas normales;

b) una fuente de lípidos;

c) una fuente de hidratos de carbono;

d) un agente emulsionante de los lípidos en agua;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

1. hacer pasar a través de un inyector de vapor de agua, que opera a temperaturas de unos 120 a 150⁰C y a presiones de unas 70 a 95 psig (4,9 a 6,7 kg/cm² manométricos), la siguiente mezcla acuosa homogeneizada, con un contenido en sólidos del 20 al 60 % en peso, donde los sólidos tienen la siguiente composición:

3 a 40 % en peso de a);

4 a 35 % en peso de b), con un contenido en ácido linoleico del 0,4 % en peso como mínimo ;

7,5 a 90 % en peso de c); 0,05 a 10 % en peso de d);

1 a 16 % en peso de un almidón de alto contenido en amilosa (conteniendo como mínimo el 50 % en peso de amilosa)

siendo la relación ponderal de dicho almidón alto en amilosa a b) de 0,25 como mínimo; siendo el contenido total de

almidón del 20 % en peso o menos y siendo el contenido total de aminoácidos libres inferior al 5 % en peso;

