

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 890**

51 Int. Cl.:

A23L 1/305 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 3/16 (2006.01)
A23L 3/3508 (2006.01)
B65B 55/10 (2006.01)
B65B 55/18 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011 E 11705723 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2461704**

54 Título: **Líquidos nutricionales envasados asépticamente que comprenden HMB**

30 Prioridad:

29.01.2010 US 299611 P

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

07.01.2014

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008 , US**

72 Inventor/es:

**JOHNS, PAUL, W y
KENSLER, ANN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 890 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

Líquidos nutricionales envasados asépticamente que comprenden HMB

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a líquidos nutricionales envasados asépticamente que comprenden butirato de beta-hidroxi-beta-metilo (HMB).

10 **Antecedentes de la invención**

Existen muchos tipos diferentes de líquidos nutricionales envasados apropiados para administración oral a humanos, cuyas composiciones normalmente comprenden varias combinaciones de macro y micro nutrientes. Muchos de estos líquidos envasados se formulan en forma de leche o emulsiones basadas en proteínas para su uso como únicas fuentes complementarias de nutrición. Estas emulsiones envasadas con frecuencia se fabrican en forma de emulsiones de aceite en agua que comprenden grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, algunos ejemplos de las cuales incluyen ENSURE® Nutritional Liquid y GLUCERNA® Shakes disponibles en Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, EE.UU.

20 Durante el proceso de fabricación, estas composiciones nutricionales envasadas se esterilizan con el fin de reducir los contaminantes microbianos en la medida necesaria para dar lugar a composiciones apropiadas para administración oral a humanos. Con frecuencia, estos procesos incluyen procesos térmicos tales como esterilización en autoclave y esterilización de proceso aséptico. Un proceso típico de autoclave implica introducir la composición nutricional en un recipiente apropiado, sellar el recipiente, y posteriormente calentar el recipiente sellado y sus contenidos durante un período de tiempo y a una temperatura suficiente para esterilización. Un proceso de esterilización aséptica por otra parte normalmente implica esterilizar por separado el interior de un recipiente de calidad alimentaria y una composición nutricional y posteriormente combinar el recipiente esterilizado y la composición nutricional esterilizada en un entorno ambiental limpio y sellar el recipiente.

30 Los procesos de esterilización asépticos para esterilizar composiciones nutricionales han ganado popularidad con el tiempo. Por medio del uso de dichos procesos, no se tienen que calentar los productos nutricionales a una temperatura tan elevada como la requerida para la esterilización en autoclave. Generalmente, se prefieren estas temperaturas más bajas ya que dan como resultado una cantidad menor de oxidación de producto en comparación con las temperaturas más elevadas. De manera adicional, generalmente, se prefiere la esterilización aséptica de recipientes de plástico con respecto a la esterilización en autoclave de los recipientes de plástico, ya que la esterilización en autoclave requiere el calentamiento a temperatura elevada del recipiente de plástico lo que puede tener como resultado un fallo del recipiente de plástico durante la esterilización.

40 Aunque la esterilización aséptica ha ganado popularidad y tiene varias ventajas con respecto a la esterilización en autoclave, la esterilización aséptica no requiere que el interior del recipiente se esterilice antes de la introducción de la composición nutricional esterilizada. Con frecuencia, esta esterilización del interior se lleva a cabo introduciendo una disolución que contiene peróxido, tal como una disolución de agua oxigenada, normalmente en forma atomizada, al menos en el interior del recipiente y el secado de la disolución para producir una superficie esterilizada (véase por ejemplo el documento DE 10145818). Independientemente del proceso de secado empleado, el residuo de peróxido permanece sobre la superficie interior del recipiente. Este residuo puede ser problemático en algunas aplicaciones ya que, con el tiempo, puede migrar al interior de la composición nutricional y provocar una reducción de pH de la composición nutricional que posteriormente se introduce en el interior del recipiente tratado con peróxido.

50 La reducción del pH de líquido nutricional con el tiempo debida a la oxidación puede tener numerosos efectos negativos sobre el líquido nutricional que se encuentra dentro del envase incluyendo: (1) aumentar la liberación de materiales unidos, que en forma iónica pueden comprometer la estabilidad del líquido nutricional debido a la precipitación; (2) aumentar la cantidad de oxidación catalítica, en particular de especies de hierro y cobre; (3) aumentar la cantidad de precipitación de proteína; y (4) aumentar la desestabilización de vitamina C. Cualquiera de estos efectos no deseados puede reducir significativamente la aceptación comercial del líquido nutricional.

60 Por tanto, existe una necesidad de composiciones nutricionales estables, tales como emulsiones o líquidos estables basados en proteínas o leche, que se puedan introducir en recipientes esterilizados asépticamente y tratados con peróxido y que sean estables y resistentes a una reducción de pH con el tiempo.

Sumario de la divulgación

La presente divulgación va destinada a una composición que comprende un envase aséptico tratado con peróxido y un líquido nutricional contenido o sellado herméticamente en el interior del mismo, comprendiendo el líquido

nutricional butirato de beta-hidroxi-beta-metilo y al menos uno de grasas, carbohidratos y proteínas. El envase tratado con peróxido al que se hace referencia en la presente memoria puede ser un envase que haya sido sometido a tratamiento aséptico basado en peróxido, o simplemente un envase que, por el contrario, contenga un residuo de peróxido antes de, durante y o después de la combinación con un líquido nutricional, independientemente del proceso o circunstancia por medio del cual dichos materiales de peróxidos se hayan introducido en el envase.

Cuando se usan para caracterizar el componente de envase, los residuos de peróxido pueden variar hasta una cantidad o nivel aceptable que sea apropiado para su uso en un producto nutricional en el país o región en el cual se comercializa el producto. De la manera más típica, dichos niveles de peróxido son menores que 0,5 ppm, incluyendo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,5 ppm, y también incluyendo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1 ppm, en peso de líquido nutricional combinado con, o presente en, el interior del envase.

La presente divulgación además va destinada a un método para preparar un líquido nutricional estable al pH en un envase aséptico tratado con peróxido. El método comprende combinar una grasa, proteína, carbohidrato y butirato de beta-hidroxi-beta-metilo juntos para formar un líquido nutricional, esterilizar el líquido nutricional, esterilizar asépticamente un envase tratando al menos el interior del envase con una disolución que contiene peróxido, e introduciendo el líquido nutricional esterilizado en el interior del envase esterilizado de forma aséptica.

Se ha descubierto que la adición de butirato de beta-hidroxi-beta-metilo (HMB) a líquidos nutricionales, tales como emulsiones nutricionales, confiere un efecto tamponador al líquido nutricional tal como que el líquido nutricional es más resistente a un cambio de pH tras una variación de la concentración de iones hidrógeno. Este efecto inesperado es ventajoso ya que HMB es un aditivo deseable para las composiciones nutricionales y, basándose en el descubrimiento realizado actualmente, se puede añadir a líquidos nutricionales de manera que los líquidos nutricionales se pueden envasar en recipientes que se hayan esterilizado asépticamente utilizando una disolución que contiene peróxido de forma que los líquidos nutricionales resultantes sean más estables frente al pH debido al efecto tamponador del HMB presente en la disolución. Debido a que los líquidos introducidos en el interior de los recipientes esterilizados asépticamente que utilizan una disolución que contiene peróxido están, por naturaleza, más sometidos a un cambio de pH con el tiempo como se ha comentado anteriormente, el descubrimiento inesperado del efecto tamponador de HMB en un líquido nutricional es particularmente útil para los líquidos nutricionales que se introducen en el interior de los recipientes que se han esterilizado asépticamente utilizando una disolución que contiene peróxido.

Descripción detallada de la divulgación

Las composiciones nutricionales envasadas de la presente divulgación pueden comprender HMB y al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, y también pueden incluir uno o más de otros componentes opcionales, características o ingredientes. Las características esenciales de los líquidos nutricionales, así como también de muchas variaciones opcionales, se describen con detalle a continuación.

El término "HMB" según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a butirato de beta-hidroxi-beta-metilo (también denominado ácido beta-hidroxi-3-metil butírico, ácido beta-hidroxi-isovalérico) o una de sus fuentes tales como una sal de calcio de HMB. Cuando la fuente de HMB es HMB de calcio, de la manera más normal esta fuente particular es un monohidrato de forma que todos los pesos, porcentajes, y concentraciones que se usan en la presente memoria y destinados a HMB de calcio están basados en el peso de HMB de calcio monohidratado, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión "líquido nutricional", según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, significa formulaciones que comprenden al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, que son apropiadas para administración oral a un humano y que tienen una viscosidad apta para bebidas a la temperatura de administración deseada, que de la manera más normal es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 25 °C. En el presente contexto, una viscosidad apta para bebidas a una temperatura objetivo normalmente será menor de aproximadamente 300 cps, más normalmente de aproximadamente 10 cps a aproximadamente 160 cps, e incluso más normalmente de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 70 cps. Los valores de viscosidad según se usan en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se obtienen usando un Viscosímetro de Brookfield (Modelo DV-II+) con un huso 62 a la temperatura objetivo. Se mide la viscosidad por medio de operación del viscosímetro a una velocidad de huso que es la velocidad más elevada posible para obtener una lectura que está en la escala. Los valores de viscosidad medidos representan la proporción de la tensión de cizalladura con respecto a la velocidad de cizalladura, expresada en dinas-segundo/cm², o poise, o más normalmente como centipoise (cps) o una centésima de poise.

La expresión "estable durante el almacenamiento" según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un líquido nutricional que puede permanecer comercialmente estable tras envasarse y posteriormente almacenarse a 18-25 °C durante al menos aproximadamente 3 meses, incluyendo de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, y también incluyendo de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

La expresión "emulsión nutricional" según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, significa fluidos nutricionales formulados como disoluciones acuosas, incluyendo emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua y emulsiones complejas, pero de la manera más normal emulsiones de aceite en agua.

5 Las términos "grasa" y "aceite", según se usan en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se usan de manera intercambiable para hacer referencia a materiales de lípidos procedentes o procesados partir de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos con tal de que dichos materiales sintéticos sean apropiados para administración oral a humanos.

10 La expresión "estable frente a pH" según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, significa que el pH es resistente o al menos más resistente a reducciones de pH debido al efecto tamponador de butirato de beta-hidroxi-beta-metilo.

15 El término "plástico", según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, significa plásticos de calidad alimentaria aprobados por U.S. Food and Drug Administration u otro grupo regulador apropiado, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen poli(cloruros de vinilo), poli(terefatalato de etileno), polietileno de alta densidad, polipropileno, policarbonatos y similares.

20 Los términos "estéril", "esterilizado" o "esterilización" según se usan en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refieren a la reducción de agentes transmisibles tales como hongos, bacterias, virus, formas de esporas y similares, en alimentos o sobre superficies de calidad alimentaria en la medida necesaria para dar lugar a dichos alimentos apropiados para consumo humano. Los procesos de esterilización pueden incluir varias técnicas que implican la aplicación de calor, peróxido u otras sustancias químicas, irradiación, presión elevada, filtración o sus combinaciones o variaciones.

25 Todos los porcentajes, partes y proporciones, tal y como se usan en la presente memoria, están en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario. Todos los citados pesos, en la medida en que pertenecen a los ingredientes listados, están basados en el nivel activo y, por tanto, no incluyen disolventes o subproductos que se puedan incluir en los materiales disponibles comercialmente, a menos que se especifique lo contrario.

30 Todas las referencias a características singulares o limitaciones de la presente divulgación incluirán las correspondientes características en plural o limitación, y viceversa, a menos que se especifique lo contrario o claramente implique lo contrario por medio del contexto donde se hace referencia.

35 Todas las combinaciones de las etapas de método o proceso según se usan en la presente memoria se pueden llevar a cabo en cualquier orden, a menos que se especifique lo contrario o claramente impliquen lo contrario por el contexto donde se hace referencia a la combinación.

40 Las diferentes realizaciones de las emulsiones nutricionales de la presente divulgación pueden estar también sustancialmente libres de cualquier ingrediente opcional o esencial seleccionado o característica descrita en el presente documento, con la condición de que el resto de emulsión nutricional todavía contenga todos los ingredientes requeridos o características descritas en la presente memoria. En este contexto, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "sustancialmente libre" significa que la emulsión nutricional seleccionada contiene menos que una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos que aproximadamente 0,5 % en peso, incluyendo menos que aproximadamente 0,1 % en peso, y también incluyendo cero por ciento en peso, de dicho ingrediente opcional o esencial seleccionado.

45 Los líquidos nutricionales y los correspondiente métodos de fabricación de la presente divulgación pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en elementos esenciales y características de la divulgación que se describe en la presente memoria, así como cualesquiera ingredientes adicionales u opcionales, características o elementos descritos en la presente memoria o, por el contrario, útiles en las aplicaciones nutricionales.

55 Forma de producto

Los líquidos nutricionales de la presente divulgación comprenden al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato, que son apropiados para administración oral a un humano y que tienen una viscosidad apta para bebidas a la temperatura de administración pretendida. De la manera más típica estas composiciones se formulan en forma de emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua, agua en aceite o emulsiones complejas, e incluso más normalmente como emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase oleosa discontinua. Los líquidos funcionales pueden ser estables durante el almacenamiento.

60 Los líquidos nutricionales también se caracterizan como líquidos listos para ser consumidos como alimento o bebida, lo que significa que los líquidos se envasan en forma líquida y son apropiados para su consumo de manera inmediatamente posterior a su retirada del recipiente de plástico cerrado que lo contiene. En otras palabras, la presente divulgación no contempla polvos nutricionales u otras composiciones que se formulan o de otra manera se

reconstituyan y se requiera su uso en 24-72 horas tras la formulación o reconstitución.

5 Aunque de la manera más normal los líquidos nutricionales están en forma de emulsiones estables durante el almacenamiento, estos líquidos también se pueden formular de manera que no sean emulsiones, tal como disoluciones, suspensiones (sólidos suspendidos), geles y similares. Estos líquidos nutricionales también se pueden formular como productos no estables durante el almacenamiento que requieren refrigeración para mantener un periodo de caducidad prolongado.

10 Normalmente, los líquidos nutricionales contienen hasta aproximadamente 95 % en peso de agua, incluyendo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, también incluyendo de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, y también incluyendo de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 %, de agua en peso de los líquidos nutricionales.

15 Los líquidos nutricionales se pueden formular con tipos suficientes y cantidades de nutrientes como para proporcionar una única fuente de nutrición primaria o complementaria, o para proporcionar un líquido nutricional especializado para su uso en personas afectadas por enfermedades o estados específicos. Estas composiciones nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero de la manera más normal tienen una densidad mayor de aproximadamente 1,055 g/ml, incluyendo de 1,06 g/ml a 1,12 g/ml, y también incluyendo de aproximadamente 1,085 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml.

20 Los líquidos nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos las composiciones comprenden de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 kcal/240 ml, incluyendo de aproximadamente 150 a aproximadamente 350 kcal/240 ml, y también incluyendo de aproximadamente 200 a aproximadamente 320 kcal/240 ml. Estas composiciones nutricionales también comprenden HMB como se ha descrito en la presente memoria, cuya cantidad varía de la manera más típica de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 g/240 ml, incluyendo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2,0 g/240 ml, incluyendo aproximadamente 1,5 g/240 ml.

30 Los líquidos nutricionales pueden tener un pH que varía de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero de la manera más ventajosa en un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluyendo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,3, incluyendo de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2.

35 Aunque el tamaño de suministro de la emulsión nutricional puede variar dependiendo de un número de variables, el tamaño de suministro varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 ml, incluyendo de aproximadamente 190 ml a aproximadamente 240 ml.

Butirato de beta-hidroxibeta-metilo (HMB)

40 Los líquidos nutricionales comprenden HMB o cualquiera de sus fuentes que sea apropiada para su uso en un producto nutricional oral y sea compatible con los elementos esenciales o características de los líquidos nutricionales.

45 Del modo más apropiado, los líquidos nutricionales comprenden una sal de calcio de HMB que, de manera más normal, está en forma monohidratada. Aunque HMB de calcio o HMB de calcio monohidratado es la fuente preferida de HMB para su uso en la presente memoria, otras fuentes apropiadas pueden incluir HMB como ácido libre, incluyendo otras sales una sal anhidra, un éster, una lactona u otras formas de producto que proporcionen una forma biodisponible de HMB a partir de un líquido nutricional. Ejemplos no limitantes de sales apropiadas de HMB para su uso en la presente memoria incluyen sales de HMB u otra forma de sal no tóxica de sodio, potasio, magnesio, cromo o calcio. Se prefiere HMB de calcio monohidratado y se encuentra comercialmente disponible a partir de Technical Sourcing International (TSI) de Salt Lake City, Utah.

50 La concentración de HMB de calcio, incluyendo la concentración de HMB de calcio y HMB de calcio monohidratado, cuando se usan como fuente de HMB en la presente memoria, en los líquidos nutricionales, puede variar hasta aproximadamente 10 %, incluyendo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8 %, y también incluyendo de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5,0 %, y también incluyendo de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 3 %, también incluyendo de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 1,5 % y también incluyendo de aproximadamente 0,45 % en peso del líquido nutricional.

Macronutrientes

60 Los líquidos nutricionales comprenden, además de HMB, al menos uno de grasa, proteína y carbohidrato. Generalmente cualquier fuente de grasa, proteína y carbohidrato que sea conocida o apropiada para su uso en productos nutricionales puede también resultar apropiada para su uso en la presente memoria, con la condición de que dichos macronutrientes también sean compatibles con los elementos esenciales de los líquidos nutricionales que se han definido en la presente memoria.

65

Aunque las concentraciones totales o cantidades de grasa, proteína y carbohidratos pueden variar dependiendo de las necesidades nutricionales del usuario deseado, dichas concentraciones o cantidades, de la manera más normal, se encuentran dentro de uno de los siguientes intervalos descritos, incluyendo otros ingredientes de grasa, proteína y carbohidrato como se ha descrito en la presente memoria.

De la manera más normal, las concentraciones de carbohidrato varían de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 %, incluyendo de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 30 %, incluyendo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 25 %, en peso del líquido nutricional; de la manera más normal las concentraciones de grasa varían de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 %, incluyendo de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 15 % y también incluyendo de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 10 % en peso del líquido nutricional; y, de la manera más normal, las concentraciones de proteína varían de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 30 %, incluyendo de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 15 %, y también incluyendo de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 10 %, en peso del líquido nutricional.

También se puede caracterizar el nivel o cantidad de carbohidratos, grasas y/o proteínas de los líquidos nutricionales además de o como alternativa en forma de porcentaje de calorías totales de los líquidos nutricionales como se explica en la siguiente tabla.

Nutriente (% en calorías)	Realización A	Realización B	Realización C
Carbohidrato	1-98	10-75	30-50
Grasa	1-98	20-85	35-55
Proteína	1-98	5-70	15-35

Ejemplos no limitantes de grasas apropiadas o sus fuentes para su uso en los líquidos nutricionales descritos en la presente memoria incluyen aceite de coco, aceite de coco separado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceites de palma y almendra de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceites marinos, aceites de semilla de algodón y sus combinaciones.

Ejemplos no limitantes de carbohidratos o sus fuentes para su uso en los líquidos nutricionales descritos en la presente memoria pueden incluir maltodextrina, almidón hidrolizado o modificado o almidón de maíz, polímeros de glucosa, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos procedentes de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol) y sus combinaciones.

Ejemplos no limitantes de proteína apropiada o sus fuentes para su uso en los líquidos nutricionales incluyen proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas o fuentes de proteínas, que pueden proceder de cualquier fuente conocida o apropiada tal como leche (por ejemplo, caseína, suero), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), vegetal (por ejemplo, soja) o sus combinaciones. Ejemplos no limitantes de dichas proteínas incluyen fracciones aisladas de proteína de la leche, concentrados de proteína de la leche, como se ha descrito anteriormente, fracciones aisladas de proteína de caseína, proteína de suero, caseinatos de sodio y calcio, leche de vaca entera, leche parcial o completamente desnatada, fracciones aisladas de proteína de soja, concentrados de proteína de soja, y similares.

Los líquidos nutricionales son particularmente útiles cuando se formulan con un componente de grasa como se describe en la presente memoria ya que dichos ingredientes se pueden oxidar fácilmente en una emulsión acuosa con el tiempo, generando de este modo concentraciones crecientes de ión de hidrógeno con el tiempo que, en ausencia de HMB u otro sistema tampón de la presente memoria, pueden dar como resultado una disminución del pH de la composición y por consiguiente una reducción de la estabilidad del producto.

Proteína Soluble

Los líquidos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender cantidades seleccionadas de proteína soluble para mejorar la estabilidad del producto y minimizar el desarrollo de sabores amargos y sabor residual con el tiempo.

La proteína soluble puede representar de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 100 %, incluyendo de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 85 %, incluyendo de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 80 %, y también incluyendo de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 75 %, en peso de la proteína total del líquido nutricional. La concentración de proteína soluble puede variar de al menos aproximadamente un 0,5 %, incluyendo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 26 %, y también incluyendo de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 15 %, también incluyendo de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 10 %, y también incluyendo de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 8 %, en peso del líquido nutricional.

También se puede caracterizar la cantidad de proteína soluble incluida en los líquidos nutricionales en forma de porcentaje en peso de la proteína soluble con respecto a HMB, donde el líquido nutricional incluye una proporción en peso de proteína soluble con respecto a HMB, incluyendo HMB de calcio y o HMB de calcio monohidratado, de al menos aproximadamente 3,0 incluyendo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 12,0, también incluyendo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 11,0 y también incluyendo de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 10,0.

La expresión "proteína soluble" según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a esas proteínas que tienen una solubilidad de aproximadamente un 90 % medida de acuerdo con un Ensayo de Medición de la Solubilidad de Proteínas que incluye las siguientes etapas: (1) suspender la proteína en un 2,00 % (peso/peso) de agua; (2) agitar vigorosamente durante una hora a 20 °C para formar una suspensión; (3) retirar una alícuota de la suspensión, y determinar la concentración de proteína en forma de proteína total; (4) centrifugar la suspensión a 31.000 x g y a 20 °C durante una hora; (5) determinar la concentración de proteína en el sobrenadante (la proteína soluble); y (6) expresar la proteína soluble en forma de porcentaje de la proteína total.

Cualquier fuente de proteína soluble es apropiada para su uso en la presente memoria con la condición de que satisfaga el requisito de solubilidad que se define en la presente memoria, incluyendo algunos ejemplos no limitantes caseinato de sodio (solubilidad > 95 % determinada por medio de Ensayo de Medición de Solubilidad de Proteína), concentrado de proteína de suero (solubilidad > 90 % determinada por medio de Ensayo de Medición de Solubilidad de Proteína) y sus combinaciones. Por supuesto, también se pueden incluir proteínas no solubles en las emulsiones nutricionales.

Las proteínas solubles apropiadas para su uso en la presente memoria también se pueden caracterizar por medio del contenido de fosfoserina en la proteína, donde las proteínas solubles en este contexto se definen como aquellas proteínas que tienen al menos aproximadamente 100 mmoles, incluyendo de aproximadamente 150 a 400 mmoles, incluyendo de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 mmoles, y también incluyendo de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mmoles, de fosfoserina por kilogramo de proteína.

Cuando se define la proteína soluble en términos de contenido de fosfoserina, se ha comprobado que la proporción en peso de proteína soluble (con el contenido de fosfoserina definido) con respecto a HMB de calcio puede ser de al menos aproximadamente 3:1, incluyendo de al menos aproximadamente 5:1 y también incluyendo al menos aproximadamente 7:1, y también incluyendo de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 30:1. En este contexto, las proteínas que tienen el contenido de requisito de fosfoserina están, de la manera más normal, en forma de sales de caseinato monovalentes, tales como caseinato de sodio, caseinato de potasio y sus combinaciones.

En una realización, también se puede caracterizar la proteína soluble por medio de una proporción molar de fosfoserina de caseinato monovalente con respecto a HMB monohidratado de al menos aproximadamente 0,2, incluyendo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,0, y también incluyendo de aproximadamente 0,25 a 1,7.

No obstante, debería entenderse que cualquier proteína que contiene fosfoserina puede ser apropiada para su uso en la presente memoria, con la condición de que el contenido de fosfoserina de requisito y fosfoserina usada en el cálculo de las proporciones no están ligadas, sometidas a formación de complejo o de otro modo unidas a un catión polivalente tal como calcio o magnesio.

Debería también apreciarse que definiciones alternativas como se describen en la presente memoria para proteínas solubles pueden incluir proteínas que tengan un contenido reducido o carentes de fosfoserina, de manera que la fracción de proteína soluble de las composiciones puede incluir una proteína soluble con y/o sin fosfoserina. La proteína soluble para su uso en la presente memoria, por tanto, se puede definir por medio de una cualquiera o más de las caracterizaciones de proteína soluble, por separado o por medio de combinación.

Los restos de fosfoserina dentro de la proteína pueden, por tanto, estar disponibles para la unión con el calcio liberado a partir de HMB de calcio, de manera que las proporciones anteriores de proteína soluble con respecto a HMB de calcio sean la proporción de proteína con restos de fosfoserina que no están unidos, desligados, o que de lo contrario se encuentran disponibles para unirse al calcio soluble procedente de HMB de calcio durante la formulación. Por ejemplo, podría darse el caso de una mezcla de caseinato de calcio y caseinato de sodio que se usen en la composición, pero la proporción de proteínas definida por un contenido de fosfoserina con respecto a HMB de calcio se calcula en base a la fracción de proteína a partir de caseinato de sodio y, adicionalmente, cualquier proteína procedente de la fracción de caseinato de calcio que no esté unida a calcio.

Capacidad de Unión de Calcio Soluble

Las composiciones nutricionales de la presente divulgación pueden incluir realizaciones de emulsión que comprenden una proporción en peso seleccionada de una capacidad de unión de calcio soluble (SCBC) con respecto al calcio total de la emulsión, con el fin de mejorar la estabilidad del producto y minimizar el desarrollo de sabores amargos y sabores residuales con el tiempo.

La proporción de la capacidad de unión de calcio soluble (definida en la presente memoria) con respecto a calcio soluble de las realizaciones de emulsión es la proporción en peso de al menos aproximadamente 2,3, incluyendo de aproximadamente 2,3 a aproximadamente 12,0, también incluyendo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 8,0, y también incluyendo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,5, donde la proporción se determina de acuerdo con las fórmulas siguientes:

$$\text{Proporción} = \text{SCBC} / [\text{calcio soluble}]$$

$$\text{SCBC} = (0,32 \times [\text{citrato soluble}] + 0,63 [\text{fosfato soluble}] + 0,013 \times [\text{proteína soluble}])$$

Se puede ajustar la proporción en peso de SCBC con respecto a la concentración de calcio soluble con el fin de minimizar la concentración de calcio no unido en la emulsión nutricional, o para minimizar la proporción en peso de dicho calcio no unido con respecto a HMB en las emulsiones, para mejorar la estabilidad del producto y reducir el desarrollo de sabores amargos o sabores residuales con el tiempo.

Calcio

Los líquidos nutricionales de la presente divulgación pueden comprender además calcio según sea deseable para su uso en el desarrollo o mantenimiento de músculo sano en individuos diana. Se puede proporcionar parte o la totalidad del calcio cuando se usa HMB de calcio o HMB de calcio monohidratado como fuente de HMB. No obstante, se puede usar cualquier fuente de calcio, con la condición de que dicha otra fuente sea compatible con elementos esenciales de los líquidos nutricionales.

La concentración de calcio de los líquidos nutricionales pueden exceder de aproximadamente 10 mg/l, y también pueden incluir concentraciones de aproximadamente 25 mg/l hasta aproximadamente 3000 mg/l, incluyendo también de aproximadamente 50 mg/l hasta 500 mg/l, y también incluyendo de aproximadamente 100 mg/l hasta aproximadamente 300 mg/l.

Para minimizar el sabor y las cuestiones de estabilidad de la emulsión y sus realizaciones, se puede formular el calcio de manera que minimice el alcance con el cual se disuelve el calcio en las emulsiones. Como tal, las concentraciones de calcio disuelto en las realizaciones de la emulsión pueden ser menores de aproximadamente 900 mg/ml, incluyendo menores de aproximadamente 700 mg/l, incluyendo también de aproximadamente 500 mg/l a aproximadamente 700 mg/l, y también incluyendo de aproximadamente 400 mg/l a aproximadamente 600 mg/l. En este contexto, la expresión "calcio disuelto" se refiere a calcio de sobrenadante en los líquidos nutricionales medido a 20 °C.

El calcio de los líquidos también se puede caracterizar por una proporción (en base de equivalentes) de citrato disuelto con respecto a calcio disuelto de no más de 5,0, incluyendo no más de 4,0, también incluyendo no más de 3,0, y también incluyendo no más de 0,8 a aproximadamente 3,0. En este contexto, las expresiones "citrato disuelto" y "calcio disuelto" se refieren a equivalentes de citrato y cationes de calcio, respectivamente, presentes en los sobrenadantes de los líquidos nutricionales medidos a 20 °C.

El componente de calcio de los líquidos nutricionales también se puede caracterizar por un nivel de calcio disuelto que representa menos de 900 mg/l, incluyendo menos de 700 mg/l, y también incluyendo menos de 600 mg/l, y también incluyendo de 400 mg/l a 700 mg/l de la emulsión nutricional, donde la proporción en peso de HMB de calcio o su forma monohidratada con respecto a calcio disuelto varía de aproximadamente 6 a aproximadamente 15, incluyendo de aproximadamente 6 a aproximadamente 12, también incluyendo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, y también incluyendo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8.

Vitamina D

Las composiciones nutricionales de la presente divulgación pueden comprender vitamina D para contribuir a mantener el músculo sano en un usuario diana. Las formas de vitamina D incluyen Vitamina D2 (ergocalciferol) y Vitamina D3 (colecalfiferol) u otras formas apropiadas para su uso en un producto nutricional. La cantidad de Vitamina D en el líquido nutricional varía, de la manera más normal, hasta aproximadamente 1000 IU, más normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 IU, y más normalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 IU por tamaño de suministro.

Ingredientes Opcionales

Los líquidos nutricionales además pueden comprender otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, hedónicas o de procesado de los productos o pueden servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población diana. Se conocen muchos de los citados ingredientes opcionales o apropiados para su uso en otros productos nutricionales y también se pueden usar en los líquidos nutricionales descritos en la presente memoria, con la condición de que dichos ingredientes opcionales sean

seguros y eficaces para administración oral y sean compatibles con ingredientes esenciales y otros ingredientes en la forma de producto seleccionada.

5 Ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones adicionales, sustancias activas farmacéuticas, nutrientes adicionales como se ha descrito en la presente memoria, colorantes, aromatizantes, agentes espesantes y estabilizadores, y similares.

10 Los líquidos nutricionales pueden además comprender vitaminas o nutrientes relacionados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen vitamina A, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, vitamina C, colina, inositol, sales y sus derivados, y sus combinaciones.

15 Los líquidos nutricionales pueden comprender además minerales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, selenio, cloro y sus combinaciones.

20 Los líquidos nutricionales también pueden incluir uno o más agentes de enmascaramiento para reducir u ocultar el desarrollo de sabores amargos residuales y sabores residuales en los líquidos con el tiempo. Los agentes de enmascaramiento apropiados incluyen edulcorantes naturales y artificiales, fuentes de sodio tales como cloruro de sodio e hidrocoloides, tales como goma guar, goma xantán, carragenina, goma gelán y sus combinaciones. La cantidades de agentes de enmascaramiento en los líquidos nutricionales puede variar dependiendo del agente de enmascaramiento particular seleccionado, otros ingredientes en la formulación, y otra formulación o variables diana producto. No obstante, dichas cantidades, de la manera más normal, varían de al menos aproximadamente 0,1 %, incluyendo de aproximadamente un 0,15 % a aproximadamente un 3,0 %, y también incluyendo de aproximadamente un 0,18 % a aproximadamente un 2,5 %, en peso del líquido nutricional.

25 Método de uso

30 Los líquidos nutricionales descritos en la presente memoria son útiles para proporcionar fuentes de nutrición complementarias, principales o únicas, y/o para proporcionar a personas uno o más de los beneficios descritos en la presente memoria. De acuerdo con dichos métodos, se pueden administrar los líquidos por vía oral según sea necesario para proporcionar el nivel de nutrición deseado, de la manera más típica en forma de uno a dos suministros al día, en una o dos o más dosis divididas diariamente, por ejemplo, tamaños de suministro que normalmente varían de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 ml, incluyendo de aproximadamente 190 ml a aproximadamente 240 ml, donde cada suministro contiene de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3,0 g, incluyendo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2,0 g, incluyendo de aproximadamente 1,5 g de HMB de calcio por suministro.

40 Dichos métodos van destinados de manera adicional a proporcionar a la persona tras la administración de dichos productos, de la manera más normal tras el uso diario durante un período de tiempo prolongado de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses, incluyendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 meses , uno o más de 1) contribuir al mantenimiento de la delgadez de la masa corporal, 2) contribuir a la fortaleza y/o resistencia muscular, 3) disminuir la ruptura de proteínas y el daño de las células musculares, 4) contribuir a la recuperación muscular tras el ejercicio u otro traumatismo, y 5) reducir la ruptura de proteínas en el músculo tras el ejercicio.

45 Dichos métodos también son útiles para lograr uno o más de 1) mantener y contribuir a una masa corporal delgada en ancianos con sarcopenia, 2) proporcionar nutrición para contribuir a un estilo de vida activo e independiente en las personas, especialmente en los ancianos, 3) contribuir a la recuperación de la resistencia muscular, 4) contribuir a la reconstitución muscular y a la recuperación de la resistencia, y 5) mejorar la resistencia, incluyendo la resistencia muscular, y la movilidad.

50 Métodos de Fabricación

55 Los líquidos nutricionales se pueden fabricar por medio de cualquier método conocido o apropiado para preparar emulsiones nutricionales u otros líquidos, de la manera más normal para preparar emulsiones nutricionales acuosas o emulsiones de base láctea.

60 En un proceso de fabricación apropiado, por ejemplo, se preparan al menos tres suspensiones por separado, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN), y una suspensión de proteína en agua (PIW). La suspensión de PIF se forma por medio de calentamiento y mezcla de los aceites seleccionados (por ejemplo, aceite de colza, aceite de maíz, etc.) y posterior adición de un emulsionante (por ejemplo, lecitina), vitaminas solubles en grasas, y una parte de la proteína total (por ejemplo, concentrado de proteína láctea, etc.) con calor continuado y agitación. Se forma la suspensión de CHO-MIN añadiendo, al agua, con agitación y calor: minerales (por ejemplo, citrato de potasio, fosfato de dipotasio, citrato de sodio, etc.), minerales de traza y ultra traza (premezcla de TM/UTM), agentes espesantes o de suspensión (por ejemplo, Avicel, gelán, carragenina) y HMB de calcio u otra fuente de HMB. Se mantiene la suspensión de CHO-MIN resultante durante 10

minutos con calor continuado y agitación antes de la adición de minerales adicionales (por ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.), carbohidratos (por ejemplo, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). Posteriormente, se forma la suspensión PIW por medio de mezcla con calor y agitación de la proteína restante (por ejemplo, caseinato de sodio, concentrado de proteína de soja, etc.) en agua.

5 Posteriormente, se mezclan las suspensiones resultantes juntas con agitación y calor y se ajusta el pH en el intervalo deseado, normalmente de 6,6-7,0, después de lo cual se somete a procesado a temperatura elevada-corta duración de tiempo (HTST) durante el cual se trata térmicamente la composición, se emulsiona y se homogeneiza, y posteriormente se deja enfriar. Se añaden las vitaminas solubles en agua y ácido ascórbico, se ajusta el pH hasta el intervalo deseado si fuese necesario, se añaden aromatizantes, y se añade agua para lograr el nivel deseado de sólidos totales. A continuación, se envasa asépticamente la composición para formar un líquido o emulsión nutricional envasados de forma aséptica.

15 En el método de esterilización aséptica, por ejemplo, se esteriliza la emulsión o líquido nutricional y se esteriliza por separado un recipiente. Se puede esterilizar un líquido nutricional utilizando un proceso de calentamiento, por ejemplo. Se puede esterilizar un recipiente por medio de pulverización de al menos la pared interior del recipiente con agua oxigenada y posteriormente por medio de secado de la pared interior. Una vez que se han esterilizado el recipiente y el líquido nutricional o la emulsión, se introduce el líquido o la emulsión en el interior del recipiente en un entorno de ambiente limpio y se sella el recipiente. Los niveles de peróxido residuales dentro de la composición son menores de 0,5 ppm en peso de la composición.

25 Debido a que, de forma general, la esterilización aséptica puede requerir el uso de agua oxigenada como agente de esterilización sobre el interior del recipiente, los líquidos nutricionales tratados asépticamente o las emulsiones envasadas asépticamente en recipientes esterilizados se pueden someter a un cambio de pH con el tiempo ya que existe, generalmente, agua oxigenada residual en las paredes interiores del recipiente tratado asépticamente que puede penetrar en el líquido y en la emulsión y puede provocar cambios de pH. Como tal, es particularmente beneficioso introducir HMB en el interior de líquidos nutricionales o emulsiones como se describe en la presente memoria para contribuir a tamponar el líquido o emulsión y protegerla frente a variaciones no deseadas de pH del producto con el tiempo.

30 Se pueden usar otros procesos de fabricación, técnicas y variaciones de los procesos descritos en la preparación de los líquidos nutricionales o emulsiones sin alejarse del espíritu y alcance de la presente divulgación.

35 Invasado

Los líquidos nutricionales de la presente divulgación se envasan en el interior de un recipiente, siendo completamente o en su mayoría en peso de plástico, vidrio, papel, cartón, comprendiendo el envase una combinación de dichos materiales tales como una lata con un cuerpo de plástico y una tapa, reborde u otro componente menor de envasado.

40 Un recipiente puede ser un recipiente de dosificación individual, o puede ser un recipiente de multi-dosis que se puede volver a cerrar o sellar, que puede tener un miembro de sellado o no, tal como un miembro fino de sellado de papel metalizado por debajo de la tapa. Preferentemente, el recipiente es capaz de soportar un proceso de esterilización aséptica como se describe en la presente memoria y conocido por el experto común en la técnica.

45 El recipiente de plástico, que en algunas realizaciones puede ser un recipiente de plástico sometido a extrusión, puede estar formado por una capa individual de plástico, o puede estar formado por dos o más capas (multi-capa) de plástico que pueden tener o no una capa intermedia. Un material de plástico apropiado es polietileno de alta densidad. Una capa intermedia apropiada es alcohol etilén vinílico. En una realización específica, el recipiente de plástico es una botella de plástico de multi-capa de ocho onzas (226,8 g) con un sellado de papel metalizado y una tapa que se puede re-cerrar, donde la botella de multicapa comprende dos capas de polietileno de alta densidad con una capa intermedia de alcohol etilén vinílico. En otra realización, el recipiente de plástico es una botella de plástico de multi-capa o individual de 32 onzas (907,2 g) con un sellado de papel metalizado y una tapa de re-cierre.

55 El recipiente de plástico o envase usado con las composiciones nutricionales descritas en la presente memoria se dimensionan y configuran para limitar, en la mayor medida posible, la cantidad de espacio de cabecera presente en el interior. Debido a que el oxígeno presente en el aire del espacio de cabecera puede provocar la oxidación de diferentes componentes de la composición nutricional, generalmente se prefiere limitar el espacio de cabecera, y de este modo la cantidad de oxígeno presente en el envase de plástico. En una realización, el envase de plástico o el recipiente incluye menos de aproximadamente 13 centímetros cúbicos de espacio de cabecera. En otra realización, el envase de plástico incluye menos de aproximadamente 10 centímetros cúbicos de espacio de cabecera.

65 Los recipientes de metal, vidrio, cartón y papel se conocen bien en la técnica y se pueden seleccionar de forma apropiada por parte del experto ordinario en la técnica basada en la divulgación de la presente memoria. De manera general, estos tipos de recipientes son apropiados para su uso con métodos de esterilización aséptica y, como tal, son apropiados para su uso en la presente divulgación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o características de los líquidos nutricionales de la presente divulgación. Los ejemplos se proporcionan únicamente con fines de ilustración y no se pretende que sean limitaciones de la presente divulgación, ya que son posibles muchas variaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se especifique lo contrario.

10 Ejemplo 1

Este ilustra el efecto tamponador de HMB en polvo PediaSure® reconstituido (una emulsión nutricional). Se añaden las cantidades conocidas de ácido clorhídrico diluido a temperatura ambiente a una muestra de control de polvo de PediaSure® reconstituido (Abbott Laboratories, Columbus Ohio) (sin HMB) y a una muestra de polvo de PediaSure® reconstituido donde se fortifica el polvo con HMB a 5,17 gramos por kilogramo de polvo reconstituido. El HMB usado para fortificar la muestra que contiene HMB se prepara por medio de retirada de intercambio catiónico de calcio a partir de HMB de calcio monohidratado. Antes de la adición de HMB libre a las muestras, se ajusta el pH a 6,7 con hidróxido de sodio. Se añade una cantidad equimolar de sodio en forma de cloruro de sodio a la muestra de control. Con agitación continua, se mide el pH de cada muestra un minuto después de la adición del ácido clorhídrico. A partir de la lectura de pH, se calcula la concentración de ión de hidrógeno (H⁺). Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

HCl Añadido (mmol/Kg)	pH de polvo de PediaSure w/o HMB	[H ⁺] nmoles/kg Polvo de PediaSure w/o HMB	pH de Polvo de PediaSure w/ HMB	[H ⁺] nmoles/kg Polvo de PediaSure w/ HMB
0	6,66	218	6,71	194
0,40	6,59	256	6,65	228
0,80	6,53	294	6,60	251
1,20	6,46	346	6,54	288
1,60	6,40	397	6,48	330
2,00	6,34	456	6,43	371
2,40	6,28	523	6,38	416
2,80	6,23	587	6,32	477
3,20	6,17	674	6,27	536
3,60	6,11	774	6,23	587
4,00	6,06	869	6,18	659
Cambio	- 0,60	+ 651	- 0,053	+ 465

Los datos de la tabla anterior muestran un efecto tamponador medible asociado a la presencia de HMB en un líquido nutricional. La reducción total de pH de la muestra que incluye el HMB es menor que la reducción de pH de la muestra que no incluye HMB. También, el aumento de [H⁺] es menor en la muestra que incluye el HMB en comparación con la muestra que no incluye HMB. Como tal, HMB proporciona un efecto tamponador en líquidos nutricionales.

30 Ejemplo 2

Este ilustra el efecto tamponador de HMB en polvo de PediaSure® reconstituido (una emulsión nutricional). Se añade una cantidad conocida de agua oxigenada (1,32 mg/kg de polvo reconstituido) a una muestra de control de polvo de PediaSure® reconstituido (sin HMB) y a una muestra de polvo de PediaSure® reconstituido donde el polvo se fortifica con HMB a 5,17 gramos por kilogramo de polvo reconstituido. El HMB usado para fortificar la muestra que incluye el HMB se prepara por medio de una retirada de intercambio catiónico de calcio a partir de HMB de calcio monohidratado. Antes de la adición de HMB libre a las muestras, se ajusta el pH a 6,7 con hidróxido de sodio. Se añade una cantidad equimolar de sodio en forma de cloruro de sodio a la muestra de control. Con agitación continua, se mide el pH de cada muestra después de una hora a temperatura ambiente y se calculan las concentraciones de [H⁺] a partir de los valores de pH. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Tiempo tras la adición de H ₂ O ₂	pH de polvo de PediaSure w/o HMB	[H ⁺], nmoles/kg, Polvo de PediaSure w/o HMB	pH de Polvo de PediaSure w/ HMB	[H ⁺], nmoles/kg, Polvo de PediaSure w/ HMB
Tiempo-0	6,64	228	6,68	208
1 Hora	6,55	281	6,61	245
Cambio	-0,09	+53	-0,07	+37

Los datos de la tabla anterior muestran un efecto tamponador medible asociado a la presencia de HMB en la emulsión nutricional. La reducción total de pH para la muestra que incluye el HMB es menor que la reducción de pH

para la muestra que no incluye HMB. De igual forma, el incremento de [H+] es menor en la muestra que incluye el HMB en comparación con la muestra que no incluye HMB. Como tal, HMB proporciona un efecto tamponador en líquidos nutricionales.

5 Ejemplo 3

Este ilustra el efecto tamponador de HMB sobre un líquido listo para consumo como emulsión nutricional. Se comparan la capacidad tamponadora de Ensure® Plus disponible comercialmente (Muestra N°. 1) (Abbott Laboratories, Columbus Ohio) y la Muestra N°. 2 (emulsión nutricional líquida basada en Ensure® Plus y que incluía 6,5 gramos de HMB de calcio por kilogramo de emulsión y 2,38 gramos de fosfato por kg de emulsión), por medio de valoración con ácido clorhídrico y valoración con hidróxido de sodio. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Ácido o Base Añadidos	Muestra N°. 1 (Sin HMB)	Muestra N°. 2 (con HMB)
HCl (moles) necesario para rebajar el pH de 100 ml de 6,0 a 3,0	13,9	21,0
NaOH (moles) necesario para aumentar el pH de 100 ml de 7,0 a 11,0	9,62	9,04

15 Como se muestra en la tabla anterior, la Muestra N°. 2 que incluye HMB de calcio es significativamente más resistente a una disminución de pH que la Muestra N°. 1. Estos datos muestran que HMB imparte un efecto tamponador selectivo al líquido nutricional aguantando las disminuciones de pH (por medio de adición de ácido) más que los aumentos de pH (por medio de adición de NaOH). Esta característica es particularmente útil en las emulsiones nutricionales y otros líquidos que, con el tiempo, tienen más tendencia a las reducciones de pH y la inestabilidad del producto aumenta a partir de la mismas.

Los datos de pH de los Ejemplos 1, 2 y 3 muestran que cuando HMB está presente en los líquidos nutricionales, proporciona un efecto tamponador tal que el líquido nutricional es más resistente a las disminuciones de pH tras la adición de ácidos. Este descubrimiento es particularmente útil cuando se formulan líquidos nutricionales que se envasan en recipientes de plástico. Debido a que los recipientes de plástico, y especialmente los recipientes de plástico que se tratan asépticamente con disolución de agua oxigenada, tienen tendencia a las disminuciones de pH con el tiempo, la adición de HMB al líquido nutricional proporciona no solo un beneficio nutricional, sino también un efecto tamponador que protege el líquido nutricional de los efectos negativos asociados a una disminución de pH en el líquido nutricional.

30 Ejemplos: Líquidos Nutricionales

Los siguientes ejemplos ilustran algunos líquidos nutricionales estables durante el almacenamiento de la presente divulgación, que se pueden preparar de acuerdo con métodos de fabricación descritos en la presente memoria. Estas composiciones incluyen emulsiones acuosas de aceite en agua y otros líquidos nutricionales que se envasan en recipientes de plástico y otros recipientes y que permanecen físicamente estables durante 12-18 meses tras la formulación/envasado a las temperaturas de almacenamiento que varían de 1-25 °C.

Las formulaciones son líquidos nutricionales estables frente al almacenamiento que se envasan en recipientes de plástico y otros recipientes y se esterilizan por medio de procesos de esterilización asépticos. Las composiciones desarrollan escaso o nulo sabor amargo o sabor residual con el tiempo y permanecen estables al pH y físicamente estables durante el período de caducidad de 12-18 meses a una temperatura de almacenamiento que varía de 1-25 °C. Las composiciones de componentes de envase tienen una cantidad de peróxido residual de menos de 0,5 ppm.

Se pueden preparar las composiciones ejemplificadas por medio de cualquier método conocido o apropiado para preparar líquidos nutricionales, incluyendo los métodos descritos en la presente memoria, en la cual se combinan los ingredientes seleccionados para dar lugar a una suspensión de carbohidrato-mineral por separado (CHO-MIN), una suspensión de proteína en agua por separado (PIW) y una suspensión de proteína en aceite por separado (PIF). Para cualquier suspensión individual, se mezclan los ingredientes juntos en condiciones apropiadas de temperatura y cizalladura para los materiales seleccionados, después de lo cual se combinan diferentes suspensiones en un tanque de mezcla, se someten a tratamiento con temperatura ultraelevada (UHT) y posteriormente se homogeneizan a aproximadamente 3000 psi. A continuación, se añaden las vitaminas, aromatizantes y otros materiales termosensibles a la mezcla homogeneizada. Se diluye la mezcla resultante con agua según sea necesario para lograr las concentraciones deseadas y la densidad (generalmente de aproximadamente 1,085 a aproximadamente 1,10 g/ml). A continuación, se somete el líquido nutricional resultante a esterilización aséptica y envasado usando botellas de plástico aptas para re-cierre de 240 ml. Las emulsiones envasadas tienen un pH de 3,5-7,5.

Ejemplo 4-7

60 Los ejemplos 4-7 ilustran emulsiones nutricionales de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades se listan en kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique lo

contrario.

Ingrediente	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Maltodextrina DE 9-12	120,0	120,0	120,0	120,0
Sacarosa	71,38	71,38	71,38	71,38
Concentrado de Proteína de Leche	18,65	18,65	18,65	18,65
Aceite de colza	27,5	27,5	27,5	27,5
Caseinato de sodio	26,68	26,68	26,68	26,68
Concentrado de Proteína de Soja	14,05	14,05	14,05	14,05
Aceite de Maíz	15,70	15,70	15,70	15,70
HMB de calcio monohidratado	6,00	6,5	7,0	4
Concentrado de Proteína de Suero	3,50	3,50	3,50	3,50
Fosfato de Magnesio	1,92	1,92	1,92	1,92
Citrato de Potasio	6,92	6,92	6,92	6,92
Citrato de Sodio	0,903	0,903	0,903	0,903
Lecitina	1,50	1,50	1,50	1,50
Tripolifosfato de Sodio	1,06	1,06	1,06	1,06
Fosfato de Potasio Dibásico	0,730	0,730	0,730	0,730
Cloruro de Potasio	1,04	1,04	1,04	1,04
Ácido Ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido de Potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Goma Gelán	0,050	0,050	0,050	0,050
Premezcla, Vitamina A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de Vitminas solubles en agua	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de Potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de Cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217
Aromatizante	3,3	3,3	3,3	3,3
Características				
Proteína soluble/Proteína total (peso/peso)	59 %	58 %	57 %	50 %
Proteína soluble/HMB de calcio (peso/peso)	6,2	5,6	5,1	7,5
Calcio disuelto (% en peso)	0,045 %	0,049 %	0,053 %	0,070 %
SCBC / calcio disuelto (peso/peso)	5,5	5,0	4,5	3,0
Citrato disuelto/calcio disuelto (equiv.)	3,5	3,0	2,5	1,5

Ejemplo 8-11

5 Estos ejemplos ilustran emulsiones nutricionales de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades se listan en kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique lo contrario.

10

Tabla 2: Emulsiones Nutricionales

Ingrediente	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Maltodextrina DE 9-12	120,0	120,0	120,0	120,0
Sacarosa	71,38	71,38	71,38	71,38
Concentrado de Proteína de Leche	14,65	13,65	12,65	11,65
Aceite de colza	27,5	27,5	27,5	27,5
Caseinato de sodio	30,68	31,68	32,68	33,68
Concentrado de Proteína de Soja	14,05	14,05	14,05	14,05
Aceite de Maíz	15,70	15,70	15,70	15,70
HMB de calcio monohidratado	6,00	6,5	7,0	7,5
Concentrado de Proteína de Suero	3,50	3,50	3,50	3,50
Fosfato de Magnesio	1,92	1,92	1,92	1,92
Citrato de Potasio	6,92	6,92	6,92	6,92
Citrato de Sodio	0,903	0,903	0,903	0,903
Lecitina	1,50	1,50	1,50	1,50
Tripolifosfato de Sodio	1,06	1,06	1,06	1,06
Fosfato de Potasio Dibásico	0,730	0,730	0,730	0,730
Cloruro de Potasio	1,04	1,04	1,04	1,04
Ácido Ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235

ES 2 436 890 T3

Carragenina	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido de Potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Goma Gelán	0,050	0,050	0,050	0,050
Premezcla, Vitamina A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de Vitminas solubles en agua	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de Potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de Cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217
Aromatizante	3,3	3,3	3,3	3,3
Características				
Proteína soluble/Proteína total (peso/peso)	63 %	64 %	65 %	66 %
Proteína soluble/HMB de calcio (peso/peso)	6,6	6,2	5,8	5,0
Calcio disuelto (% en peso)	0,045 %	0,049 %	0,053 %	0,070 %
SCBC / calcio disuelto (peso/peso)	5,5	5,0	4,5	3,0
Citrato disuelto/calcio disuelto (equiv.)	3,5	3,0	2,5	1,5

Ejemplo 12-15

- 5 Estos ejemplos ilustran emulsiones nutricionales de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades se listan en kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Maltodextrina DE 9-12	120,0	120,0	120,0	120,0
Sacarosa	71,38	71,38	71,38	71,38
Concentrado de Proteína de Leche	0,00	0,00	8,65	10,65
Aceite de colza	27,5	27,5	27,5	27,5
Caseinato de sodio	45,33	45,33	36,68	34,68
Concentrado de Proteína de Soja	0,00	0,00	12,05	9,05
Aceite de Maíz	15,70	15,70	15,70	15,70
HMB de calcio monohidratado	6,00	6,5	7,0	8,0
Concentrado de Proteína de Suero	17,55	17,55	5,50	8,50
Fosfato de Magnesio	1,92	1,92	1,92	1,92
Citrato de Potasio	6,92	6,92	6,92	6,92
Citrato de Sodio	0,903	0,903	0,903	0,903
Lecitina	1,50	1,50	1,50	1,50
Tripolifosfato de Sodio	1,06	1,06	1,06	1,06
Fosfato de Potasio Dibásico	0,730	0,730	0,730	0,730
Cloruro de Potasio	1,04	1,04	1,04	1,04
Ácido Ascórbico	0,235	0,235	0,235	0,235
Carragenina	0,150	0,150	0,150	0,150
Hidróxido de Potasio	0,136	0,136	0,136	0,136
Premezcla TM/UTM	0,1684	0,1684	0,1684	0,1684
Goma Gelán	0,050	0,050	0,050	0,050
Premezcla, Vitamina A, D, E	0,0758	0,0758	0,0758	0,0758
Premezcla de Vitminas solubles en agua	0,0728	0,0728	0,0728	0,0728
Yoduro de Potasio	0,00022	0,00022	0,00022	0,00022
Cloruro de Cromo	0,000217	0,000217	0,000217	0,000217
Aromatizante	3,3	3,3	3,3	3,3
Características				
Proteína soluble/Proteína total (peso/peso)	94 %	93 %	71 %	73 %
Proteína soluble/HMB de calcio (peso/peso)	9,8	9,0	6,4	5,1
Calcio disuelto (% en peso)	0,045 %	0,050 %	0,058 %	0,070 %
SCBC / calcio disuelto (peso/peso)	10	8,8	5,9	3,8
Citrato disuelto/calcio disuelto (equiv.)	3,8	3,4	2,9	1,5

Ejemplo 16-19

- 10 Estos ejemplos ilustran emulsiones nutricionales de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades se listan en kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 4: Emulsiones Nutricionales

Ingrediente	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Sacarosa	96,05	96,05	96,05	96,05
Maltodextrina DE 5	16,46	16,46	16,46	16,46
Concentrado de Proteína de Leche	18,95	0,00	8,95	25,00
Aceite de soja	13,31	13,31	13,31	13,31
Fructooligosacáridos	8,69	8,69	8,69	8,69
Concentrado de Proteína de Soja	13,80	0,00	10,80	5,92
Aceite de Colza	5,32	5,32	5,32	5,32
Caseinato de sodio	25,64	58,39	61,39	28,00
Aceite de maíz	11,70	11,70	11,70	11,70
HMB de calcio monohidratado	6,70	7,00	2,50	5,00
Fibra dietética	4,51	4,51	4,51	4,51
Concentrado de Proteína de Suero	3,44	3,44	13,44	2,92
Citrato de Potasio	4,48	4,48	4,48	4,48
Aromatizante	2,00	2,00	2,00	2,00
Fosfato de magnesio	2,75	2,75	2,75	2,75
Lecitina	1,50	1,50	1,50	1,50
Fosfato de di sodio dihidratado	0,436	0,436	0,436	0,436
Fosfato de potasio dibásico	0,556	0,556	0,556	0,556
Cloruro de sodio	0,498	0,498	0,498	0,498
Cloruro de colina	0,480	0,480	0,480	0,480
Ácido ascórbico	0,465	0,465	0,465	0,465
Carragenina	0,300	0,300	0,300	0,300
Minerales de traza/ultra traza	0,420	0,420	0,420	0,420
Cloruro de potasio	0,698	0,698	0,698	0,698
Hidróxido de potasio	0,321	0,321	0,321	0,321
L-carnitina	0,180	0,180	0,180	0,180
Premezcla de Vitaminas solubles en agua	0,07269	0,07269	0,07269	0,07269
Premezcla de Vitaminas DEK	0,128	0,128	0,128	0,128
Goma Gelán	0,050	0,050	0,050	0,050
Palmitato de Vitamina A	0,008245	0,008245	0,008245	0,008245
Vitamina D3	0,000399	0,000399	0,000399	0,000399
Yoduro de potasio	0,000194	0,000194	0,000194	0,000194
Características				
Proteína soluble/Proteína total (peso/peso)	58 %	95 %	80 %	61 %
Proteína soluble/HMB de calcio (peso/peso)	5,4	8,4	30	
Calcio disuelto (% en peso)	0,050 %	0,060 %	0,080 %	0,055 %
SCBC / calcio disuelto (peso/peso)	4,4	9,7	8,8	4,9
Citrato disuelto/calcio disuelto (equiv.)	1,3	3,1	2,7	2,9

Ejemplo 20-23

- 5 Estos ejemplos ilustran emulsiones nutricionales de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades se listan en kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique lo contrario.

Ingrediente	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Sacarosa	96,05	96,05	96,05	96,05
Maltodextrina DE 5	16,46	16,46	16,46	16,46
Concentrado de Proteína de Leche	24,98	0,00	25,00	10,00
Aceite de soja	13,31	13,31	13,31	13,31
Fructooligosacáridos	8,69	8,69	8,69	8,69
Concentrado de Proteína de Soja	13,64	0,00	5,87	10,64
Aceite de Colza	5,32	5,32	5,32	5,32
Caseinato de sodio	25,64	58,39	61,39	28,00
Aceite de maíz	11,70	11,70	11,70	11,70
HMB de calcio monohidratado	6,50	3,5	4,25	7,5
Fibra dietética	4,5	4,51	4,51	4,51
Concentrado de Proteína de Suero	3,40	17,04	6,87	6,40
Citrato de Potasio	4,48	4,48	4,48	4,48

Aromatizante	2,00	2,00	2,00	2,00
Fosfato de magnesio	2,75	2,75	2,75	2,75
Lecitina	1,50	1,50	1,50	1,50
Fosfato de di sodio dihidratado	0,436	0,436	0,436	0,436
Fosfato de potasio dibásico	0,556	0,556	0,556	0,556
Cloruro de sodio	0,498	0,498	0,498	0,498
Cloruro de colina	0,480	0,480	0,480	0,480
Ácido ascórbico	0,465	0,465	0,465	0,465
Carragenina	0,300	0,300	0,300	0,300
Minerales de traza/ultra traza	0,420	0,420	0,420	0,420
Cloruro de potasio	0,698	0,698	0,698	0,698
Hidróxido de potasio	0,321	0,321	0,321	0,321
L-carnitina	0,180	0,180	0,180	0,180
Premezcla de Vitaminas solubles en agua	0,07269	0,07269	0,07269	0,07269
Premezcla de Vitaminas DEK	0,128	0,128	0,128	0,128
Goma Gelán	0,050	0,050	0,050	0,050
Palmitato de Vitamina A	0,008245	0,008245	0,008245	0,008245
Vitamina D3	0,000399	0,000399	0,000399	0,000399
Yoduro de potasio	0,000194	0,000194	0,000194	0,000194
Características				
Proteína soluble/Proteína total (peso/peso)	56 %	94 %	74 %	68 %
Proteína soluble/HMB de calcio (peso/peso)	5,8	20	17	5,0
Calcio disuelto (% en peso)	0,057 %	0,085 %	0,079 %	0,060 %
SCBC / calcio disuelto (peso/peso)	2,9	7,9	6,8	4,7
Citrato disuelto/calcio disuelto (equiv.)	3,0	0,9	1,5	2,2

Ejemplo 24-27

- 5 Estos ejemplos ilustran líquidos transparentes, que no son emulsiones, de la presente divulgación, cuyos ingredientes se listan en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes están listadas como kilogramos por cada 1000 kilogramos de lote de producto, a menos que se especifique lo contrario. Los líquidos tienen un pH ajustado entre 4,5 y 7,2.

Ingrediente	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27
Agua de ingrediente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Sacarosa	27,5	27,5	27,5	27,5
HMB de calcio monohidratado	3,00	5,00	9,69	18,00
Monohidrocloreto de L-lisina	2,26	2,26	2,26	2,26
Aromatizante	1,80	1,80	1,80	1,80
Ácido cítrico	1,03	1,03	1,03	1,03
Ácido ascórbico	0,504	0,504	0,504	0,504
Ácido Málico	0,342	0,342	0,342	0,342
Sucralosa líquida (25 %)	0,194	0,194	0,194	0,194
Acesulfamo de potasio	0,113	0,113	0,113	0,113
Vitamina D3 dispersable en agua	0,0242	0,0242	0,0242	0,0242
Colorante	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición envasada que comprende un envase aséptico tratado con peróxido y un líquido nutricional sellado herméticamente en el interior, comprendiendo el líquido nutricional butirato de beta-hidroxi-beta-metilo y al menos uno de grasa, carbohidrato y proteína.
2. La composición envasada de la reivindicación 1, donde una mayoría en peso del envase aséptico tratado con peróxido es plástico.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, donde una mayoría en peso del envase aséptico tratado con peróxido es metal.
- 15 4. La composición envasada de la reivindicación 1, donde el líquido nutricional comprende de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 5,0 % de butirato de beta-hidroxi-beta metilo en peso del líquido nutricional.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, donde el líquido nutricional comprende grasa, carbohidrato, proteína y butirato de beta-hidroxi-beta metilo, donde la proteína comprende de un 50 % a un 100 % en peso de proteína soluble e incluye una proteína que contiene fosfoserina que tiene al menos aproximadamente 100 mmoles de fosfoserina por kilogramo de proteína que contiene fosfoserina.
6. La composición de la reivindicación 5, donde la proteína soluble está seleccionada entre caseinato de sodio, concentrado de proteína de suero o sus combinaciones.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1, donde el líquido nutricional tiene una proporción en peso de una capacidad de unión de calcio soluble con respecto a calcio soluble total de aproximadamente 2,3:1 a aproximadamente 12:1.
8. La composición de la reivindicación 1, donde el envase aséptico tratado con peróxido contiene al menos aproximadamente 13 centímetros cúbicos de espacio de cabecera.
- 30 9. Un método para preparar un líquido nutricional estable frente al pH en un envase aséptico tratado con peróxido, comprendiendo el método:
- 35 combinar una grasa, proteína, carbohidrato y butirato de beta-hidroxi-beta metilo juntos para formar un líquido nutricional;
 esterilizar el líquido nutricional;
 esterilizar asépticamente un envase por medio de tratamiento del interior del envase con una disolución que contiene peróxido; e
 introducir el líquido nutricional esterilizado en el interior del envase esterilizado de forma aséptica.
- 40 10. El método de la reivindicación 9, donde el envase aséptico tratado con peróxido comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en vidrio, plástico, metal, papel, cartón y sus combinaciones.
11. El método de la reivindicación 9, donde el envase aséptico tratado con peróxido se puede volver a cerrar.
- 45 12. El método de la reivindicación 9, donde la proteína incluye una proteína soluble seleccionada entre el grupo que consiste en caseinato de sodio, concentrado de proteína de suero y sus combinaciones.
- 50 13. El método de la reivindicación 9, donde la composición nutricional tiene una proporción en peso de una capacidad de unión de calcio soluble con respecto a calcio soluble total de aproximadamente 2,3:1 a aproximadamente 12:1.
14. El método de la reivindicación 9, donde el líquido nutricional comprende una proporción en peso de capacidad de unión de calcio soluble con respecto a calcio soluble total de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 12:1.
- 55 15. El método de la reivindicación 9, donde la disolución que contiene peróxido es agua oxigenada.