

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 225**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2012 PCT/US2012/023767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109105**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 12704992 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2672843**

54 Título: **Productos nutricionales que comprenden beta-hidroxi-beta-metilbutirato**

30 Prioridad:
07.02.2011 US 201161439950 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2018

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**JOHNS, PAUL W.;
PEREIRA, SUZETTE L. y
KENSLE, ANN M.**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 689 225 T3

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

DESCRIPCIÓN

Productos nutricionales que comprenden beta-hidroxi-beta-metilbutirato

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

5 La presente divulgación se refiere a productos nutricionales que contienen beta-hidroxi-beta-metilbutirato que son oxidativamente estables en presencia de hierro.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

10 Se conocen bien y están ampliamente disponibles los productos nutricionales que comprenden una selección dirigida de ingredientes de nutrición que incluyen generalmente proteína, lípidos, vitaminas y minerales, algunos de los cuales pueden proporcionar una única fuente de nutrición mientras que otros pueden proporcionar una fuente de complemento. Estos productos nutricionales incluyen polvos que se pueden reconstituir con agua u otro líquido acuoso, así como líquidos nutricionales listos para beber tales como leche o emulsiones basadas en proteína o líquidos no emulsionados. Estos productos nutricionales se usan frecuentemente para mejorar o mantener la salud muscular tanto en atletas, así como individuos en riesgo de padecer una enfermedad o afección asociada a la atrofia de los músculos esqueléticos.

15 Un problema común en muchos productos nutricionales que contienen proteína es la oxidación catalizada por metales de los lípidos (que incluyen DHA y ARA) y vitaminas, así como otros componentes de productos nutricionales propensos a la oxidación. La oxidación de estos componentes puede conducir a pérdidas medibles de los nutrientes, que incluyen, por ejemplo, lípidos, vitamina A, vitamina D y ácido fólico, así como aumentos en los sabores residuales de la oxidación de los lípidos, que ocurren generalmente durante el transcurso de la vida útil del producto. El hierro y el cobre generalmente se consideran las especies más altamente activas en esta catálisis oxidativa.

20 Estos problemas de oxidación de los nutrientes se han tratado previamente para enriquecer productos nutricionales con antioxidantes convencionales tales como vitamina E y palmitato de ascorbilo; enriquecer productos nutricionales con proteínas hidrolizadas, que pueden ejercer actividad antioxidante; usar protección con nitrógeno para reducir el oxígeno del espacio de cabeza en los recipientes que contienen los productos nutricionales; y sustituir las sales de hierro parcialmente solubles en los productos nutricionales para minimizar la oxidación conducida por el hierro. Hasta la fecha, sin embargo, estas soluciones no han sido capaces de inhibir completamente los problemas de oxidación de los nutrientes asociados a muchos productos nutricionales.

25 Por tanto, sería deseable formular los productos nutricionales con nutrientes adicionales que incluyeran vitaminas y lípidos de forma que los nutrientes fueran oxidativamente estables, aunque las soluciones no hayan sido capaces de inhibir completamente los problemas de oxidación de nutrientes asociados a muchos productos nutricionales.

30 Kreider et al., 1999, divulgan la complementación de HMB a polvo de hidrato de carbono enriquecido por vitamina/mineral. El documento US2005/0215640 se refiere a completar los productos nutricionales que comprenden HMB. El documento WO2012/088075 (relevante bajo el Art. 54(3) CPE solo) se refiere a completar los polvos nutricionales que comprenden HMB de calcio y ácido linoléico conjugado.

35 Por tanto, sería deseable formular productos nutricionales con nutrientes adicionales que incluyeran vitaminas y lípidos de forma que los nutrientes fueran oxidativamente estables con el tiempo, incluso en presencia de hierro y cobre. Además, sería beneficioso si los productos nutricionales tuvieran color y/o sabor global mejorado.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

40 Una realización de la divulgación que no se encuentra dentro de las reivindicaciones se refiere a un polvo nutricional que comprende desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 % en peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato, desde aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 5 % en peso de hierro, y al menos un nutriente seleccionado de grasa, proteína o hidrato de carbono.

45 Otra realización de la divulgación que no se encuentra dentro de las reivindicaciones se refiere a una composición envasada que comprende un recipiente metálico y un producto nutricional envasado en su interior. El producto nutricional comprende desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 % en peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato y al menos un nutriente seleccionado de grasa, proteína o hidrato de carbono.

50 Otra realización de la divulgación que no se encuentra dentro de las reivindicaciones se refiere a un polvo nutricional que comprende desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 % en peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato, desde aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 5 % en peso de hierro y grasa.

La presente invención se refiere al uso de un polvo nutricional para proporcionar un líquido nutricional reconstituido mezclando el polvo nutricional con agua, comprendiendo el polvo nutricional desde 0,1 % hasta 10 % en peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato, desde 0,001 % hasta 5 % en peso de hierro y desde 5,0 % hasta 10 % en peso de grasa, en el que la grasa comprende desde 0,01 % hasta 5 % en peso de un ácido graso poliinsaturado de cadena

larga obtenido de aceite de pescado, y en el que la relación de peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato: hierro es desde 150:1 hasta 600:1. La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

5 Se ha encontrado que la oxidación catalizada por metal de nutrientes tales como lípidos y vitaminas en productos nutricionales puede dar como resultado que los productos proporcionen una cantidad reducida de nutrientes al usuario final. Los productos también pueden tener una vida útil reducida. Además, en algunos casos los productos pueden tener sabores residuales y color desagradables.

10 Se ha descubierto que el beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB) proporciona propiedades antioxidantes deseables en productos nutricionales formando una sal insoluble con componentes de metal de transición solubles no deseables, tales como hierro y cobre, que normalmente están incluidos en el producto nutricional como nutrientes, o que entran en el producto a través del contacto con el envase metálico. Estas sales insolubles tienen reactividad oxidativa reducida en comparación con sus formas solubles libres. Como tales, la inclusión de HMB en productos nutricionales puede proporcionar protección oxidativa a los productos inhibiendo y/o reduciendo la capacidad de los componentes oxidativos para catalizar la oxidación de los componentes oxidativamente sensibles, tales como lípidos y vitaminas. Además, inhibiendo oxidación de nutrientes, la inclusión de HMB en los productos nutricionales puede prolongar la vida útil, así como mejorar el aroma y el color en los productos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B representan las capacidades de HMB y ácido cítrico para unirse a hierro reactivo durante el intervalo de concentración de 10 meq/l a 40 meq/l como se analiza en el Ejemplo 2.

Las Figuras 2A y 2B representan la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 3.

20 La Figura 3 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 4.

La Figura 4 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 4.

La Figura 5 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 4.

La Figura 6 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 5.

La Figura 7 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 5.

25 La Figura 8 representa la capacidad de tamponamiento de HMB como se analiza en el Ejemplo 5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

30 Las composiciones y polvos nutricionales envasados de la presente divulgación comprenden HMB para reducir o eliminar la actividad oxidante de componentes tales como hierro, cobre, cinc y manganeso en las composiciones y polvos. Las características esenciales de las composiciones envasadas y los polvos nutricionales y métodos de preparación de las composiciones envasadas y polvos nutricionales, así como algunas de las muchas variaciones y adiciones opcionales, se describen en detalle en lo sucesivo.

35 El término "HMB de calcio", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a la sal de calcio de beta-hidroxi-beta-metilbutirato (también denominado ácido beta-hidroxil-3-metilbutírico, ácido beta-hidroxi-isovalérico, o HMB), que se encuentra de manera más habitual en una forma de monohidratada. Todos los pesos, porcentajes y concentraciones, como se usan en el presente documento para caracterizar HMB de calcio, se basan en el peso del monohidrato de HMB de calcio, a menos que se especifique de otro modo.

El término "polvo nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a polvos nutricionales que generalmente son partículas capaces de fluir, y que son reconstituibles con un líquido acuoso, y que son adecuados para administración por vía oral a un ser humano.

40 Los términos "grasa" y "aceite", como se usan en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se usan indistintamente para referirse a materiales de lípido derivados o procesados de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales de lípido sintéticos, mientras que dichos materiales sintéticos sean adecuados para administración por vía oral a los seres humanos.

45 El término "estable en anaquel", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un producto nutricional que sigue estando comercialmente estable después de ser envasado y luego almacenado a 18-24 °C durante al menos 3 meses, incluyendo desde aproximadamente 6 meses hasta aproximadamente 24 meses, y también incluyendo desde aproximadamente 12 meses hasta aproximadamente 18 meses.

50 El término "producto nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refieren a líquidos nutricionales y polvos nutricionales, el último de los cuales se puede reconstituir para formar un líquido nutricional, y son adecuados para consumo oral por un ser humano.

El término "líquido nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a productos nutricionales en forma líquida listos para beber y a líquidos nutricionales preparados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en el presente documento antes de su uso.

5 El término "recipiente metálico", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un envase dentro del que se expone un producto nutricional a al menos una superficie metálica, que incluye envases donde una parte minoritaria del área superficial interior del envase es metal. El "recipiente metálico" incluye al menos un componente metálico seleccionado de hierro, cobre, cinc y manganeso.

10 Todos los porcentajes, partes y relaciones, como se usan en el presente documento, son en peso del producto total, a menos que se especifique de otro modo. Todos aquellos pesos, como se refieren a ingredientes enumerados, se basan en el nivel activo y, por tanto, no incluyen disolventes o subproductos que se puedan incluir en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique de otro modo.

Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente divulgación deben incluir la característica o limitación plural correspondiente, y viceversa, a menos que se especifique de otro modo o se implique claramente al contrario por el contexto al que se hace referencia.

15 Todas las combinaciones de método o etapas de proceso, como se usan en el presente documento, se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique de otro modo o se implique claramente al contrario por el contexto en el que se hace la combinación mencionada.

20 Las diversas realizaciones de las composiciones envasadas y polvos nutricionales de la presente divulgación también pueden estar sustancialmente libres de cualquier ingrediente o característica esencial opcional o seleccionado descrito en el presente documento, a condición de que la composición restante o polvo todavía contenga todos los ingredientes o características requeridos como se describe en el presente documento. En este contexto, y a menos que se especifique de otro modo, el término "sustancialmente libre" significa que la composición o polvo seleccionado contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, normalmente menos de aproximadamente 1 %, que incluye menos de aproximadamente 0,5 %, que incluye menos de aproximadamente 25 0,1 %, y también que incluye cero por ciento en peso de dicho ingrediente esencial opcional o seleccionado.

Las composiciones envasadas y polvos pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en los elementos esenciales de los productos como se describe en el presente documento, así como cualquier elemento adicional u opcional descrito en el presente documento o de otro modo útil en las aplicaciones de productos nutricionales.

Forma de producto

30 Los productos nutricionales pueden incluir líquidos nutricionales y formas sólidas nutricionales, que incluyen líquidos emulsionados, polvos, que incluyen polvos mezclados en seco y/o secados por pulverización que se pueden diluir con agua u otros líquidos acuosos para formar un líquido nutricional antes de uso, barras nutricionales y similares. La invención es el uso de un polvo que se diluye con agua.

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

40 Además, en otra realización, la forma del producto incluye una composición envasada que comprende un recipiente metálico y un producto nutricional dispuesto en su interior. El producto nutricional dispuesto dentro del recipiente metálico es un polvo nutricional. Normalmente, los recipientes metálicos incluyen al menos una superficie interior metálica. En algunas realizaciones, el recipiente metálico incluye al menos 10 % de metal sobre una superficie interior, incluyendo desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 90 %, incluyendo también desde aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 70 %, e incluyendo también desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 50 %, e incluyendo también desde aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 35 %. La 45 inclusión de HMB en el producto nutricional dispuesto dentro del recipiente metálico es particularmente beneficiosa, ya que los metales de transición, que incluyen hierro y cobre, pueden migrar del recipiente metálico al producto nutricional con el tiempo.

Sólidos nutricionales

50 Las formas sólidas de los productos nutricionales comprenden HMB y grasa y opcionalmente proteína, y/o hidrato de carbono, y están en forma de un polvo. Estos productos normalmente están en forma de polvos nutricionales que son composiciones en partículas capaces de fluir o sustancialmente capaces de fluir, o al menos composiciones en partículas que pueden fácilmente ser servidas con cuchara y medidas con una cuchara u otro dispositivo similar, en la que el polvo se puede reconstituir fácilmente por el usuario previsto con agua, según la invención, para formar una formulación nutricional para uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente 55 dentro de aproximadamente 48 horas, normalmente dentro de aproximadamente 24 horas, lo más normalmente poco después de o dentro de 20 minutos desde la reconstitución.

En una realización, los polvos nutricionales incluyen HMB, al menos una porción de los cuales es HMB que se ha secado por pulverización con uno o más de los otros componentes del polvo nutricional. En algunas realizaciones, 100 % del HMB presente en los polvos nutricionales es HMB que se ha secado por pulverización con uno o más de los otros componentes del polvo nutricional. Alternativamente, el polvo nutricional puede contener HMB mezclado en seco o combinado en seco en una cantidad hasta 100 % de la concentración total de HMB.

Líquidos nutricionales

Los líquidos nutricionales, que incluyen emulsiones nutricionales, comprenden HMB y pueden ser emulsiones acuosas que comprenden además proteína, grasa e hidrato de carbono. Estos líquidos son líquidos capaces de fluir o bebibles a desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 °C y normalmente están en forma de emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, o acuosas complejas, aunque dichas emulsiones se encuentran de manera más habitual en forma de emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase aceitosa discontinua.

Los líquidos nutricionales pueden ser y normalmente son estables en anaquel. Los líquidos nutricionales normalmente contienen hasta aproximadamente 95 % en peso de agua, incluyendo desde aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 95 %, incluyendo también desde aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 90 %, e incluyendo también desde aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 85 %, de agua en peso del líquido nutricional.

Los líquidos nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero lo más normalmente tienen una densidad superior a aproximadamente 1,01 g/ml, incluyendo desde aproximadamente 1,06 g/ml hasta aproximadamente 1,12 g/ml, e incluyendo también desde aproximadamente 1,085 g/ml hasta aproximadamente 1,10 g/ml.

Los líquidos nutricionales pueden tener una densidad calórica confeccionada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos los líquidos comprenden desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 kcal/240 ml, incluyendo desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 350 kcal/240 ml, e incluyendo también desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 320 kcal/240 ml.

El líquido nutricional puede tener un pH que varía desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 8, pero de forma más conveniente está en un intervalo de desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 7,5, incluyendo desde aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,3, e incluyendo desde aproximadamente 6,2 hasta aproximadamente 7,2.

Beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB)

Los productos nutricionales comprenden HMB, lo cual significa que los productos se formulan o bien con la adición de HMB, más habitualmente como un monohidrato de calcio, o se preparan de otro modo para contener HMB en el producto acabado. Cualquier fuente de HMB es adecuada para su uso en el presente documento, a condición de que el producto acabado contenga HMB, aunque dicha fuente es preferentemente HMB de calcio y se añade más habitualmente como tal a los productos nutricionales durante la formulación.

Aunque el monohidrato de HMB de calcio es la fuente preferida de HMB para su uso en el presente documento, otras fuentes adecuadas pueden incluir HMB como el ácido libre, una sal, una sal anhidra, un éster, una lactona, u otras formas de producto que proporcionan de otro modo una forma biodisponible de HMB del producto nutricional. Ejemplos no limitantes de sales de HMB adecuadas para su uso en el presente documento incluyen sales de HMB, hidratadas o anhidras, de sodio, potasio, magnesio, calcio, u otra forma de sal no tóxica. Se prefiere el monohidrato de HMB de calcio y está comercialmente disponible de Technical Sourcing International (TSI) de Salt Lake City, Utah y de Lonza Group Ltd. (Basilea, Suiza).

La concentración de HMB en los líquidos nutricionales puede variar hasta aproximadamente 10 %, incluyendo desde aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 10 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 5,0 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 2 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,4 % hasta aproximadamente 1,5 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 0,6 % en peso del líquido nutricional. En una realización específica, el HMB está presente en el líquido nutricional en una cantidad desde aproximadamente 0,67 % en peso del líquido nutricional.

La concentración total de HMB de calcio en los polvos nutricionales puede variar hasta aproximadamente 10 %, incluyendo desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 8 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,2 % hasta aproximadamente 5,0 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 3 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 1,5 %, e incluyendo también desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 0,6 % en peso del polvo nutricional. Toda o una porción del HMB en el polvo nutricional puede ser HMB secado por pulverización, como se trata en el presente documento.

La concentración total de HMB en el polvo nutricional se describe en relación con la cantidad de hierro. Específicamente, la relación de peso de HMB con respecto a hierro es desde 150:1 hasta 600:1, deseablemente desde 180:1 hasta 600:1, y deseablemente desde 200:1 hasta 600:1.

5 Los productos nutricionales pueden proporcionar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 gramos/día de HMB. Por consiguiente, los productos nutricionales pueden proporcionar desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 gramos, que incluyen desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,7 gramos, que incluyen aproximadamente 1,5 gramos de HMB por ración, en los que la ración puede ser aproximadamente 240 ml de líquido nutricional listo para el consumo o aproximadamente 240 ml de sólido nutricional reconstituido. En una realización específica, HMB se proporciona a un nivel de aproximadamente 1,58 gramos por 240 ml. Se puede administrar a un individuo una ración por día, dos raciones por día, tres raciones por día, o cuatro o más raciones por día para recibir la cantidad deseada de HMB del producto nutricional.

Componente oxidativamente activo

15 Los productos nutricionales de algunas realizaciones de la presente divulgación pueden incluir componentes oxidativamente activos; es decir, componentes que catalizan activamente o de otro modo dan como resultado la oxidación de al menos un nutriente en el producto nutricional. Por ejemplo, muchos productos nutricionales pueden incluir un componente de metal de transición, tal como hierro, cinc, manganeso o cobre, que puede modificar las características físicas, nutricionales, químicas, hedónicas o de procesamiento de los productos, o sirven de componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se usan en una población dirigida. Generalmente, el componente de metal de transición está presente en el producto nutricional en una concentración de desde 20 aproximadamente 0,00001 % hasta aproximadamente 5 %, incluyendo desde aproximadamente 0,0001 % hasta aproximadamente 1 %, incluyendo desde aproximadamente 0,00001 % hasta aproximadamente 0,1 % en peso del producto nutricional.

25 En algunos productos nutricionales, sin embargo, estos componentes metálicos pueden causar la oxidación no deseada de nutrientes sensibles tales como vitaminas (incluyendo, por ejemplo, vitamina C, vitamina A, vitamina D, vitamina B12, vitamina E y ácido fólico), lípidos (incluyendo, por ejemplo, aceite de pescado, aceite marino, DHA y ARA), y proteínas.

30 En algunas realizaciones, el producto nutricional se envasa en un recipiente metálico, o un recipiente que está parcialmente hecho de metal, de forma que el producto esté en contacto al menos parcial con el metal. Muchos recipientes metálicos pueden incluir componentes metálicos tales como hierro, cobre, cinc y manganeso que pueden convertirse en o migrar en el producto nutricional envasado en su interior. Con el tiempo, la concentración de estos componentes metálicos puede aumentar a niveles suficientes para catalizar las reacciones de oxidación que dan como resultado la oxidación no deseada de nutrientes deseables.

Macronutrientes

35 Los productos nutricionales pueden comprender además uno o más macronutrientes opcionales que incluyen proteínas, lípidos, hidratos de carbono, y sus combinaciones. Los productos nutricionales se formulan deseablemente para contener los tres macronutrientes. Los líquidos reconstituidos de la presente invención comprenden grasa.

40 Los macronutrientes adecuados para su uso en el presente documento incluyen cualquier proteína, lípido o hidrato de carbono o fuente del mismo que sea conocida o de otro modo adecuada para su uso en un líquido nutricional oral, a condición de que el macronutriente opcional sea seguro y eficaz para administración por vía oral y sea de otro modo compatible con los otros ingredientes en el producto nutricional.

45 La concentración o cantidad de lípido, hidrato de carbono y proteína opcionales en el líquido nutricional puede variar considerablemente dependiendo de la aplicación nutricional particular del producto. Estos macronutrientes opcionales se formulan más habitualmente dentro de cualquiera de los intervalos incorporados descritos en las siguientes tablas.

Nutriente (% de calorías totales)	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C
Hidrato de carbono	0-100	10-70	40-50
Lípido	0-100	20-65	35-55
Proteína	0-100	5-40	15-25

Cada valor numérico precedido por el término "aproximadamente"

Nutriente (% de la composición)	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F
---------------------------------	-----------	-----------	-----------

Hidrato de carbono	0-98	1-50	10-30
Lípido	0-98	1-30	3-15
Proteína	0-98	1-30	2-10

Cada valor numérico precedido por el término "aproximadamente"

Proteína

Es adecuada cualquier proteína o fuente de la misma que sea adecuada para su uso en productos nutricionales orales y sea compatible con los elementos y características esenciales de dichos productos.

5 La concentración de proteína en el líquido nutricional puede variar desde aproximadamente 1,0 % hasta aproximadamente 30 %, incluyendo desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15 %, e incluyendo también desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 10 %, e incluyendo también desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 7 % en peso del líquido nutricional.

10 Para realizaciones en polvo, la concentración de proteína puede variar desde aproximadamente 1,0 % hasta aproximadamente 50 %, incluyendo desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 50 %, e incluyendo también desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 30 % en peso del polvo nutricional.

15 Ejemplos no limitantes de proteína adecuada o fuentes de la misma para su uso en los productos nutricionales incluyen proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, o fuentes de proteína, que pueden obtenerse de cualquier fuente conocida o de otro modo adecuada tal como leche (por ejemplo, caseína, suero de leche), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), verduras (por ejemplo, soja o guisante) o sus combinaciones. Ejemplos no limitantes de dichas proteínas incluyen aislados de proteína de la leche, concentrados de proteína de la leche, aislado de proteína de caseína, proteína de suero de leche, caseinatos de sodio o calcio, leche entera de vaca, leche parcialmente o completamente desnatada, aislados de proteína de soja, concentrados de proteína de soja, etc.

20 **Hidrato de carbono**

Es adecuado cualquier hidrato de carbono que sea adecuado para su uso en un producto nutricional oral y sea compatible con los elementos esenciales y características de dichos productos.

25 Las concentraciones de hidratos de carbono en el líquido nutricional, por ejemplo, pueden variar desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 40 %, que incluyen desde aproximadamente 7 % hasta aproximadamente 30 %, que incluyen desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 25 % en peso del líquido nutricional. En una realización específica, el hidrato de carbono está presente en el líquido nutricional en una cantidad de aproximadamente 10,2 % en peso del líquido nutricional.

30 Las concentraciones de hidratos de carbono en el polvo nutricional pueden variar desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 90 %, que incluyen desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 80 %, que incluyen además desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 60 % en peso del polvo nutricional. En una realización específica, el hidrato de carbono está presente en el polvo nutricional en una cantidad de aproximadamente 58 % en peso del polvo nutricional.

35 Ejemplos no limitantes de hidratos de carbono adecuados o fuentes de los mismos para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento pueden incluir maltodextrina, almidón hidrolizado o modificado o almidón de maíz, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, hidratos de carbono derivados del arroz, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz rico en fructosa, miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), edulcorantes artificiales (por ejemplo, sucralosa, acesulfamo potásico, estevia) y sus combinaciones. Un hidrato de carbono particularmente deseable es una maltodextrina de bajo equivalente en dextrosa (DE).

40 **Grasa**

Es adecuada cualquier grasa, más normalmente grasa emulsionada que sea adecuada para su uso en un producto nutricional oral y sea compatible con los elementos y características esenciales de dichos productos.

45 La grasa puede estar presente en los líquidos nutricionales en una cantidad de desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 30 %, incluyendo desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 %, incluyendo desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15 %, e incluyendo también desde aproximadamente 1,5 % hasta aproximadamente 5 % en peso del líquido nutricional. En una realización específica, el líquido nutricional incluye grasa en una cantidad de aproximadamente 1,6 % en peso del líquido nutricional.

La grasa está presente en el polvo nutricional desde 5,0 % hasta 10 % en peso del polvo nutricional. En una

realización específica, el polvo nutricional incluye grasa en una cantidad de aproximadamente 7,5 % en peso del polvo nutricional.

5 Ejemplos no limitantes de grasas adecuadas o fuentes de las mismas para su uso en los productos nutricionales descritos en el presente documento incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de alazor, aceite de alazor rico en oleico, aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol rico en oleico, aceites de palma y de semilla de palma, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de pescado, aceites de semilla de algodón, y sus combinaciones.

10 La grasa incluye un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC-PUFA). Los LC-PUFA, y particularmente PUFA omega-3 y omega-6, pueden proporcionar beneficios nutricionales al usuario, tales como ayudar a mantener el rendimiento del corazón y sistema cardiovascular, reducir los niveles de triglicéridos (grasas) en la sangre, ayudar a regular la tensión arterial y ayudar a mantener un latido regular del corazón. Además, se ha mostrado que los LC-PUFA omega-3 son útiles en mantener los huesos y articulaciones sanos y un cerebro sano. Estos LC-PUFA pueden generalmente ser oxidativamente inestables durante un tiempo prolongado cuando se incluyen en productos nutricionales que también incluyen metales, tales como hierro y cobre. Como se observa anteriormente, incluyendo HMB en los productos nutricionales, se puede reducir la tasa de oxidación de LC-PUFA con el tiempo.

15 LC-PUFA a modo de ejemplo para su uso en los productos nutricionales incluyen ácido araquidónico (ARA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido linoleico, ácido linolénico (alfa ácido linolénico) y ácido gamma-linolénico derivados de fuentes de aceite tales como aceites vegetales, plancton marino, aceites fúngicos y aceites de pescado. Los LC-PUFA de la invención se obtienen de aceites de pescado tales como aceite de sábalo atlántico, salmón, boquerón, bacalao, fletán, atún o arenque.

Estos LC-PUFA están incluidos en una cantidad de desde 0,01 % hasta 5 % en peso de grasa total en el polvo.

Ingredientes opcionales

25 Los productos nutricionales que comprenden HMB pueden comprender además otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, nutricionales, químicas, hedónicas o de procesamiento de los productos o sirven de componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se usan en una población dirigida. Se conocen muchos de dichos ingredientes opcionales o son de otro modo adecuados para su uso en otros productos nutricionales y también se pueden usar en los productos nutricionales descritos en el presente documento, a condición de que dichos ingredientes opcionales sean seguros y eficaces para administración por vía oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes en la forma de producto seleccionada.

30 Ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, picolinato de cromo, activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describe en el presente documento, colorantes, aromas, espesantes y estabilizantes, etc.

35 Los productos pueden comprender además vitaminas o nutrientes relacionados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales, y sus derivados, y sus combinaciones. Las realizaciones particularmente preferidas incluyen una o más de las siguientes vitaminas: ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, vitamina D y vitamina E.

40 Cuando se usa en los productos nutricionales, la cantidad de vitaminas variará dependiendo de la vitamina específica usada, así como los otros componentes de los productos nutricionales. Por ejemplo, cuando el producto nutricional incluye ácido fólico, el producto nutricional normalmente incluye desde aproximadamente 0,000001 % hasta aproximadamente 0,001 % en peso de ácido fólico, incluyendo desde aproximadamente 0,000005 % hasta aproximadamente 0,0002 % en peso, e incluyendo desde aproximadamente 0,00001 % hasta aproximadamente 0,0001 % en peso del producto nutricional.

45 Cuando la vitamina D se incluye en el producto nutricional, la vitamina D se incluye en el producto nutricional en cantidades de desde aproximadamente 0,0000001 % hasta aproximadamente 0,00001 %, incluyendo desde aproximadamente 0,0000005 % hasta aproximadamente 0,000002 %, e incluyendo desde aproximadamente 0,0000003 % hasta aproximadamente 0,000003 % en peso del producto nutricional.

Los productos pueden comprender además minerales adicionales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fósforo, magnesio, calcio, sodio, potasio, molibdeno, cromo, selenio, cloruro, y sus combinaciones.

50 Los productos también pueden incluir uno o más agentes aromatizantes o de enmascaramiento. Los agentes aromatizantes o de enmascaramiento adecuados incluyen edulcorantes naturales y artificiales, fuentes de sodio tales como cloruro sódico e hidrocoloides, tales como goma guar, goma xantana, carragenina, goma gellan, goma arábica y sus combinaciones.

Métodos de fabricación

Los líquidos nutricionales se pueden fabricar por cualquier método conocido o de otro modo adecuado para preparar líquidos nutricionales, que incluyen emulsiones tales como emulsiones nutricionales a base de leche.

5 En un proceso de fabricación adecuado, se prepara un líquido nutricional usando al menos tres suspensiones separadas, que incluyen una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de hidrato de carbono-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PIW). La suspensión de PIF se forma calentando y mezclando los aceites seleccionados (por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de pescado, etc.) y luego añadiendo un emulsionante (por ejemplo, lecitina), vitaminas liposolubles y una porción de la proteína total (por ejemplo, concentrado de proteína de leche, etc.) con calor y agitación continuos. La suspensión de CHO-MIN se forma
10 añadiendo con agitación calentada al agua: minerales (por ejemplo, citrato de potasio, difosfato de potasio, citrato de sodio, etc.), oligoelementos y ultraoligoelementos (premezcla de TM/UTM), espesantes o agentes de suspensión (por ejemplo, Avicel, gellan, carragenina) y HMB. La suspensión de CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor y agitación continuos antes de añadir minerales adicionales (por ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro de potasio, etc.) y/o hidratos de carbono (por ejemplo, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). La suspensión de PIW se forma entonces mezclando con calor y agitación la proteína restante
15 (por ejemplo, caseinato de sodio, concentrado de proteína de soja, etc.) en agua.

Las suspensiones resultantes se combinan entonces juntas con agitación calentada y se ajusta el pH al intervalo deseado, normalmente de 6,6-7,0, después de lo cual la composición se somete a procesamiento breve a alta temperatura (HTST) durante el cual la composición se trata con calor, se emulsiona y se homogeneiza, y entonces
20 se deja enfriar. Se añaden vitaminas hidrosolubles y ácido ascórbico, el pH se ajusta nuevamente al intervalo deseado, si fuera necesario, se añaden sabores y se añade agua para lograr el nivel de sólidos total deseado. La composición se envasa entonces asépticamente para formar una emulsión nutricional asépticamente envasada, o la composición se añade a recipientes estables en retorta y entonces se somete a esterilización en retorta para formar las emulsiones nutricionales esterilizadas en retorta.

25 Los procesos de fabricación para las emulsiones nutricionales se pueden llevar a cabo de distintas formas de las expuestas en el presente documento sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente divulgación. Las presentes realizaciones se deben considerar, por tanto, en todos los aspectos ilustrativos y no restrictivas y que todos los cambios y equivalentes también entran dentro de la descripción de la presente divulgación.

30 El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización o polvo nutricional mezclado en seco, se puede preparar por cualquier conjunto de técnicas conocidas o de otro modo eficaces, adecuadas para la preparación y formulación de un polvo nutricional.

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

Un método de preparación del polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión acuosa o líquido que comprende HMB, y opcionalmente proteína, hidrato de carbono y grasa, y entonces secar por pulverización la suspensión o líquido para producir un polvo nutricional secado por pulverización.
40 El método puede comprender además la etapa de secar por pulverización, mezclar en seco, o añadir de otro modo ingredientes nutricionales adicionales, que incluyen uno cualquiera o más de los ingredientes descritos en el presente documento, al polvo nutricional secado por pulverización.

Los métodos de fabricación se formulan preferentemente con HMB de calcio, que se formula de manera más habitual como monohidrato de HMB de calcio, como la fuente de HMB para su uso en los métodos.

Métodos de uso

Los productos nutricionales se pueden administrar por vía oral según se necesite para proporcionar el nivel de nutrición deseado, más habitualmente en forma de una a dos raciones diarias, en una o dos o más dosis divididas
50 diariamente, por ejemplo, tamaños de raciones que varían normalmente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 ml, que incluyen desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 ml, que incluyen desde aproximadamente 190 ml hasta aproximadamente 240 ml.

El uso de HMB en los productos nutricionales proporciona un producto oxidativamente estable en anaquel que tiene reducida decoloración que es útil como fuente de nutrición. Particularmente, cuando se usa en un producto nutricional con un componente oxidativamente activo tal como hierro o cobre, por ejemplo, el HMB reduce la capacidad del componente oxidativamente activo para catalizar la oxidación de nutrientes sensibles en el producto.
55 Por ejemplo, cuando se usa HMB con el componente oxidativamente activo hierro, el HMB forma una sal férrica insoluble con el hierro soluble en el producto. La forma de sal insoluble tiene actividad oxidativa significativamente menor en comparación con la del hierro soluble. Esta reacción inhibe la capacidad del hierro para catalizar la

oxidación de componentes oxidables tales como lípidos, vitaminas y cadenas laterales de proteína, que incluyen metionina.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o características de los productos nutricionales de la presente divulgación. Los ejemplos se dan únicamente con el fin de ilustración y no se deben interpretar como limitaciones de la presente divulgación, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basadas en el peso total del producto, a menos que se especifique de otro modo.

10 Los productos ejemplificados son productos nutricionales preparados según los métodos de fabricación bien conocidos en la industria de la nutrición para preparar emulsiones y polvos nutricionales.

Ejemplo 1

En este ejemplo, se compara la capacidad del HMB para unirse al hierro con la de diversos ácidos orgánicos y minerales.

15 Antes de preparar las disoluciones de muestra, se prepara ácido libre de HMB por retirada de intercambio catiónico del calcio de CaHMB (Lonza Group Ltd., Basilea, Suiza). Todas las disoluciones de muestra se preparan mezclando el ácido seleccionado en agua a una concentración de 26,15 mM. El pH de las disoluciones de muestra se ajusta a 7,0 con hidróxido sódico (NaOH). Se añade hierro a 20 mg/l como fumarato ferroso, y las disoluciones se agitan durante tres horas a temperatura ambiente (TA).

20 Entonces se preparan las muestras para la determinación de "hierro reactivo" centrifugando a 10.000 x g durante cinco minutos y luego diluyendo el sobrenadante (2 volúmenes a 10 volúmenes) en acetato sódico 0,10 M a un pH de 4,0. El análisis se realiza usando colorimetría con FerroZine. "Hierro reactivo" es el hierro que se compleja con el reactivo FerroZine para dar el color medido por espectrometría. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ácido (a 26,15 mM, pH ajustado a 7,0)	Hierro añadido como fumarato ferroso, mg/l	Hierro reactivo después de 3 h/TA, mg/l	Hierro reactivo, % de hierro añadido
Control (sin ácido)	20,0	13,2	66 %
Ácido clorhídrico	20,0	14,4	72 %
Ácido cítrico	20,0	11,7	58 %
2,2-HMB ^a	20,0	5,30	26 %
2,3-HMB ^b	20,0	4,20	21 %
HMB ^c	20,0	3,61	18 %
Ácido fosfórico	20,0	1,23	6 %
Ácido acético	20,0	0,63	3 %

^aÁcido 2-hidroxi-2-metilbutírico

^bÁcido 2-hidroxi-3-metilbutírico

^cÁcido 3-hidroxi-3-metilbutírico

25 Como se muestra en la Tabla 1, el único ácido que aumentó el hierro reactivo frente al control libre de ácido es el ácido mineral fuerte ácido clorhídrico. Todos los ácidos orgánicos, que incluyen ácido cítrico, disminuyeron el hierro reactivo, debido a la formación de sal de hierro a pH neutro. En particular, HMB disminuyó también el hierro reactivo, que es indicativo de la capacidad del HMB para unirse al hierro y reducir su reactividad y, por tanto, su capacidad catalítica oxidativa.

Ejemplo 2

30 En este ejemplo, se compara la capacidad del HMB, durante el intervalo de concentración de 10 meq/l (1,2 g/l) a 40 meq/l (4,7 g/l), para unirse a hierro con las concentraciones de equivalentes de ácido cítrico.

Se preparan disoluciones de muestra y se analizan como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran

en la Tabla 2, así como en las Figuras 1A y 1B.

Tabla 2

Concentración de ácido, meq/l	Ácido cítrico, pH 7 con NaOH		HMB, pH 7 con NaOH	
	Hierro reactivo, mg/l	Hierro reactivo, % de control	Hierro reactivo, mg/l	Hierro reactivo, % de control
10	5,6	33 %	9,9	59 %
20	5,8	34 %	6,2	37 %
30	6,4	38 %	3,2	19 %
40	7,4	44 %	1,4	8,3 %

- 5 Como se muestra en la Tabla 2 y las Figuras 1A y 1B, el hierro reactivo aumenta a medida que aumenta la concentración de ácido cítrico, pero disminuye a medida que aumenta la concentración de HMB. Este resultado parece ser atribuible a la formación de complejos de hierro soluble por ácido cítrico, a diferencia de la formación de sales férricas insolubles por HMB. Por consiguiente, se muestra que la adición de HMB reduce la cantidad de hierro reactivo en disolución, de forma que el hierro no estaría disponible para la oxidación catalítica.

Ejemplo 3

- 10 En este ejemplo, se analiza la capacidad de tamponamiento de añadir HMB a la emulsión nutricional comercialmente disponible Ensure® Plus.

El HMB se obtiene de Lonza como se describe en el Ejemplo 1. Las emulsiones Ensure® Plus (disponibles de Abbott Nutrition, Columbus, Ohio) usadas en el presente documento se describen en la Tabla 3.

Tabla 3

	Ensure Plus® con HMB	Control de Ensure Plus®
Caseinato de proteína de la leche	70 % (en peso de proteína)	70 % (en peso de proteína)
Concentrado de proteína de soja	25 % (en peso de proteína)	25 % (en peso de proteína)
Concentrado de proteína de suero de leche	5 % (en peso de proteína)	5 % (en peso de proteína)
Citrato	2160 mg/kg de emulsión	2453 mg/kg de emulsión
Fosfato	2380 mg/kg de emulsión	2400 mg/kg (fosfato total) de emulsión
Mg(OH) ₂	900 mg/kg de emulsión	N/A
CaHMB	6000 mg/kg de emulsión	N/A

- 15 La capacidad de tamponamiento de las emulsiones de muestra se compara mediante valoración con HCl y mediante valoración con NaOH. Específicamente, se analiza la capacidad de tamponamiento determinando los milimoles de HCl para reducir el pH de 100 ml de emulsión nutricional desde un pH de 6,0 hasta un pH de 3,0. Similarmente, también se determinan los milimoles de NaOH requeridos para aumentar el pH de los 100 ml de emulsión nutricional desde pH 7,0 hasta un pH de 11,0. Los resultados se muestran en la Tabla 4, así como en las Figuras 2A y 2B.

20 Tabla 4

	Ensure Plus® con HMB	Control de Ensure Plus®
HCl requerido para reducir el pH de 100 ml de emulsión desde 6,0 hasta 3,0 mmoles	21,0	13,9
NaOH requerido para aumentar el pH de 100 ml de	9,04	9,62

emulsión desde 7,0 hasta 11,0 mmoles		
--------------------------------------	--	--

5 Como se muestra en la Tabla 4 y las Figuras 2A y 2B, la emulsión de Ensure Plus que incluye HMB es significativamente más resistente a la reducción de pH que la emulsión de control. Una resistencia al cambio de pH, tal como se proporciona mediante la adición de HMB al producto nutricional, puede disminuir la liberación de minerales unidos (por ejemplo, calcio unido a fosfato), que, en forma iónica (es decir, si se libera de la sal de fosfato), puede comprometer la estabilidad física del producto y aumentar la oxidación catalítica de componentes oxidativamente activos de los productos reconstituidos, tales como hierro y cobre.

Ejemplo 4

En este ejemplo, se analiza la capacidad de tamponamiento de añadir HMB al polvo nutricional PediaSure® comercialmente disponible que se ha reconstituido.

10 Se obtiene HMB de Lonza como se describe en el Ejemplo 1. Se preparan dos muestras de polvo nutricional reconstituido. La primera muestra es una muestra de control de polvo nutricional PediaSure® reconstituido (disponible de Abbott Nutrition, Columbus, Ohio). La segunda muestra es polvo nutricional PediaSure® reconstituido que se ha enriquecido con 5,17 g/kg de polvo HMB. Antes de la adición de HMB libre al polvo nutricional, el pH del polvo se ajusta a 6,7 con NaOH.

15 La capacidad de tamponamiento de las muestras se compara mediante valoración con HCl. Específicamente, se añade lentamente HCl a las muestras y el pH se mide un minuto después de cada adición de HCl. Se calcula la concentración de ión de hidrógeno ([H+]) a partir de los valores de pH, y los resultados se muestran en la Tabla 5, así como en las Figuras 3 y 4.

Tabla 5

HCl añadido, mmoles/kg	Polvo PediaSure® sin adición de HMB		Polvo PediaSure® con adición de HMB	
	pH	[H+], nmoles/kg	pH	[H+], nmoles/kg
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	-0,53	+465

20 Como se muestra en la Tabla 5 y las Figuras 3 y 4, existe un efecto de tamponamiento medible asociado a la adición de HMB a polvo PediaSure®; es decir, la caída de pH no es tan grande en la muestra que incluye HMB y el aumento de [H+] correspondiente no es tan grande.

25 En un segundo experimento, se preparan dos muestras adicionales de polvo PediaSure® reconstituido. La primera muestra es una muestra de control de polvo nutricional PediaSure® reconstituido y la segunda muestra es el polvo enriquecido con HMB como se ha descrito anteriormente. En este segundo experimento, se añaden 1,32 mg de peróxido de hidrógeno (H2O2) por kg de polvo reconstituido y se mide el pH después de una hora a temperatura ambiente (TA). Nuevamente, se calculan las concentraciones de [H+] a partir de los valores de pH. Los resultados se muestran en la Tabla 6 y en la Figura 5.

Tabla 6

Tiempo después de la adición de H ₂ O ₂ (a 1,32 mg/kg)	Polvo PediaSure® sin adición de HMB		Polvo PediaSure® con adición de HMB	
	pH	[H ⁺], nmoles/kg	pH	[H ⁺], nmoles/kg
0-tiempo	6,64	228	6,68	208
1 hora/TA	6,55	281	6,61	245
Cambio	-0,09	+53	-0,07	+37

Como se muestra en la Tabla 6 y la Figura 5, la adición de HMB a polvo PediaSure® ejerce una resistencia medible a la reducción de pH que generalmente acompaña a la oxidación iniciada con peróxido en polvo PediaSure® reconstituido y otros productos nutricionales.

- 5 Además, como se observa anteriormente, la resistencia a la reducción de pH disminuye la liberación de minerales unidos (por ejemplo, calcio unido a fosfato), que, en forma iónica (es decir, si se libera de la sal de fosfato), podría comprometer la estabilidad física del polvo y aumentar la oxidación catalítica de los componentes metálicos de los polvos reconstituidos tales como hierro y cobre. Además, esta resistencia a la reducción de pH podría inhibir la precipitación de proteínas del polvo nutricional reconstituido e inhibir la desestabilización de la vitamina C, conduciendo además a una inestabilidad del producto.

Ejemplo 5

En este ejemplo, se analiza la capacidad de tamponamiento de añadir HMB a la emulsión nutricional de Ensure® comercialmente disponible en dializados.

- 15 Se obtiene HMB como se describe en el Ejemplo 1. Las emulsiones Ensure® (disponibles de Abbott Nutrition, Columbus, Ohio) se enriquecen con o bien citrato y/o HMB. Los dializados se preparan: cortando un tubo de diálisis de 30 cm de longitud de 6000-8000 MWCO (disponible como #D-1614-4 de Baxter) y aclarando el tubo minuciosamente con agua Milli-Q Plus. Se anuda un extremo del tubo y se añaden 50 ml de Ensure® con HMB. A continuación se anuda el extremo opuesto del tubo y el tubo se pone en una botella de 1 l que contiene 950 ml de agua Milli-Q Plus. El tubo se agita continuamente durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente (TA).

- 20 A continuación se analiza el líquido fuera del tubo (es decir, dializado) para detectar la presencia de HMB y citrato usando HPLC de ácido orgánico. Además, la capacidad de tamponamiento se determina midiendo el pH frente a la valoración por HCl. Los resultados se muestran en la Tabla 7, así como en las Figuras 6-8.

Tabla 7

Emulsión de muestra	HMB, mg por litro de dializado	Citrato, mg por litro de dializado	Caída de pH después de la adición de HCl 5 mM
39-2B	263	264	3,10 unidades
39-1B (control)	0	148	4,23 unidades
39-1BX*	0	264	3,91 unidades
39-1BXY**	263	264	3,07 unidades

*Dializado de 39-1B al que se añade citrato a una concentración de 264 mg/l

**39-1BX al que se añade HMB a una concentración de 263 mg/l

- 25 Como se muestra en la Tabla 7 y las Figuras 6-8, la presencia de HMB en el dializado de 39-2B aumenta significativamente su capacidad de tamponamiento en comparación con el dializado de 39-1B. La presencia de HMB en el dializado demuestra que el HMB es soluble (a diferencia de que simplemente se suspende, o que se une en micelas) y así disponible para la reacción con hierro soluble para formar el HMB férrico insoluble, reduciendo así la concentración de hierro soluble.

- 30 La concentración de calcio también se analiza en el dializado. Como se muestra en la Tabla 8, la concentración de calcio del dializado de 39-2B es mayor que 2 veces la concentración de calcio del dializado de 39-1B, sugiriendo que la disponibilidad del calcio puede ser significativamente mayor en la emulsión con adición de HMB (39-2B) en comparación con el control (39-1B).

Tabla 8

Emulsión de muestra	Calcio, mg por litro de dializado	Calcio del dializado, mg por kg de emulsión
39-1B (sin HMB)	8,23	141
39-2b (con/ HMB)	17,0	291

Ejemplos 6-10

5 Los Ejemplos 6-10 ilustran polvos nutricionales no según la invención que incluyen HMB de calcio, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Estos productos se preparan por métodos de secado por pulverización en lotes separados, se reconstituyen con agua antes de su uso a las concentraciones de ingrediente diana deseadas. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por 1000 kg de lote de producto, a menos que se especifique de otro modo.

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Maltodextrina (D.E. 19-24)	436,7	436,7	436,7	436,7	436,7
Sacarosa	145,5	145,5	145,5	145,5	145,5
Caseinato de calcio	129,1	129,1	129,1	129,1	129,1
Proteína de soja aislada	57,7	57,7	57,7	61,7	57,7
Polvo de FOS	33,6	33,6	33,6	33,6	32,6
Aceite de girasol de HO	59,9	55,5	61,24	57,2	62,58
HMB de calcio.H ₂ O	31,6	34,6	28,6	27,6	32,6
Aceite de canola	55,1	53,7	56,4	52,42	57,78
Aceite de soja	26,7	26,0	27,37	25,36	28,04
Citrato de potasio	10,3	10,3	10,3	10,3	10,3
Citrato de sodio	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8
Cloruro de potasio	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
Cloruro de magnesio	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Hidróxido potásico	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Dihidrato de fosfato de sodio dibásico	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cloruro sódico	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Cloruro de colina	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Aroma de vainilla	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Monohidrato de fosfato de sodio monobásico	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Trihidrato de fosfato de potasio dibásico	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Aroma	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Premezcla de vitaminas	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Palmitato de ascorbilo	0,243	0,243	0,243	0,243	0,243
Ácido ascórbico	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240
Antioxidante de tocoferol-2	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
Sulfato ferroso	0,010	0,090	0,030	0,020	0,070

ES 2 689 225 T3

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Premezcla de vitaminas	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065
Monohidrato de sulfato de cinc	0,057	0,057	0,057	0,057	0,057
Sulfato de manganeso	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
Mezcla de minerales sulfato de cobre	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Beta-caroteno 30 %	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Cloruro de cromo	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Molibdato de sodio	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012
Yoduro de potasio	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Selenito de sodio	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
Ácido cítrico	AN	AN	AN	AN	AN
Hidróxido potásico	AN	AN	AN	AN	AN
Sulfato de magnesio seco	AN	AN	AN	AN	AN
Trifosfato de calcio ultramicronizado	AN	AN	AN	AN	AN
Ácido ascórbico	AN	AN	AN	AN	AN
AN = Según se necesite					

Ejemplos 11-15

Los Ejemplos 11-15 ilustran realizaciones de emulsiones nutricionales no según la invención, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla a continuación. Todas las cantidades se enumeran como kilogramo por lote de 1000 kilogramos de producto, a menos que se especifique de otro modo.

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sacarosa	89,3	89,3	89,3	89,3	89,3
Maltodextrina	29,7	29,7	29,7	29,7	29,7
Caseinato de sodio	25,9	25,9	25,9	25,9	25,9
Caseinato de proteína de leche	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1
Aislado de proteína de soja	11,9	11,9	9,9	12,9	13,9
Citrato de potasio	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9
Aceite soja	11,1	9,9	11,4	10,7	11,6
HMB de calcio.H ₂ O	6,7	7,7	8,7	5,7	4,7
Aceite de canola	10,2	10,0	10,5	9,8	10,7
Aceite de maíz	9,3	9,1	9,6	8,9	9,8
Concentrado de proteína de suero	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Fosfato de magnesio dibásico	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Aromatizante	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Estabilizante	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

ES 2 689 225 T3

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Lecitina de soja	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Dihidrato de fosfato de sodio dibásico	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Fosfato de potasio dibásico	0,985	0,985	0,985	0,985	0,985
Cloruro de potasio	0,729	0,729	0,729	0,729	0,729
Cloruro de colina	0,480	0,480	0,480	0,480	0,480
Ácido ascórbico	0,469	0,469	0,469	0,469	0,469
Carbonato cálcico	0,451	0,451	0,451	0,451	0,451
Aroma a caramelo	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Crema de leche N y A 32122	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Premezcla de UTM/TM	0,367	0,367	0,367	0,367	0,367
45 % de hidróxido potásico	0,323	0,323	0,323	0,323	0,323
Carragenina	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Premezcla de vitaminas hidrosolubles	0,185	0,185	0,185	0,185	0,185
Premezcla de vitaminas DEK	0,067	0,067	0,067	0,067	0,067
Cloruro sódico	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
Goma gellan	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Palmitato de vitamina A en aceite de maíz	0,0082	0,0082	0,0082	0,0082	0,0082
Vehículo de aceite de maíz	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Vitamina D ₃ en aceite de maíz	19 mg				
Yoduro de potasio	194 mg				

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un polvo nutricional para proporcionar un líquido nutricional reconstituido mezclando el polvo nutricional con agua, comprendiendo el polvo nutricional desde 0,1 % hasta 10 % en peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato, desde 0,001 % hasta 5 % en peso de hierro y desde 5,0 % hasta 10 % en peso grasa, en el que la grasa comprende desde 0,01 % hasta 5 % en peso de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga obtenido de aceite de pescado, y en el que la relación de peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato: hierro es desde 150:1 hasta 600:1.
2. Uso según la reivindicación 1, comprendiendo el polvo nutricional además al menos uno de vitaminas y minerales.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que el polvo nutricional comprende al menos una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, y sus combinaciones.
- 10 4. Uso según la reivindicación 3, en el que el polvo nutricional comprende desde 0,0000001 % hasta 0,00001 % en peso de vitamina D.
5. Uso según la reivindicación 3, en el que el polvo nutricional comprende desde 0,000001 % hasta 0,001 % en peso de ácido fólico.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polvo nutricional comprende caseína.
- 15 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polvo nutricional comprende una relación de peso de beta-hidroxi-beta-metilbutirato: hierro de desde 200:1 hasta 600:1.
- 20 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polvo nutricional se envasa en un recipiente metálico en el que el recipiente metálico comprende al menos un componente metálico seleccionado entre hierro, cobre, cinc y manganeso, que puede migrar del recipiente metálico al polvo nutricional con el tiempo, y en el que el polvo nutricional está en contacto al menos parcial con el metal.

FIG. 1A

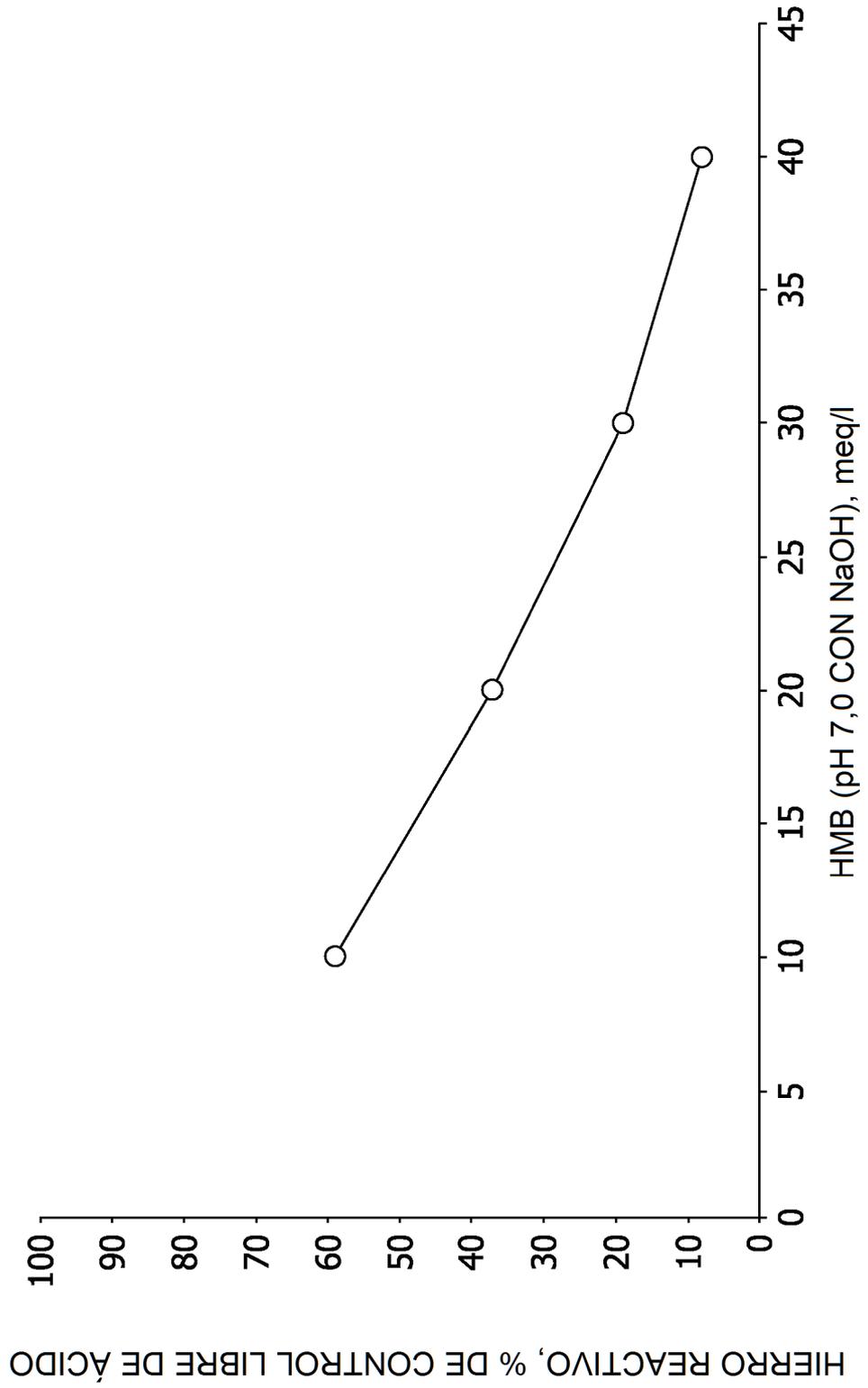


FIG. 1B

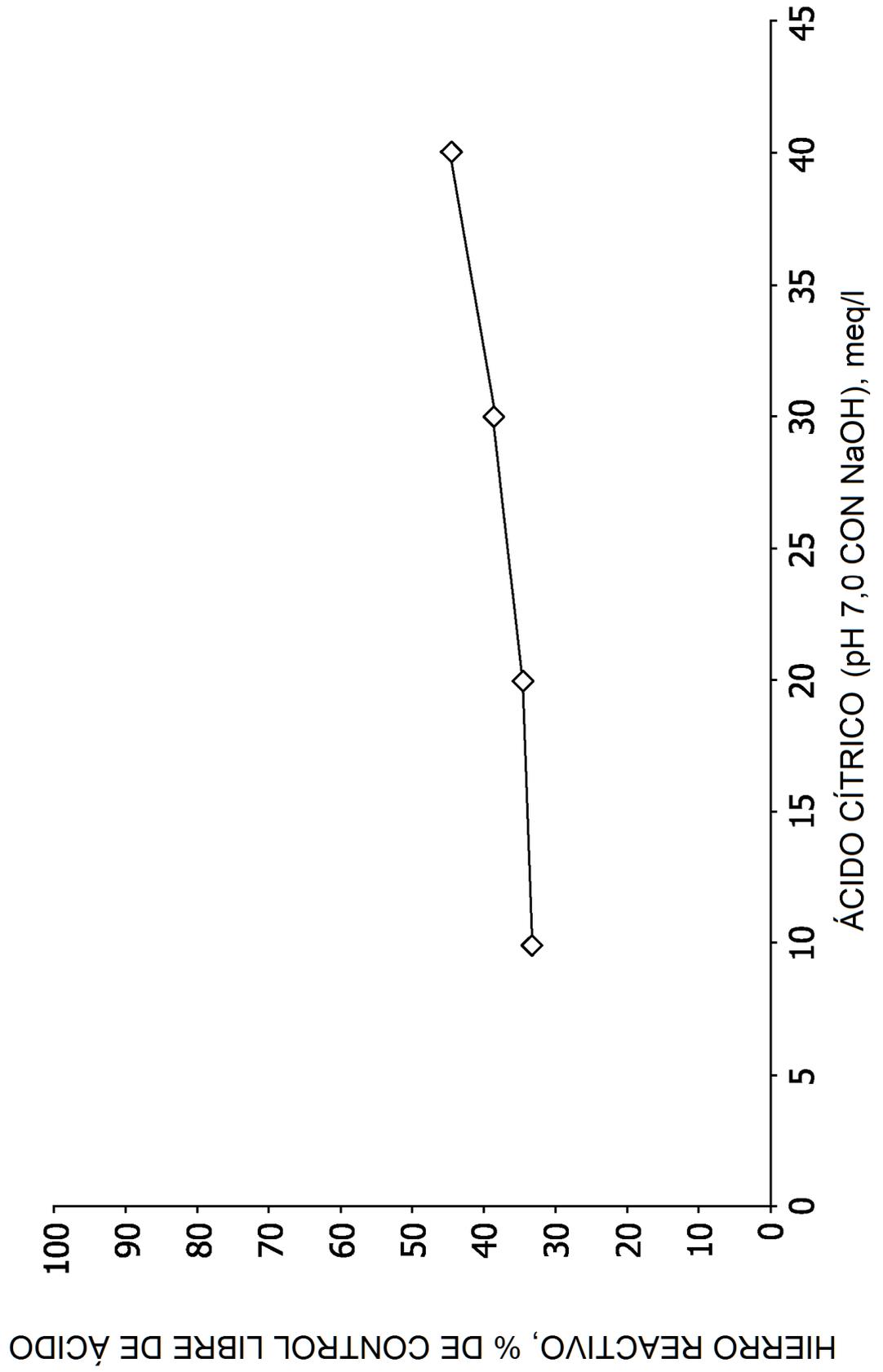


FIG. 2A

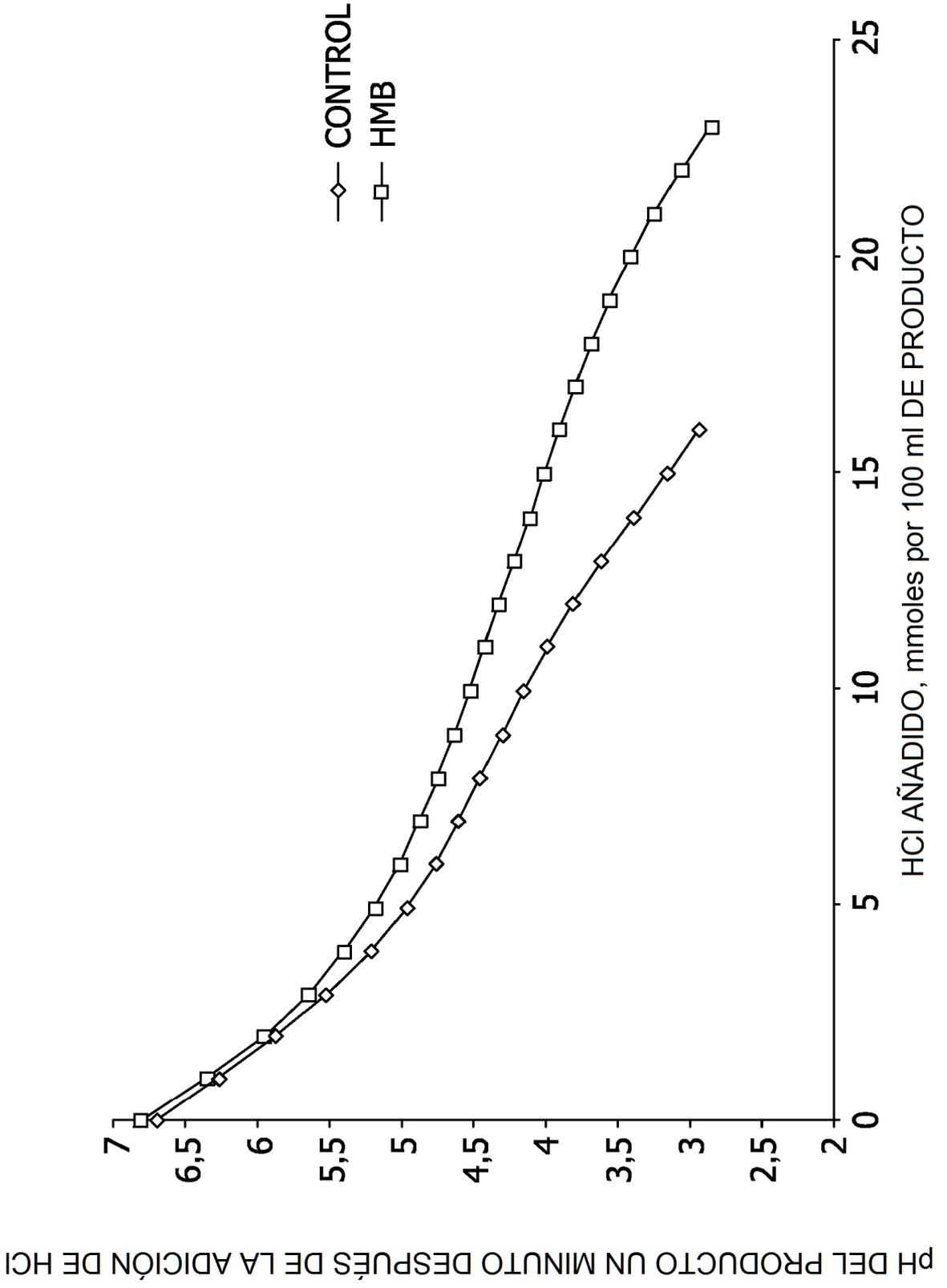


FIG. 2B
PH DEL PRODUCTO UN MINUTO DESPUÉS DE LA ADICIÓN DE NaOH

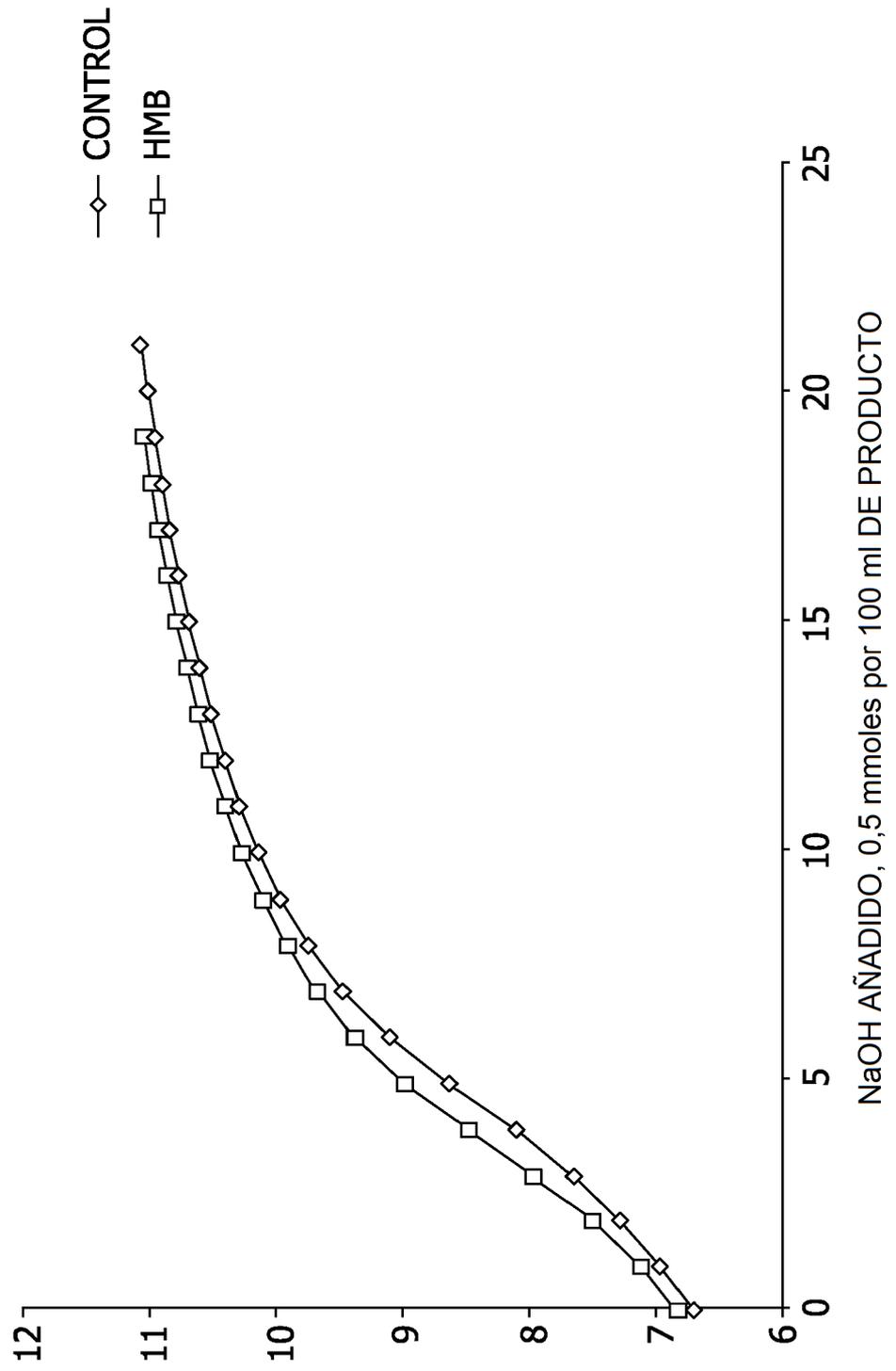


FIG. 3

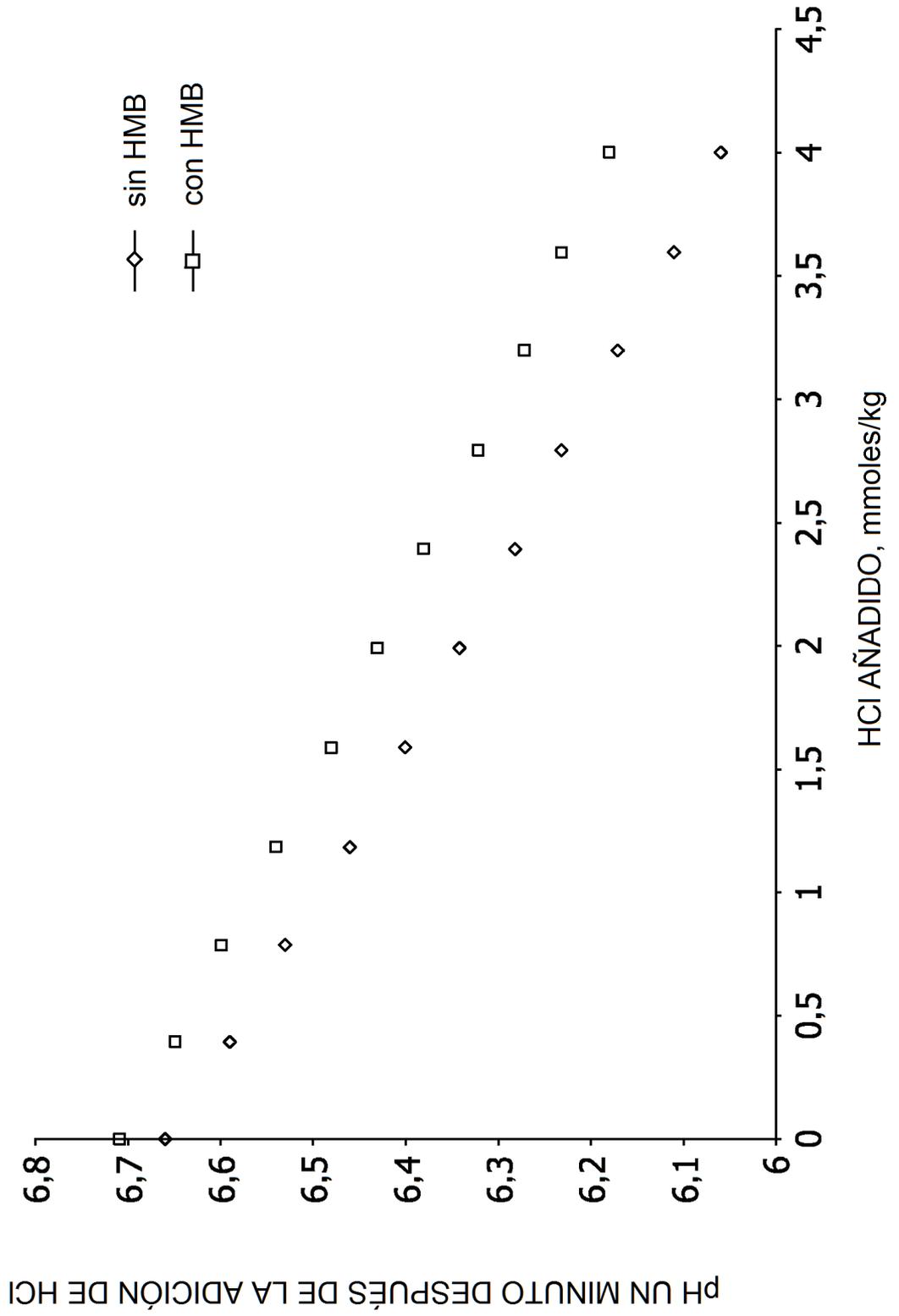


FIG. 4

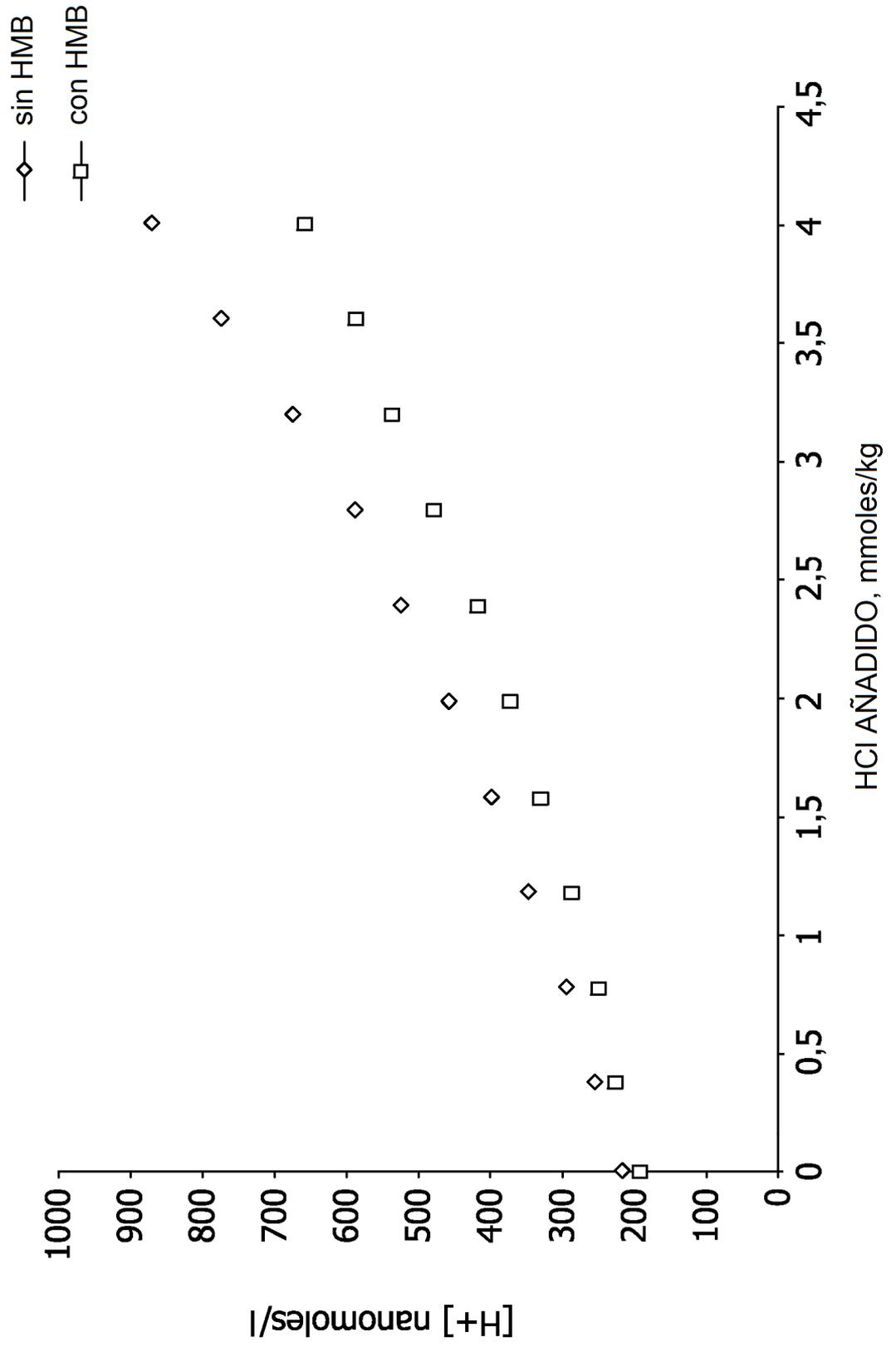


FIG. 5

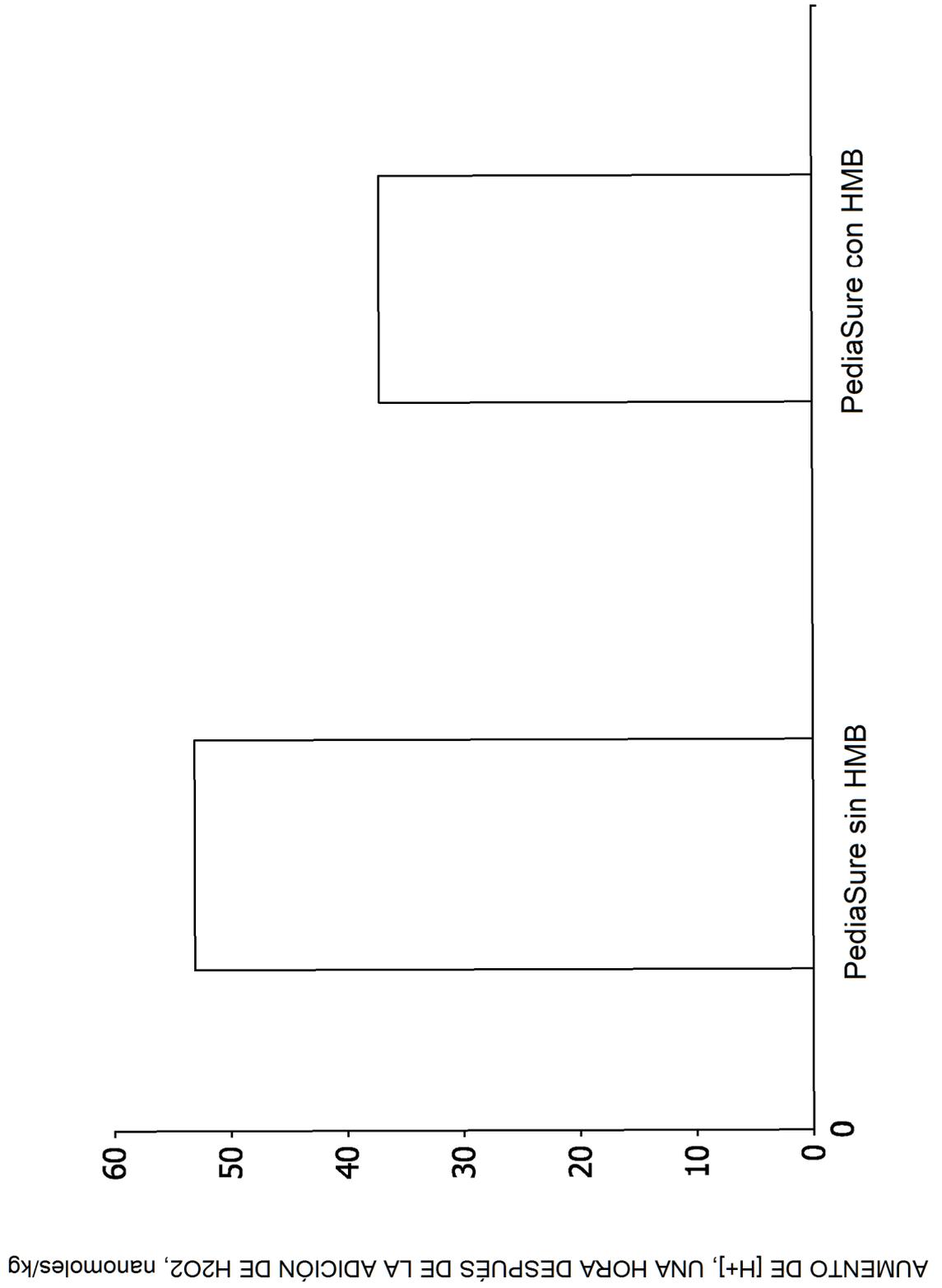


FIG. 6

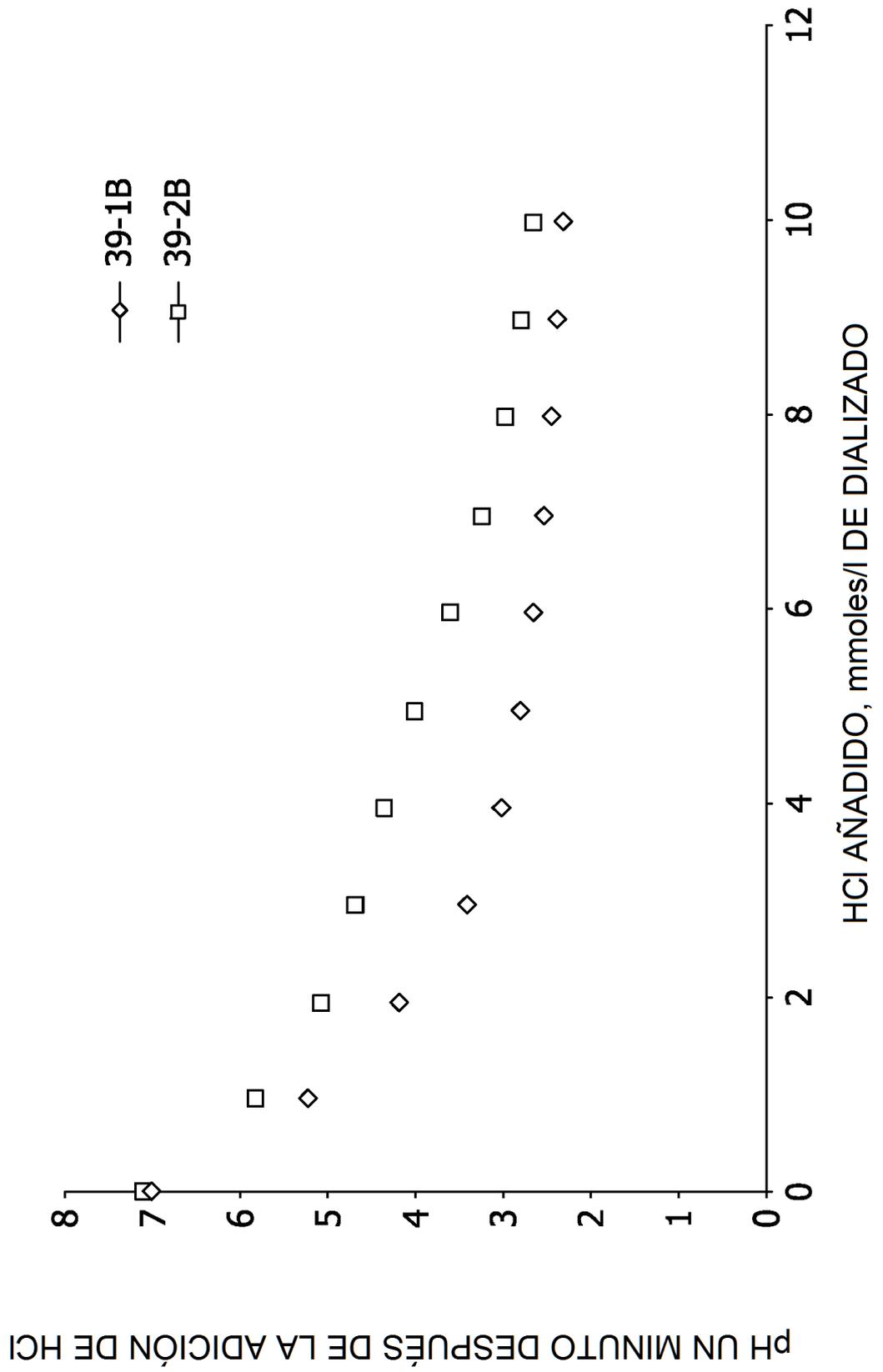


FIG. 7

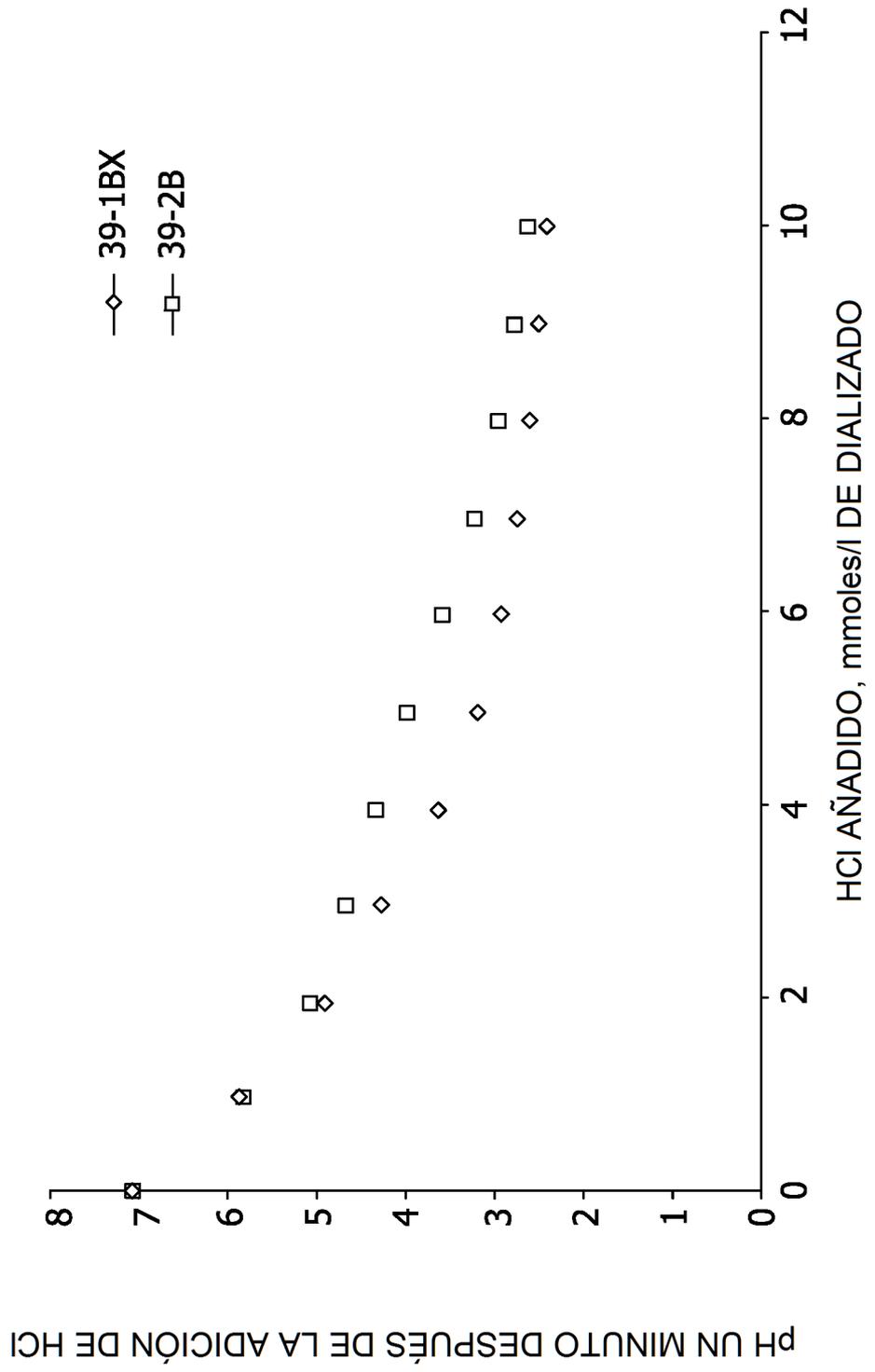


FIG. 8

