(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 725 891**

(51) Int. Cl.:

A23L 33/15 (2006.01)
A23C 9/20 (2006.01)
A23L 33/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2014 PCT/US2014/053230**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15031657**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2014 E 14762193 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3091860**

(54) Título: **Composición nutricional que tiene compuestos lipófilos con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas**

(30) Prioridad:

29.08.2013 US 201361871719 P
07.11.2013 US 201361901207 P
24.12.2013 US 201361920657 P
24.12.2013 US 201361920666 P
24.12.2013 US 201361920669 P
24.12.2013 US 201361920675 P
07.03.2014 US 201461949505 P
03.06.2014 US 201462007037 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2019

(73) Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064, US

(72) Inventor/es:

JOHNS, PAUL;
VURMA, MUSTAFA;
ALBRECHT, DANIEL;
DEMICHELE, STEPHEN;
KATZ, GARY y
REDDY, TODIME

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 725 891 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

Composición nutricional que tiene compuestos lipófilos con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a composiciones que contienen compuestos lipófilos con biodisponibilidad mejorada. Más concretamente, las composiciones contienen una premezcla activada o una premezcla protegida con MDG que comprende monoglicéridos y diglicéridos. Estas premezclas pueden proporcionar compuestos lipófilos en una forma que está más disponible para absorción en el cuerpo al consumirla.

Antecedentes

Los productos farmacéuticos y nutricionales fabricados para adultos, pediátricos y para lactantes pueden comprender una variedad de compuestos lipófilos tales como carotenoides, vitaminas solubles en lípidos, antioxidantes lipófilos o combinaciones de los mismos. Las composiciones nutricionales actuales que comprenden compuestos lipófilos suelen proporcionar biodisponibilidad limitada tras el consumo porque los compuestos lipófilos son incapaces de permanecer en formas estables, solubles en agua. Como resultado, los productos frecuentemente están demasiado fortificados con compuestos lipófilos para garantizar que se puedan obtener los beneficios nutricionales o farmacéuticos deseados de los compuestos. En algunos casos, la fortificación excesiva puede ser de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces la cantidad necesaria para lograr los beneficios deseados.

Estas altas tasas de fortificación pueden llevar al aumento de los costes de producción y a complicaciones potenciales en la formulación del producto final sin ofrecer beneficios adicionales al consumidor. Además, las formulaciones fortificadas en exceso pueden abrumar el tracto digestivo con compuestos lipófilos no solubles conduciendo a indigestión.

En consecuencia, hay una necesidad de composiciones nutricionales para lactantes, niños pequeños, niños y adultos que proporcionen compuestos lipófilos necesarios en una forma soluble más estable.

El documento US 2007/0098849 desvela fórmulas infantiles y métodos para usarlas para promover la salud retiniana y el desarrollo de la visión. Las fórmulas, que están libres de fosfolípidos de huevo, comprenden grasa, proteína, carbohidrato, vitaminas y minerales, incluyendo ácido docosahexaenoico y, en una base lista para alimentación, al menos aproximadamente 50 mcg/litro de luteína, en donde la relación de luteína (mcg) a ácido docosahexaenoico (mg) es de 1:2 a 10:1. El documento US 6.677.327 se refiere a una composición de fitosterol o fitostanol comestible que comprende un fitosterol o un fitostanol, una proteína hidrosoluble aislada y opcionalmente un emulsionante. El documento US 2004/0013708 se refiere a composiciones de éster de esterilo dispersables en agua que incluyen ésteres de esterilo y un emulsionante y una proteína o un estabilizante de almidón lipófilo. El documento US 2005/191343 desvela formulaciones de micelas inversas para la administración de compuestos hidrófobos o lipófilos, particularmente compuestos terapéuticos.

Sumario de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones y se dirige a un método de preparación de una composición nutricional que tiene al menos un compuesto lipófilo que tiene biodisponibilidad mejorada, comprendiendo el método las etapas de: proporcionar una premezcla que comprende un ensamble que comprende al menos una proteína hidrófoba que tiene un valor del índice de gran hidropaticidad promedio (GRAVY) de -0,5 a 0, una combinación de monoglicéridos y diglicéridos (“MDG”) y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble es (i) hidrosoluble; y (ii) tiene un tamaño de 60 kDa a 1000 kDa; añadir la premezcla a una solución acuosa para formar una premezcla activada, en donde la premezcla no se añade a aceites o grasas distintos de MDG antes de añadirse a la solución acuosa; y añadir la premezcla activada a la composición nutricional.

En otro aspecto, la divulgación puede dirigirse a un método de preparación de una composición nutricional que tiene al menos un compuesto lipófilo que tiene biodisponibilidad mejorada, comprendiendo el método las etapas de: proporcionar una premezcla que comprende un ensamble que comprende al menos una proteína hidrófoba que tiene un valor del índice de gran hidropaticidad promedio (GRAVY) de 0,5 a 0, una combinación de monoglicéridos y diglicéridos (“MDG”) y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble es (i) hidrosoluble; y (ii) tiene un tamaño de 60 kDa a 1000 kDa; añadir la premezcla a una solución acuosa para formar una premezcla activada; y añadir la premezcla activada a la composición nutricional, en donde el ensamble opcionalmente tiene un tamaño de 60 kDa a 400 kDa.

En otro aspecto, el compuesto lipófilo es un carotenoide, una vitamina soluble lipídica, un antioxidante lipófilo, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto lipófilo es luteína, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, ácido

docosahexaenoico (DHA) o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, la premezcla se calienta a una temperatura de 49 ºC (120 ºF) durante aproximadamente 10 minutos.

En un aspecto, la divulgación puede dirigirse a un método de preparación de una composición nutricional que tiene al menos un compuesto lipófilo que tiene biodisponibilidad mejorada, comprendiendo el método las etapas de: proporcionar una premezcla que comprende un ensamble que comprende al menos una proteína hidrófoba que tiene un valor del índice de gran hidropaticidad promedio (GRAVY) de -0,5 a 0, una combinación de monoglicéridos y diglicéridos ("MDG") y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble es (i) hidrosoluble; y (ii) tiene un tamaño de 60 kDa a 1000 kDa; añadir la premezcla a una solución que contiene grasa para formar una premezcla activada; y añadir la premezcla activada a la composición nutricional.

En otro aspecto, el ensamble tiene un tamaño de 60 kDa a 400 kDa.

En otro aspecto, el compuesto lipófilo es un carotenoide, una vitamina soluble lipídica, un antioxidante lipófilo, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto lipófilo es luteína, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, ácido docosahexaenoico (DHA) o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, la premezcla se calienta a una temperatura de 49 ºC (120 ºF) durante aproximadamente 10 minutos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la velocidad de flujo linfático por hora durante un período de 6 horas después de la administración de luteína de diferentes lotes de composición nutricional.

La Figura 2 muestra la producción por hora de luteína en la linfa durante un período de 6 horas después de la administración de luteína de diferentes lotes de composición nutricional.

La Figura 3 muestra la absorción linfática acumulativa de luteína durante un período de 6 horas después de la administración de luteína de diferentes lotes de composición nutricional.

La Figura 4 muestra el cambio porcentual en la absorción linfática de luteína de luteína con mono- y diglicéridos en comparación con el control durante un período de 6 horas.

La Figura 5 muestra la velocidad de flujo linfático por hora durante un período de 8 horas después de la administración de composiciones nutricionales variables que contienen luteína.

La Figura 6 muestra la producción por hora de luteína en la linfa durante un período de 8 horas después de la administración de composiciones nutricionales variables que contienen luteína.

La Figura 7 muestra la absorción linfática acumulativa de luteína durante un período de 6 horas y un período de 8 horas después de la administración de composiciones nutricionales variables que contienen luteína.

La Figura 8 muestra el cambio porcentual en la absorción linfática de luteína durante un período de 6 horas y un período de 8 horas después de la administración de composiciones nutricionales variables que contienen luteína en comparación con el control.

La Figura 9 muestra la producción linfática de triglicéridos por hora durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

La Figura 10 muestra la producción linfática de fosfolípidos por hora durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

La Figura 11 muestra el cambio en la absorción linfática de ARA a partir del ayuno, durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

La Figura 12 muestra el cambio en la absorción linfática de DHA a partir del ayuno, durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

La Figura 13 muestra la presencia del ensamble de luteína de alto peso molecular dentro de la fase acuosa después de centrifugados de composiciones nutricionales variables, como una función de la concentración de luteína.

Las Figuras 14-16 muestran el efecto de diferentes fuerzas centrífugas en presencia de la Figura 14: ensamble de

luteína de alto peso molecular; Figura 15: proteína mayor de 137 kDa; y Figura 16: enlace lipófilo dentro de la fracción acuosa después del centrifugado de composiciones nutricionales variables.

La Figura 17 muestra los efectos que tienen la adición de colina y lecitina a la composición nutricional sobre la formación del ensamble de luteína de alto peso molecular.

La Figura 18 muestra la producción linfática de triglicéridos durante un período de 6 horas después de la infusión de composiciones nutricionales variables.

La Figura 19 muestra la absorción linfática de ácido palmítico durante un período de 6 horas después de la infusión de composiciones nutricionales variables.

La Figura 20 muestra la absorción linfática de ácido linoleico durante un período de 6 horas después de la infusión de composiciones nutricionales variables.

La Figura 21 muestra la absorción linfática de ácido alfa-linoleico durante un período de 6 horas después de la infusión de composiciones nutricionales variables.

La Figura 22 muestra el cambio en la producción linfática de DHA con el tiempo después de la administración de composiciones nutricionales variables.

La Figura 23 muestra los espectros UV de las fracciones acuosas de las composiciones nutricionales variables. UF: ultrafiltración con membrana de 10 kDa o 100 kDa; UC: método de centrifugado C (100.000 xg); SMP: leche en polvo/ leche en polvo desnatada, descremada; WPC: concentrado de proteína de suero 80.

La Figura 24 muestra la producción linfática de triglicéridos durante un período de 6 horas después de la administración de las composiciones nutricionales variables, en donde las composiciones son estratificadas con base en la longitud de tiempo de la post-producción.

Descripción detallada

La presente invención se define por las reivindicaciones y se refiere a métodos de preparación de una composición nutricional para la administración de nutrientes, incluyendo compuestos lipófilos en una forma más soluble mediante el uso de mono - y di-glicéridos (en adelante "MDG") y proteína hidrófoba enlazada con proteína lipófila. Este ensamble de composición nutricional que contiene MDG, proteína hidrófoba y un compuesto lipófilo permite un acompañamiento del compuesto lipófilo en una forma más soluble para facilitar la fácil digestión. Las formaciones de los ensambles estables, de alto peso molecular (MDG más proteína hidrófoba y proteína lipófila en aproximadamente 60 kDa a aproximadamente 400 kDa) permiten la máxima administración nutricional y biodisponibilidad del compuesto lipófilo debido al aumento de estas formas estables, solubles en combinaciones de compuestos lipófilos que no contienen MDG y proteína hidrófoba. El aumento de las formas solubles en agua del compuesto lipófilo conduce a una mayor biodisponibilidad después del consumo.

En última instancia, esto permite que la composición nutricional administre compuestos lipófilos sin una excesiva fortificación, lo que disminuye los costes de producción, limita las complicaciones de la composición y resulta en un producto más deseable. La composición nutricional puede ser ingerida por un lactante, bebé, niño o adulto, proporcionando así los nutrientes necesarios para el adecuado desarrollo, crecimiento, y/o como un suplemento nutricional. La composición nutricional puede consumirse además para administrar compuestos lipófilos para el tratamiento de numerosas afecciones, incluyendo salud/crecimiento óseo, salud ocular, salud cardiovascular, etc.

2. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados como lo entendería comúnmente un experto en la materia. En caso de conflicto, el presente documento, incluyendo las definiciones, será el que rija. Los materiales y métodos preferidos se describen a continuación, aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en este documento se pueden utilizar en la práctica o prueba de la composición nutricional. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Los materiales, métodos y ejemplos descritos en este documento son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los términos "que comprende(n)", "que incluye(n)", "que tiene(n)", "tiene", "puede", "contiene(n)" y sus variantes, como se utiliza en este documento, pretenden ser frases de transición abiertas, términos o palabras que no excluyen la posibilidad de actos o estructuras adicionales. Las formas singulares "un", "uno", "una", "y", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. La presente divulgación también contempla otras realizaciones "que comprenden", "que consisten en" y "que consisten esencialmente en," las realizaciones o elementos presentados en este documento, ya sea explícitamente establecidos o no.

El término "activado" se refiere a los MDG que han sido mezclados con agua u otro líquido acuoso. El término "activación" se refiere a la etapa de mezclar los MDG con el líquido acuoso. Por ejemplo, un "componente de MDG activado" significa un líquido acuoso en el que se ha mezclado un MDG. Para fines de esta divulgación, un MDG activado suele ser un líquido acuoso sustancialmente libre de aceites y grasas distintos de los MDG.

El término "ensamble activado" se refiere a un ensamble que comprende al menos un MDG, al menos una proteína hidrófoba y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble puede haber contactado un líquido acuoso.

Los términos "fórmula para adultos" y "producto nutricional para adultos" en este documento, son utilizados indistintamente para referirse a las fórmulas para mantener o mejorar generalmente la salud de un adulto e incluye las fórmulas diseñadas para adultos que tienen, son susceptibles a, o corren el riesgo de degeneración macular relacionada con la edad.

El término "biodisponible" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la capacidad de un compuesto lipófilo para absorberse desde el tracto gastrointestinal a la linfa que después entrará en el torrente sanguíneo de una persona tal que la sustancia pueda ser absorbida en órganos y tejidos en el cuerpo. A medida que el grado de biodisponibilidad de un compuesto aumenta, el compuesto se vuelve más propenso a entrar y permanecer en el torrente sanguíneo en donde puede ser absorbido y utilizado por el cuerpo. A medida que el grado de biodisponibilidad de un compuesto disminuye, el compuesto se vuelve menos propenso a ser absorbido en la linfa del tracto gastrointestinal y sería excretado del cuerpo antes de entrar en el torrente sanguíneo.

El término "caseína(s)" en este documento, a menos que se especifique lo contrario, debe entenderse que se refiere a las proteínas en la leche bovina que precipitan de la leche a un pH de solución de 4,6 (20 °C); las caseínas conforman de forma típica aproximadamente 80 % de la proteína en la leche bovina entera, sin diluir. En general, cualquier tipo de fuente de proteína de origen de la leche puede ser utilizada para las composiciones nutricionales como una fuente de beta caseína bovina, incluyendo leche entera, leche descremada en polvo, concentrado de proteína de leche, proteína de leche total, aislado de proteína de leche, caseína ácida, caseinato de calcio, caseinato de sodio, caseinato de magnesio, beta-caseína purificada y sus combinaciones, todos los cuales contienen beta-caseína. La beta-caseína comprende aproximadamente 30 % de la proteína contenida en la leche de vaca y puede presentarse como una de diversas variantes genéticas, siendo las dos más frecuentes las variantes genéticas A1 y A2. La beta-caseína bovina ha sido más categorizada en variantes genéticas incluyendo A3, B, C, D, E, F, G, H1, H2 e I.

El término "composición" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a mezclas que son adecuadas para la administración enteral a un sujeto. Las composiciones pueden estar en forma de polvos, sólidos, semisólidos, líquidos, geles y semilíquidos. Las composiciones pueden comprender además vitaminas, minerales y otros ingredientes.

El término "mezclado en seco" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la mezcla de componentes o ingredientes para formar una base nutricional en polvo o, a la adición de un componente o ingrediente seco, en polvo o granulado a una base en polvo para formar una composición nutricional en polvo.

Los términos "grasa", "lípido" y "aceite" como se utilizan en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se utilizan indistintamente para referirse a materiales lipídicos derivados o procesados de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos siempre y cuando dichos materiales sintéticos sean convenientes para la administración a sujetos como se define en este documento.

El término "glicéridos" como se utiliza en este documento se refiere generalmente a compuestos lipófilos que comprenden una molécula de glicerol enlazada a grupos de ácidos grasos. Los monoglicéridos son moléculas de glicerol enlazadas a un solo grupo de ácidos grasos; los diglicéridos son moléculas de glicerol enlazadas a dos grupos de ácidos grasos; y los triglicéridos son moléculas de glicerol enlazadas a tres grupos de ácidos grasos. Las grasas y aceites comprenden glicéridos, y las grasas y aceites típicos de animales, peces, algas, vegetales, o fuentes de semillas comprenden principalmente triglicéridos.

Los términos "aceite de vegetal de alto contenido palmítico" o "aceite HPAV" se refiere a los aceites vegetales que comprenden más de aproximadamente 22 % de ácido palmítico, como un porcentaje del total de ácidos grasos en el aceite HPAV. Algunos ejemplos de aceites HPAV incluyen, pero no se limitan a, aceite de palma y oleína de palma. Para los fines de esta divulgación, el aceite HPAV puede venir de fuentes que incluyen, pero no se limitan a, plantas, plantas genéticamente modificadas, hongos, algas, bacterias y otros organismos unicelulares. Para los fines de esta divulgación, el término "aceite HPAV" excluye los aceites y las grasas que provienen de fuentes animales pluricelulares, tales como sebo de ternera, grasa de pollo, aceite de pescado o grasa de leche.

El término "leche humana fortificante" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a productos nutricionales adecuados para mezclar con leche materna o fórmula para lactantes prematuros o fórmula para lactantes para consumo por un lactante prematuro o a término.

El término "lactante", como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un ser humano de aproximadamente 12 meses de edad o menos. El término "bebé", como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un ser humano de aproximadamente 12 meses de edad a aproximadamente 3 años de edad. El término "niño", como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un ser humano de aproximadamente 3 años de edad a aproximadamente 18 años de edad. El término "adulto", como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un ser humano de aproximadamente 18 años de edad o más.

Los términos "fórmula para lactante" o "producto nutricional para lactante" como se utilizan en este documento se usan indistintamente para referirse a composiciones nutricionales que tienen el equilibrio adecuado de macronutrientes, micronutrientes y calorías para proporcionar alimento único o suplementario para y generalmente mantener o mejorar la salud de lactantes, bebés, o ambos. Las fórmulas para lactantes comprenden preferentemente nutrientes conforme a las directrices relevantes para fórmulas para lactantes para el consumidor objetivo o la población usuaria, un ejemplo de lo cual sería la Ley de Fórmulas para Lactantes, 21 U.S.C. Sección 350(a).

El término "compuesto lipófilo" como se utiliza en este documento se refiere a componentes que tienen mayor solubilidad en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol, éter etílico, acetona, cloroformo, benceno, o lípidos que la que tienen en agua. La vitamina D es un ejemplo de un nutriente lipófilo. Para los fines de esta divulgación, el término "nutrientes lipófilos" puede aplicarse a otros compuestos lipófilos, incluyendo pero no limitado a compuestos farmacéuticos.

Los términos "aceite monoglicérido y diglicérido" o "aceite MDG" como se utiliza en este documento se refieren a una combinación de monoglicéridos y diglicéridos que están presentes en una premezcla. La premezcla según la divulgación puede comprender monoglicéridos y diglicéridos en una cantidad de monoglicéridos de al menos 12 %, entre de aproximadamente 12 % a aproximadamente 98 %, entre de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, incluyendo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, e incluyendo de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % en peso de la premezcla (excluyendo el peso del compuesto lipófilo). La premezcla puede comprender al menos 12 %, al menos 12 % a aproximadamente 98 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % o aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % en peso de la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos; una cantidad de compuesto lipófilo como se describió anteriormente; e impurezas en una cantidad de menos de aproximadamente 20 %, menos de aproximadamente 15 %, menos de aproximadamente 10 %, o menos de aproximadamente 2 % en peso. El experto en la materia reconocerá con base en la presente divulgación que la premezcla puede incluir un pequeño porcentaje de impurezas tal que la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos no sea 100 % en peso únicamente monoglicéridos y diglicéridos. En algunas realizaciones, la impureza puede ser un triglicérido y/o glicerol libre. Estas impurezas por lo general pueden ser menores a 20 %, menores a 15 %, menores a 10 % o menos de aproximadamente 2 % en peso. En realizaciones en las que la premezcla comprende monoglicéridos e impurezas, el equilibrio de la premezcla (excepto el compuesto lipófilo) son diglicéridos.

El término "premezcla protegida" se refiere a una mezcla que comprende un tensioactivo y un MDG. El tensioactivo puede estar presente dentro de, pero no está limitado a, la premezcla, la premezcla activada y otros componentes de la composición nutricional. Algunos ejemplos no limitantes de tensioactivos adecuados en una premezcla protegida incluyen lecitina, ésteres de poliglicerol y combinaciones de los mismos. La premezcla protegida puede hacerse mezclando el tensioactivo y el MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente y, en algunas realizaciones, con agitación. La premezcla protegida se puede agregar a una solución que contiene grasa para formar un "componente protegido por MDG".

El término "composición nutricional" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a polvos nutricionales, sólidos, semisólidos, líquidos, geles y semilíquidos que comprenden al menos una de proteínas, carbohidratos y lípidos y que son convenientes para administración enteral a un sujeto. La composición nutricional puede comprender, además, vitaminas, minerales y otros ingredientes y representa fuentes únicas, primarias o suplementarias de nutrición.

El término "composición farmacéutica" como se utiliza en este documento, puede comprender cualquier forma conveniente para la dosificación a una persona. Algunos ejemplos no limitantes de medios de dosificación incluyen dosificación parenteral y enteral.

El término "composición nutricional en polvo" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a composiciones nutricionales secadas por aspersión y/o mezcladas en seco en polvo y/o aglomeradas que comprenden un nutriente soluble de lípido, tal como luteína, y una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos, que son reconstituibles con un líquido acuoso, y que son convenientes para la administración oral a un ser humano.

El término "vida útil" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la

estabilidad del ensamble dentro de, pero no limitado a, un polvo, premezcla, premezcla activada, premezcla activada protegida, suspensión, líquido, líquido concentrado, mezcla o combinación de los mismos.

El término "sujeto" como se utiliza en este documento se refiere a un mamífero, incluyendo pero no limitado a, un ser humano (por ejemplo, un lactante, bebé, niño o adulto), un animal de granja domesticado (por ejemplo, vaca, caballo o cerdo), o una mascota (por ejemplo, perro o gato), que ingiere la composición.

Los términos "susceptibles a" o "en riesgo de" como se utilizan en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se utilizan indistintamente en el sentido de tener poca resistencia a un cierto afección o enfermedad, incluyendo estar genéticamente predispuestos, tener antecedentes familiares de, y/o tener síntomas del afección o enfermedad.

El término "aceite vegetal" como se utiliza en este documento se refiere a una grasa derivada de plantas, semillas, hongos o fuentes de algas (por ejemplo, no de un animal multicelular). Un aceite vegetal puede ser una grasa sólida o líquida a temperatura ambiente. Algunos ejemplos de aceites vegetales incluyen, pero no se limitan a, aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de girasol, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceite de palma, aceite de semilla de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de linaza, aceite de semilla de cáñamo, aceite de cacahuete, aceite de borraja, aceites de algas, aceites de hongos y combinaciones de los mismos.

En la medida en que los términos "que incluye", "incluyendo", "que contiene" o "conteniendo" se utilizan en este documento, pretenden ser incluidos de manera similar al término "que comprende" como dicho término se interpreta cuando se utiliza como una palabra de transición en una reivindicación. Además, en la medida en que se utilice el término "o" (por ejemplo, A o B) pretende significar "A o B o ambos." Cuando los solicitantes pretenden indicar "sólo A o B pero no ambos" entonces se utilizará el término "sólo A o B pero no ambos". Por lo tanto, el uso del término "o" en este documento es de uso inclusivo y no exclusivo. También, en la medida en que se utilicen los términos "a" o "hacia" en este documento, pretenden además significar "en" o "sobre".

Todos los porcentajes, partes y proporciones en este documento, son por peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario. Todos estos pesos, en lo que se refiere a los ingredientes listados, se basan en el nivel de activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que puedan ser incluidos en los materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

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

Todas las combinaciones de pasos de método o proceso como se utilizan en este documento se pueden realizar en cualquier orden, a menos que se especifique lo contrario o lo contrario esté claramente implícito por el contexto en que se realiza la combinación a la que se hace referencia.

Las varias realizaciones de las composiciones nutricionales de la presente divulgación también pueden estar sustancialmente libres de cualquier ingrediente o característica esencial opcional o seleccionada descrita en este documento, siempre que las composiciones restantes todavía contengan todos los ingredientes o características necesarias como se describe en este documento. En este contexto, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sustancialmente libre" significa que las composiciones seleccionadas contienen menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos del 0,1 % en peso, y también incluyendo cero porcentaje en peso de dicho ingrediente opcional o seleccionado.

Las composiciones nutricionales y farmacéuticas y los correspondientes métodos de fabricación de la presente divulgación pueden comprenden, consistir en o consistir esencialmente en los elementos esenciales de la divulgación tal como se describe en este documento, así como de cualquier elemento adicional u opcional descrito en este documento o que de lo contrario es útil en aplicaciones de composiciones nutricionales y farmacéuticas.

3. Composición Nutriente

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar una composición nutricional. La composición nutricional comprende al menos una proteína, al menos una grasa y al menos un compuesto lipófilo. Como se explica a continuación, la composición nutricional incluye ensambles de compuestos aglomerados que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos lipófilos después del consumo. La composición nutricional puede incluir un ensamble que comprende al menos un compuesto lipófilo, al menos una proteína y al menos una grasa. La combinación de grasa (por ejemplo, los MDG) y proteína (por ejemplo, proteína hidrófoba) interactúa con los compuestos lipófilos, tal como la luteína y la vitamina D, mejorando la solubilidad y la estabilidad de los compuestos lipófilos, en comparación con los ensambles sin MDG y proteína hidrófoba. La composición nutricional puede

comprender una premezcla, una premezcla activada y una premezcla protegida.

La composición nutricional puede utilizarse para consumo. La composición nutricional puede ser ingerida por un lactante y por lo tanto, proporciona los nutrientes infantiles necesarios para el crecimiento y desarrollo adecuados. La composición nutricional también puede ser ingerida por un bebé o niño, para la administración adecuada de nutrientes para el crecimiento y desarrollo continuo. La composición nutricional también puede ser ingerida por un adulto, como un suplemento nutricional. La composición nutricional puede utilizarse para administrar compuestos lipófilos para el tratamiento de numerosas afecciones, incluyendo salud/crecimiento óseo, salud ocular, salud cardiovascular, etc.

La composición puede estar en cualquier forma útil. Las formas no limitantes de producto incluyen: sólidos, semisólidos, líquidos listos para beber, líquidos concentrados, geles y polvos. En algunas realizaciones, la composición puede estar en forma de una composición de partículas fluidas o sustancialmente fluidas. En algunas realizaciones, la composición puede ser fácilmente sacada con cuchara y medida con una cuchara u otro dispositivo similar, tal que la composición pueda ser reconstituida fácilmente por el usuario previsto con un líquido acuoso adecuado, tal como agua, para formar un líquido nutricional o composición farmacéutica para su uso oral o enteral inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente a 48 horas, más típicamente a 24 horas, y en algunas realizaciones, inmediatamente después de la reconstitución.

En algunas realizaciones, la composición puede incluir polvos secados por aspersión, polvos mezclados en seco, polvos aglomerados, combinaciones de los mismos o polvos preparados por otros métodos adecuados.

En algunas realizaciones, la composición puede estar contenida en un elemento de dosificación adecuado para consumo oral. Los elementos de dosificación adecuados incluyen tabletas, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de almidón, cápsulas a base de celulosa, cápsulas de gel suave y elixires.

En algunas realizaciones, la composición en polvo puede estar comprimida en un comprimido. En algunas realizaciones, la composición en polvo puede estar incluida en una cápsula. Las cápsulas comprenden una cubierta que rodea y que contiene la composición. La cubierta de la cápsula se disuelve o se desintegra en el tracto digestivo después de que la cápsula se ingiere, liberando así la composición para ser absorbida por el cuerpo del individuo que ingiere la cápsula. Las cubiertas de cápsula típicamente están hechas de gelatina, almidón, celulosa u otros componentes que se disuelven o desintegran fácilmente después de la ingestión y la composición, fabricación y uso de las cubiertas de cápsulas son bien conocidos en la materia. En algunas realizaciones, el elemento de dosificación para la composición es una cápsula de gel suave. Las cápsulas de gel suave son especialmente adecuadas para contener ingredientes a base de líquido, tales como nutrientes disueltos, dispersados o suspendidos en un aceite portador. La cubierta de una cápsula de gel suave típicamente se hace de gelatina plastificada con glicerina y agua, aunque las cápsulas de gel suave vegetariano hechas de almidón o carragenina están también disponibles. Las cubiertas de cápsulas de gel suave son típicamente hechas y rellenadas con la composición en procesos continuos que son conocidos en la materia. Las cápsulas de gel suave son hechas por fabricantes como *Catalent Pharma Solutions, LLC* (Somerset, NJ) y *Captek Softgel International* (Cerritos, CA).

Las cápsulas vienen en un amplio rango de tamaños y el tamaño de la cápsula debe ser elegido para contener un volumen o peso adecuado de la composición y, por tanto, una dosis apropiada del compuesto lipófilo. El tamaño de la cápsula puede ser elegido para contener al menos de aproximadamente 0,1 gramos de la composición, incluyendo de aproximadamente 0,1 gramos a aproximadamente 30 gramos, de aproximadamente 0,2 gramos a aproximadamente 20 gramos, de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 15 gramos, de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 10 gramos, de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 5 gramos, de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 3 gramos, de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 1,5 gramos, o de aproximadamente 0,25 gramos a aproximadamente 1,0 gramos de la composición. En algunas realizaciones, para el uso con los seres humanos, las cápsulas contienen des aproximadamente 0,1 gramos a aproximadamente 1,5 gramos o de aproximadamente 0,2 gramos a aproximadamente 1,0 gramos de la composición, ya que estos tamaños de cápsulas son los más convenientes para que los traguen la mayoría de los adultos y niños. En algunas realizaciones, para su uso con animales grandes, tal como animales de granja domesticados, las cápsulas contienen de aproximadamente 0,1 gramos a aproximadamente 30 gramos o de aproximadamente 1,0 gramos a aproximadamente 30 gramos de la composición.

La composición nutricional se puede formular con las clases y cantidades de nutrientes suficientes para proporcionar una fuente nutricional única, principal o suplementaria, o para proporcionar una composición nutricional especializada para su uso en individuos afectados con enfermedades o afecciones específicos.

La composición nutricional puede tener una densidad calórica hecha a la medida de las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de los casos la composición nutricional puede comprender de aproximadamente 65 a aproximadamente 800 kcal/240 ml. La composición nutricional, como se explica en este documento, proporciona un método para controlar la ingesta calórica de un individuo fácil y efectivamente (por ejemplo, lactante, bebé, niño o adulto). La capacidad para controlar bien la ingesta calórica es importante porque diferentes personas tienen diferentes necesidades calóricas. La composición nutricional puede comprender una densidad calórica de aproximadamente 75

a aproximadamente 700 kcal/240 ml. La composición nutricional puede comprender una densidad calórica de aproximadamente 100 a aproximadamente 650 kcal/240 ml. Por ejemplo, la composición nutricional puede comprender aproximadamente 65 kcal/240 ml, 70 kcal/240 ml, 75 kcal/240 ml, 80 kcal/240 ml, 85 kcal/240 ml, 90 kcal/240 ml, 95 kcal/240 ml, 100 kcal/240 ml, 105 kcal/240 ml, 110 kcal/240 ml, 115 kcal/240 ml, 120 kcal/240 ml, 125 kcal/240 ml, 130 kcal/240 ml, 135 kcal/240 ml,140 kcal/240 ml, 145 kcal/240 ml, 150 kcal/240 ml, 155 kcal/240 ml, 160 kcal/240 ml, 165 kcal/240 ml, 170 kcal/240 ml, 175 kcal/240 ml, 180 kcal/240 ml, 185 kcal/240 ml, 190 kcal/240 ml, 195 kcal/240 ml, 200 kcal/240 ml, 205 kcal/240 ml, 210 kcal/240 ml, 215 kcal/240 ml, 220 kcal/240 ml, 225 kcal/240 ml, 230 kcal/240 ml, 235 kcal/240 ml, 240 kcal/240 ml, 245 kcal/240 ml, 250 kcal/240 ml, 255 kcal/240 ml, 260 kcal/240 ml, 265 kcal/240 ml, 270 kcal/240 ml, 275 kcal/240 ml, 280 kcal/240 ml, 285 kcal/240 ml, 290 kcal/240 ml, 295 kcal/240 ml, 300 kcal/240 ml, 305 kcal/240 ml, 310 kcal/240 ml, 315 kcal/240 ml, 320 kcal/240 ml, 325 kcal/240 ml, 330 kcal/240 ml, 335 kcal/240 ml, 340 kcal/240 ml, 345 kcal/240 ml, 350 kcal/240 ml, 355 kcal/240 ml, 360 kcal/240 ml, 365 kcal/240 ml, 370 kcal/240 ml, 375 kcal/240 ml, 380 kcal/240 ml, 385 kcal/240 ml, 390 kcal/240 ml, 395 kcal/240 ml, 400 kcal/240 ml, 405 kcal/240 ml, 410 kcal/240 ml, 415 kcal/240 ml, 420 kcal/240 ml, 425 kcal/240 ml, 430 kcal/240 ml, 435 kcal/240 ml, 440 kcal/240 ml, 445 kcal/240 ml, 450 kcal/240 ml, 455 kcal/240 ml, 460 kcal/240 ml, 465 kcal/240 ml, 470 kcal/240 ml, 475 kcal/240 ml, 480 kcal/240 ml, 485 kcal/240 ml, 490 kcal/240 ml, 495 kcal/240 ml, 500 kcal/240 ml, 550 kcal/240 ml, 600 kcal/240 ml, 650 kcal/240 ml, 700 kcal/240 ml, 750 kcal/240 ml, o 800 kcal/240 ml.

Además, ejemplos no limitantes de la composición incluyen fortificantes de leche materna, fórmulas para lactantes prematuros, fórmulas para lactantes, fórmulas elementales y semi elementales, fórmulas pediátricas, fórmulas para bebés, fórmulas para adultos, suplementos nutricionales, cápsulas, supositorios, aerosoles, gotas, lociones, ungüentos, microcápsulas y liposomas.

El al menos un compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 10 g/kg de compuesto lipófilo. El al menos un compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 7 g/kg de compuesto lipófilo. El al menos un compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 500 µg/kg a aproximadamente 5 g/kg de compuesto lipófilo. El al menos un compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de compuesto lipófilo. El al menos un compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 100 mg/kg de compuesto lipófilo. Por ejemplo, el compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 50 µg/kg, 100 µg/kg, 150 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 550 µg/kg, 600 µg/kg, 650 µg/kg, 700 µg/kg, 750 µg/kg, 800 µg/kg, 850 µg/kg, 900 µg/kg, 950 µg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg, 1 g/kg, 0,5 g/kg, 1 g/kg, 1,5 g/kg, 2 g/kg, 2,5 g/kg, 3 g/kg, 3,5 g/kg, 4 g/kg, 4,5 g/kg, 5 g/kg, 5,5 g/kg, 6 g/kg, 6,5 g/kg, 7 g/kg, 7,5 g/kg, 8 g/kg, 8,5 g/kg, 9 g/kg, 9,5 g/kg, o 10 g/kg.

La al menos una grasa puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 g/kg a aproximadamente 100 g/kg. La al menos una grasa puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 20 g/kg a aproximadamente 80 g/kg. La al menos una grasa puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 30 g/kg a aproximadamente 70 g/kg. La al menos una grasa puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 40 g/kg a aproximadamente 60 g/kg. Por ejemplo, la al menos una grasa puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 10 g/kg, 10,5 g/kg, 11 g/kg, 11,5 g/kg, 12 g/kg, 12,5 g/kg, 13 g/kg, 13,5 g/kg, 14 g/kg, 14,5 g/kg, 15 g/kg, 15,5 g/kg, 16 g/kg, 16,5 g/kg, 17 g/kg, 17,5 g/kg, 18 g/kg, 18,5 g/kg, 19 g/kg, 19,5 g/kg, 20 g/kg, 20,5 g/kg, 21 g/kg, 21,5 g/kg, 22 g/kg, 22,5 g/kg, 23 g/kg, 23,5 g/kg, 24 g/kg, 24,5 g/kg, 25 g/kg, 25,5 g/kg, 26 g/kg, 26,5 g/kg, 27 g/kg, 27,5 g/kg, 28 g/kg, 28,5 g/kg, 29 g/kg, 29,5 g/kg, 30 g/kg, 30,5 g/kg, 31 g/kg, 31,5 g/kg, 32 g/kg, 32,5 g/kg, 33 g/kg, 33,5 g/kg, 34 g/kg, 34,5 g/kg, 35 g/kg, 35,5 g/kg, 36 g/kg, 36,5 g/kg, 37 g/kg, 37,5 g/kg, 38 g/kg, 38,5 g/kg, 39 g/kg, 39,5 g/kg, 40 g/kg, 40,5 g/kg, 41 g/kg, 41,5 g/kg, 42 g/kg, 42,5 g/kg, 43 g/kg, 43,5 g/kg, 44 g/kg, 44,5 g/kg, 45 g/kg, 45,5 g/kg, 46 g/kg, 46,5 g/kg, 47 g/kg, 47,5 g/kg, 48 g/kg, 48,5 g/kg, 49 g/kg, 49,5 g/kg, 50 g/kg, 50,5 g/kg, 51 g/kg, 51,5 g/kg, 52 g/kg, 52,5 g/kg, 53 g/kg, 53,5 g/kg, 54 g/kg, 54,5 g/kg, 55 g/kg, 55,5 g/kg, 56 g/kg, 56,5 g/kg, 57 g/kg, 57,5 g/kg, 58 g/kg, 58,5 g/kg, 59 g/kg, 59,5 g/kg, 60 g/kg, 60,5 g/kg, 61 g/kg, 61,5 g/kg, 62 g/kg, 62,5 g/kg, 63 g/kg, 63,5 g/kg, 64 g/kg, 64,5 g/kg, 65 g/kg, 65,5 g/kg, 66 g/kg, 66,5 g/kg, 67 g/kg, 67,5 g/kg, 68 g/kg, 68,5 g/kg, 69 g/kg, 69,5 g/kg, 70 g/kg, 70,5 g/kg, 71 g/kg, 71,5 g/kg, 72 g/kg, 72,5 g/kg, 73 g/kg, 73,5 g/kg, 74 g/kg, 74,5 g/kg, 75 g/kg, 75,5 g/kg, 76 g/kg, 76,5 g/kg, 77 g/kg, 77,5 g/kg, 78 g/kg, 78,5 g/kg, 79 g/kg, 79,5 g/kg, 80 g/kg, 80,5 g/kg, 81 g/kg, 81,5 g/kg, 82 g/kg, 82,5 g/kg, 83 g/kg, 83,5 g/kg, 84 g/kg, 84,5 g/kg, 85 g/kg, 85,5 g/kg, 86 g/kg, 86,5 g/kg, 87 g/kg, 87,5 g/kg, 88 g/kg, 88,5 g/kg, 89 g/kg, 89,5 g/kg, 90 g/kg, 90,5 g/kg, 91 g/kg, 91,5 g/kg, 92 g/kg, 92,5 g/kg, 93 g/kg, 93,5 g/kg, 94 g/kg, 94,5 g/kg, 95 g/kg, 95,5 g/kg, 96 g/kg, 96,5 g/kg, 97 g/kg, 97,5 g/kg, 98 g/kg, 98,5 g/kg, 99 g/kg, 99,5 g/kg, o 100 g/kg.

La al menos una proteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 g/kg a aproximadamente 100 g/kg. La al menos una proteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 20 g/kg a aproximadamente 80 g/kg. La al menos una proteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 30 g/kg a aproximadamente 70 g/kg. La al menos una proteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 40 g/kg a aproximadamente 60 g/kg. Por ejemplo, la al menos una proteína puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 10 g/kg, 10,5 g/kg, 11 g/kg, 11,5 g/kg, 12 g/kg, 12,5 g/kg, 13 g/kg, 13,5

g/kg, 14 g/kg, 14,5 g/kg, 15 g/kg, 15,5 g/kg, 16 g/kg, 16,5 g/kg, 17 g/kg, 17,5 g/kg, 18 g/kg, 18,5 g/kg, 19 g/kg, 19,5 g/kg, 20 g/kg, 20,5 g/kg, 21 g/kg, 21,5 g/kg, 22 g/kg, 22,5 g/kg, 23 g/kg, 23,5 g/kg, 24 g/kg, 24,5 g/kg, 25 g/kg, 25,5 g/kg, 26 g/kg, 26,5 g/kg, 27 g/kg, 27,5 g/kg, 28 g/kg, 28,5 g/kg, 29 g/kg, 29,5 g/kg, 30 g/kg, 30,5 g/kg, 31 g/kg, 31,5 g/kg, 32 g/kg, 32,5 g/kg, 33 g/kg, 33,5 g/kg, 34 g/kg, 34,5 g/kg, 35 g/kg, 35,5 g/kg, 36 g/kg, 36,5 g/kg, 37 g/kg, 37,5 g/kg, 38 g/kg, 38,5 g/kg, 39 g/kg, 39,5 g/kg, 40 g/kg, 40,5 g/kg, 41 g/kg, 41,5 g/kg, 42 g/kg, 42,5 g/kg, 43 g/kg, 43,5 g/kg, 44 g/kg, 44,5 g/kg, 45 g/kg, 45,5 g/kg, 46 g/kg, 46,5 g/kg, 47 g/kg, 47,5 g/kg, 48 g/kg, 48,5 g/kg, 49 g/kg, 49,5 g/kg, 50 g/kg, 50,5 g/kg, 51 g/kg, 51,5 g/kg, 52 g/kg, 52,5 g/kg, 53 g/kg, 53,5 g/kg, 54 g/kg, 54,5 g/kg, 55 g/kg, 55,5 g/kg, 56 g/kg, 56,5 g/kg, 57 g/kg, 57,5 g/kg, 58 g/kg, 58,5 g/kg, 59 g/kg, 59,5 g/kg, 60 g/kg, 60,5 g/kg, 61 g/kg, 61,5 g/kg, 62 g/kg, 62,5 g/kg, 63 g/kg, 63,5 g/kg, 64 g/kg, 64,5 g/kg, 65 g/kg, 65,5 g/kg, 66 g/kg, 66,5 g/kg, 67 g/kg, 67,5 g/kg, 68 g/kg, 68,5 g/kg, 69 g/kg, 69,5 g/kg, 70 g/kg, 70,5 g/kg, 71 g/kg, 71,5 g/kg, 72 g/kg, 72,5 g/kg, 73 g/kg, 73,5 g/kg, 74 g/kg, 74,5 g/kg, 75 g/kg, 75,5 g/kg, 76 g/kg, 76,5 g/kg, 77 g/kg, 77,5 g/kg, 78 g/kg, 78,5 g/kg, 79 g/kg, 79,5 g/kg, 80 g/kg, 80,5 g/kg, 81 g/kg, 81,5 g/kg, 82 g/kg, 82,5 g/kg, 83 g/kg, 83,5 g/kg, 84 g/kg, 84,5 g/kg, 85 g/kg, 85,5 g/kg, 86 g/kg, 86,5 g/kg, 87 g/kg, 87,5 g/kg, 88 g/kg, 88,5 g/kg, 89 g/kg, 89,5 g/kg, 90 g/kg, 90,5 g/kg, 91 g/kg, 91,5 g/kg, 92 g/kg, 92,5 g/kg, 93 g/kg, 93,5 g/kg, 94 g/kg, 94,5 g/kg, 95 g/kg, 95,5 g/kg, 96 g/kg, 96,5 g/kg, 97 g/kg, 97,5 g/kg, 98 g/kg, 98,5 g/kg, 99 g/kg, 99,5 g/kg, o 100 g/kg.

Las proporciones y cantidades entre los diferentes compuestos son esenciales en los ensambles resultantes formados durante la composición. Para formar ensambles estables, de alto peso molecular, la proporción p/p de MDG a compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 12.000:1 a aproximadamente 1:1. La proporción p/p de MDG a compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10.000:1 a aproximadamente 1:1. La proporción p/p de MDG a compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1. La proporción p/p de MDG a compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1. Por ejemplo, la proporción p/p de MDG a compuesto lipófilo puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 12000:1, 11500:1, 11000:1, 10500:1, 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4900:1, 4800:1, 4700:1, 4600:1, 4500:1, 4400:1, 4300:1, 4200:1, 4100:1, 4000:1, 3900:1, 3800:1, 3700:1, 3600:1, 3500:1, 3400:1, 3300:1, 3200:1, 3100:1, 3000:1, 2900:1, 2800:1, 2700:1, 2600:1, 2500:1, 2400:1, 2300:1, 2200:1, 2100:1, 2000:1, 1900:1, 1800:1, 1700:1, 1600:1, 1500:1, 1400:1, 1300:1, 1200:1, 1100:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, o 1:1.

Una realización de la composición nutricional puede comprender de aproximadamente 145 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de MDG y aproximadamente 1,12 g/kg de un compuesto lipófilo.

En otra realización, la composición nutricional puede comprender de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de MDG y aproximadamente 20 µg/kg de vitamina D.

b. Ensamble

La composición nutricional puede comprender un ensamble. El ensamble puede comprender al menos una grasa, al menos una proteína y al menos un compuesto lipófilo. El ensamble puede comprender MDG, al menos una proteína hidrófoba y al menos un compuesto lipófilo. Es bien sabido en la materia que los compuestos lipófilos tienen una limitada solubilidad en agua, dando por resultado su biodisponibilidad disminuida cuando se consumen como parte de una composición nutricional. El ensamble aumenta la solubilidad en agua de los compuestos lipófilos. De conformidad, el ensamble aumenta la biodisponibilidad de los compuestos lipófilos y su resultante absorción en el tracto gastrointestinal (GI), en relación con los controles sin MDG y proteína hidrófoba.

El ensamble es soluble en agua, y las interacciones entre los MDG, la al menos una proteína hidrófoba y el al menos un compuesto lipófilo permiten que la estabilidad del ensamble soporte fuerzas centrífugas de alta velocidad. Por ejemplo, la composición nutricional se puede centrifugar a 1 x g, 50 x g, 100 x g, 500 x g, 1000 x g, 1500 x g, 2000 x g, 2500 x g, 3000 x g, 3500 x g, 4000 x g, 4500 x g, 5000 x g, 5500 x g, 6000 x g, 6500 x g, 7000 x g, 7500 x g, 8000 x g, 8500 x g, 9000 x g, 9500 x g, 10000 x g, 10500 x g, 11000 x g, 11500 x g, 12000 x g, 12500 x g, 13000 x g, 13500 x g, 14000 x g, 14500 x g, 15000 x g, 15500 x g, 16000 x g, 16500 x g, 17000 x g, 17500 x g, 18000 x g, 18500 x g, 19000 x g, 19500 x g, 20000 x g, 20500 x g, 21000 x g, 21500 x g, 22000 x g, 22500 x g, 23000 x g, 23500 x g, 24000 x g, 24500 x g, 25000 x g, 25500 x g, 26000 x g, 26500 x g, 27000 x g, 27500 x g, 28000 x g, 28500 x g, 29000 x g, 29500 x g, 30000 x g, 30500 x g, 31000 x g, 31500 x g, 32000 x g, 32500 x g, 33000 x g, 33500 x g, 34000 x g, 34500 x g, 35000 x g, 35500 x g, 36000 x g, 36500 x g, 37000 x g, 37500 x g, 38000 x g, 38500 x g, 39000 x g, 39500 x g, 40000 x g, 40500 x g, 41000 x g, 41500 x g, 42000 x g, 42500 x g, 43000 x g, 43500 x g, 44000 x g, 44500 x g, 45000 x g, 45500 x g, 46000 x g, 46500 x g, 47000 x g, 47500 x g, 48000 x g, 48500 x g, 49000 x g, 49500 x g, 50000 x g, 50500 x g, 51000 x g, 51500 x g, 52000 x g, 52500 x g, 53000 x g, 53500 x g, 54000 x g, 54500 x g, 55000 x g, 55500 x g, 56000 x g, 56500 x g, 57000 x g, 57500 x g, 58000 x g, 58500 x g, 59000 x g, 59500 x g, 60000 x g, 60500 x g, 61000 x g, 61500 x g, 62000 x g, 62500 x g, 63000 x g, 63500 x g, 64000 x g, 64500 x g, 65000 x g, 65500 x g, 66000 x g, 66500 x g, 67000 x g, 67500 x g, 68000 x g, 68500 x g, 69000 x g, 69500 x g, 70000 x g, 70500 x g, 71000 x g, 71500 x g, 72000 x g, 72500 x g, 73000 x g, 73500 x g, 74000 x g, 74500 x g, 75000 x g, 75500 x g, 76000 x g, 76500 x g, 77000 x g, 77500 x g, 78000 x g, 78500 x g, 79000 x g, 79500 x g, 80000 x g, 80500 x g, 81000 x g, 81500 x g,

82000 x g, 82500 x g, 83000 x g, 83500 x g, 84000 x g, 84500 x g, 85000 x g, 85500 x g, 86000 x g, 86500 x g, 87000 x g, 87500 x g, 88000 x g, 88500 x g, 89000 x g, 89500 x g, 90000 x g, 90500 x g, 91000 x g, 91500 x g, 92000 x g, 92500 x g, 93000 x g, 93500 x g, 94000 x g, 94500 x g, 95000 x g, 95500 x g, 96000 x g, 96500 x g, 97000 x g, 97500 x g, 98000 x g, 98500 x g, 99000 x g, 99500 x g, o 100000 x g.

En algunas realizaciones, el ensamble es soluble en agua aún después del centrifugado a aproximadamente 31.000 x g durante al menos 1 hora a 20 °C. En algunas realizaciones, al menos 5 % del ensamble permanece en la fase acuosa después del centrifugado.

La composición nutricional se puede girar hacia abajo utilizando una centrífuga para evaluar la cantidad de grasa, proteína y compuesto lipófilo que permanecen en la fase acuosa. Se asume, sin quedar ligados a ninguna teoría particular, que el compuesto lipófilo y la grasa que permanecen en la fase acuosa después del centrifugado están probablemente asociados al ensamble por su limitada solubilidad acuosa. Cabe señalar que diferentes tiempos y velocidades centrífugas pueden utilizarse para girar la composición nutricional. Por consiguiente, un experto en la materia apreciará que diferentes condiciones centrífugas pueden proporcionar diferentes cantidades del ensamble y los compuestos correspondientes, dentro de la fase acuosa, pero todavía permite la cuantificación del compuesto deseado.

En algunas realizaciones, los detalles del centrifugado son los siguientes: velocidad de centrifugado: 1000 x g, tiempo de centrifugado: 15 min, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: tubo Cellstar de 50 ml de Greiner bio-one, diámetro del tubo: 23 mm, cantidad de producto en el tubo: 45 ml, centrífuga: tipo 5810 R de *Eppendorf* y aislamiento de fase acuosa por jeringa a través de la capa de crema.

En algunas realizaciones, los detalles del centrifugado son los siguientes: velocidad de centrifugado: 4500 x g, tiempo de centrifugado: 15 min, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: tubo Cellstar de 50 ml de Greiner bio-one, diámetro del tubo: 23 mm, cantidad de producto en el tubo: 45 ml, centrífuga: tipo 5810 R de *Eppendorf* y aislamiento de fase acuosa por jeringa a través de la capa de crema.

En algunas realizaciones, los detalles del centrifugado son los siguientes: velocidad de centrifugado: 100.000 x g, tiempo de centrifugado: 1h, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: Tubos de centrífuga *Ultra Clear* de *Beckmann Coulter*, tamaño del tubo: 14 x 89 mm, cantidad de producto en el tubo: 11,3 g, centrífuga: tipo L - 90K de *Beckmann Coulter*, aislamiento de fase acuosa congelando el tubo con el contenido en nitrógeno líquido y cortando la parte con la fase de suero incluyendo la pared del tubo seguido por descongelamiento del contenido de esta parte del tubo.

En algunas realizaciones, el procedimiento de centrifugado se puede realizar como sigue, aproximadamente 35 g de composición nutricional se transfieren a un tubo de centrífuga de polipropileno de 50 ml (capaz de soportar 100.000 x g; por ejemplo, VWR Catálogo Nº 21007-290). Los tubos se tapan y colocan en un rotor JA-20 en una centrífuga Beckman Coulter modelo Avanti J-E. La temperatura se ajusta a 20 °C, y los tubos se centrifugan a 31.000 x g (16.000 rpm) durante 1 a 4 horas. Los tubos se retiran de la centrífuga, y aproximadamente de 0,6 a 1,0 g del sobrenadante se transfieren a un matraz volumétrico tarado de 10 ml y el peso de la muestra sobrenadante se registra. La muestra de sobrenadante en el matraz volumétrico de 10 ml se diluye a 7,0 g con agua Milli-Q Plus y se agita durante cinco minutos. La muestra de sobrenadante diluida en el matraz volumétrico de 10 ml es diluida a 10 ml con acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,33 % (v/v) y se agita durante cinco minutos. El matraz se cierra herméticamente y se invierte varias veces para mezclar bien. Una alícuota de 1,0 a 1,5 ml se transfiere desde el matraz a una ampolleta automuestreadora de HPLC. El frasco se tapa y la alícuota es probada para la presencia de distintas variables dentro de la fase acuosa, como los MDG, luteína, proteína hidrófoba, etc.

En una realización, la composición nutricional se puede centrifugar a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. En una realización, la composición nutricional se puede centrifugar a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. En una realización, la composición nutricional se puede centrifugar a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 40 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, los MDG pueden estar en la fase acuosa a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,25 %, 2,5 %, 2,75 %, 3 %, 3,25 %, 3,5 %, 3,75 %, 4 %, 4,25 %, 4,5 %, 4,75 %, 5 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,75 %, 6 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,75 %, 7 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,75 %, 8 %, 8,25 %, 8,5 %, 8,75 %, 9 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,75 %, 10 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,75 %, 11 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,75 %, 12 %, 12,25 %, 12,5 %, 12,75 %, 13 %, 13,25 %, 13,5 %, 13,75 %, 14 %, 14,25 %, 14,5 %, 14,75 %, 15 %, 15,25 %, 15,5 %, 15,75 %, 16 %, 16,25 %, 16,5 %, 16,75 %, 17 %, 17,25 %, 17,5 %, 17,75 %, 18

%, 18,25 %, 18,5 %, 18,75 %, 19 %, 19,25 %, 19,5 %, 19,75 %, 20 %, 20,25 %, 20,5 %, 20,75 %, 21 %, 21,25 %, 21,5 %, 21,75 %, 22 %, 22,25 %, 22,5 %, 22,75 %, 23 %, 23,25 %, 23,5 %, 23,75 %, 24 %, 24,25 %, 24,5 %, 24,75 %, 25 %, 25,25 %, 25,5 %, 25,75 %, 26 %, 26,25 %, 26,5 %, 26,75 %, 27 %, 27,25 %, 27,5 %, 27,75 %, 28 %, 28,25 %, 28,5 %, 28,75 %, 29 %, 29,25 %, 29,5 %, 29,75 %, 30 %, 30,25 %, 30,5 %, 30,75 %, 31 %, 31,25 %, 31,5 %, 31,75 %, 32 %, 32,25 %, 32,5 %, 32,75 %, 33 %, 33,25 %, 33,5 %, 33,75 %, 34 %, 34,25 %, 34,5 %, 34,75 %, 35 %, 35,25 %, 35,5 %, 35,75 %, 36 %, 36,25 %, 36,5 %, 36,75 %, 37 %, 37,25 %, 37,5 %, 37,75 %, 38 %, 38,25 %, 38,5 %, 38,75 %, 39 %, 39,25 %, 39,5 %, 39,75 %, 40 %, 40,25 %, 40,5 %, 40,75 %, 41 %, 41,25 %, 41,5 %, 41,75 %, 42 %, 42,25 %, 42,5 %, 42,75 %, 43 %, 43,25 %, 43,5 %, 43,75 %, 44 %, 44,25 %, 44,5 %, 44,75 %, 45 %, 45,25 %, 45,5 %, 45,75 %, 46 %, 46,25 %, 46,5 %, 46,75 %, 47 %, 47,25 %, 47,5 %, 47,75 %, 48 %, 48,25 %, 48,5 %, 48,75 %, 49 %, 49,25 %, 49,5 %, 49,75 %, o 50 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, los MDG pueden estar en la fase acuosa a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,25 %, 2,5 %, 2,75 %, 3 %, 3,25 %, 3,5 %, 3,75 %, 4 %, 4,25 %, 4,5 %, 4,75 %, 5 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,75 %, 6 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,75 %, 7 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,75 %, 8 %, 8,25 %, 8,5 %, 8,75 %, 9 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,75 %, 10 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,75 %, 11 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,75 %, 12 %, 12,25 %, 12,5 %, 12,75 %, 13 %, 13,25 %, 13,5 %, 13,75 %, 14 %, 14,25 %, 14,5 %, 14,75 %, 15 %, 15,25 %, 15,5 %, 15,75 %, 16 %, 16,25 %, 16,5 %, 16,75 %, 17 %, 17,25 %, 17,5 %, 17,75 %, 18 %, 18,25 %, 18,5 %, 18,75 %, 19 %, 19,25 %, 19,5 %, 19,75 %, 20 %, 20,25 %, 20,5 %, 20,75 %, 21 %, 21,25 %, 21,5 %, 21,75 %, 22 %, 22,25 %, 22,5 %, 22,75 %, 23 %, 23,25 %, 23,5 %, 23,75 %, 24 %, 24,25 %, 24,5 %, 24,75 %, 25 %, 25,25 %, 25,5 %, 25,75 %, 26 %, 26,25 %, 26,5 %, 26,75 %, 27 %, 27,25 %, 27,5 %, 27,75 %, 28 %, 28,25 %, 28,5 %, 28,75 %, 29 %, 29,25 %, 29,5 %, 29,75 %, o 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en la fase acuosa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, los MDG pueden estar en la fase acuosa a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

Los MDG pueden estar en el ensamble de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en el ensamble de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en el ensamble de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Los MDG pueden estar en el ensamble de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, los MDG pueden estar en el ensamble a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3

%, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

La luteína, un compuesto lipófilo comentado más adelante, puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 40 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, la luteína puede estar en la fase acuosa a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,25 %, 2,5 %, 2,75 %, 3 %, 3,25 %, 3,5 %, 3,75 %, 4 %, 4,25 %, 4,5 %, 4,75 %, 5 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,75 %, 6 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,75 %, 7 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,75 %, 8 %, 8,25 %, 8,5 %, 8,75 %, 9 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,75 %, 10 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,75 %, 11 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,75 %, 12 %, 12,25 %, 12,5 %, 12,75 %, 13 %, 13,25 %, 13,5 %, 13,75 %, 14 %, 14,25 %, 14,5 %, 14,75 %, 15 %, 15,25 %, 15,5 %, 15,75 %, 16 %, 16,25 %, 16,5 %, 16,75 %, 17 %, 17,25 %, 17,5 %, 17,75 %, 18 %, 18,25 %, 18,5 %, 18,75 %, 19 %, 19,25 %, 19,5 %, 19,75 %, 20 %, 20,25 %, 20,5 %, 20,75 %, 21 %, 21,25 %, 21,5 %, 21,75 %, 22 %, 22,25 %, 22,5 %, 22,75 %, 23 %, 23,25 %, 23,5 %, 23,75 %, 24 %, 24,25 %, 24,5 %, 24,75 %, 25 %, 25,25 %, 25,5 %, 25,75 %, 26 %, 26,25 %, 26,5 %, 26,75 %, 27 %, 27,25 %, 27,5 %, 27,75 %, 28 %, 28,25 %, 28,5 %, 28,75 %, 29 %, 29,25 %, 29,5 %, 29,75 %, 30 %, 30,25 %, 30,5 %, 30,75 %, 31 %, 31,25 %, 31,5 %, 31,75 %, 32 %, 32,25 %, 32,5 %, 32,75 %, 33 %, 33,25 %, 33,5 %, 33,75 %, 34 %, 34,25 %, 34,5 %, 34,75 %, 35 %, 35,25 %, 35,5 %, 35,75 %, 36 %, 36,25 %, 36,5 %, 36,75 %, 37 %, 37,25 %, 37,5 %, 37,75 %, 38 %, 38,25 %, 38,5 %, 38,75 %, 39 %, 39,25 %, 39,5 %, 39,75 %, 40 %, 40,25 %, 40,5 %, 40,75 %, 41 %, 41,25 %, 41,5 %, 41,75 %, 42 %, 42,25 %, 42,5 %, 42,75 %, 43 %, 43,25 %, 43,5 %, 43,75 %, 44 %, 44,25 %, 44,5 %, 44,75 %, 45 %, 45,25 %, 45,5 %, 45,75 %, 46 %, 46,25 %, 46,5 %, 46,75 %, 47 %, 47,25 %, 47,5 %, 47,75 %, 48 %, 48,25 %, 48,5 %, 48,75 %, 49 %, 49,25 %, 49,5 %, 49,75 %, o 50 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 1.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, la luteína puede estar en el ensamble a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,25 %, 2,5 %, 2,75 %, 3 %, 3,25 %, 3,5 %, 3,75 %, 4 %, 4,25 %, 4,5 %, 4,75 %, 5 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,75 %, 6 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,75 %, 7 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,75 %, 8 %, 8,25 %, 8,5 %, 8,75 %, 9 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,75 %, 10 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,75 %, 11 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,75 %, 12 %, 12,25 %, 12,5 %, 12,75 %, 13 %, 13,25 %, 13,5 %, 13,75 %, 14 %, 14,25 %, 14,5 %, 14,75 %, 15 %, 15,25 %, 15,5 %, 15,75 %, 16 %, 16,25 %, 16,5 %, 16,75 %, 17 %, 17,25 %, 17,5 %, 17,75 %, 18 %, 18,25 %, 18,5 %, 18,75 %, 19 %, 19,25 %, 19,5 %, 19,75 %, 20 %, 20,25 %, 20,5 %, 20,75 %, 21 %, 21,25 %, 21,5 %, 21,75 %, 22 %, 22,25 %, 22,5 %, 22,75 %, 23 %, 23,25 %, 23,5 %, 23,75 %, 24 %, 24,25 %, 24,5 %, 24,75 %, 25 %, 25,25 %, 25,5 %, 25,75 %, 26 %, 26,25 %, 26,5 %, 26,75 %, 27 %, 27,25 %, 27,5 %, 27,75 %, 28 %, 28,25 %, 28,5 %, 28,75 %, 29 %, 29,25 %, 29,5 %, 29,75 %, o 30 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en la fase acuosa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, la luteína puede estar en la fase acuosa a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %,

10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 100.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

La luteína puede estar en el ensamble de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en el ensamble de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en el ensamble de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. La luteína puede estar en el ensamble de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C. Por ejemplo, la luteína puede estar en el ensamble a aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 % de la composición nutricional, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C.

Los MDG juegan un papel fundamental en la formación y estabilidad de los compuestos asociados con el ensamble, en donde los MDG aumentan tanto la concentración de proteína como el lipófilo enlazado que permanece en la fase acuosa después del centrifugado, en relación con los controles sin los MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar la concentración de proteína en la fase acuosa en aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar la concentración de proteína en la fase acuosa en aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar la concentración de proteína en la fase acuosa en aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar la concentración de proteína en la fase acuosa en aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Por ejemplo, la proteína puede incrementar en la fase acuosa en aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG.

Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar el compuesto lipófilo enlazado en la fase acuosa en aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar el compuesto lipófilo enlazado en la fase acuosa en aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, después del centrifugado

a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar el compuesto lipófilo enlazado en la fase acuosa en aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Los MDG en la composición nutricional pueden incrementar el compuesto lipófilo enlazado en la fase acuosa en aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG. Por ejemplo, el compuesto lipófilo enlazado puede incrementar en la fase acuosa y el ensamble en aproximadamente 0,001 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15 %, 15,1 %, 15,2 %, 15,3 %, 15,4 %, 15,5 %, 15,6 %, 15,7 %, 15,8 %, 15,9 %, 16 %, 16,1 %, 16,2 %, 16,3 %, 16,4 %, 16,5 %, 16,6 %, 16,7 %, 16,8 %, 16,9 %, 17 %, 17,1 %, 17,2 %, 17,3 %, 17,4 %, 17,5 %, 17,6 %, 17,7 %, 17,8 %, 17,9 %, 18 %, 18,1 %, 18,2 %, 18,3 %, 18,4 %, 18,5 %, 18,6 %, 18,7 %, 18,8 %, 18,9 %, 19 %, 19,1 %, 19,2 %, 19,3 %, 19,4 %, 19,5 %, 19,6 %, 19,7 %, 19,8 %, 19,9 %, o 20 %, después del centrifugado a 31.000 x g durante 1 hora a 20 °C, en comparación con los controles sin MDG.

El tamaño del ensamble depende de los componentes que forman el polvo nutricional, tales como los MDG, compuesto(s) lipófilo(s), proteína(s), etc. El tamaño del ensamble puede ser crítico en la biodisponibilidad del compuesto lipófilo. Por ejemplo, la incorporación de luteína aumentaría con el tamaño del ensamble. Sin embargo, los tamaños de ensamble superiores a los que están fuera del alcance de la invención, pueden resultar en complicaciones de solubilidad y digestibilidad después del consumo. El tamaño del ensamble se puede medir mediante técnicas de cromatografía por exclusión de tamaño conocidas en la materia y después compararse con una curva de calibración conocida. El tamaño del ensamble también puede medirse por técnicas de análisis de tamaño conocidas en la materia que incluyen, pero no están limitadas a, difracción láser, dispersión de luz dinámica, análisis de separación de tamiz y análisis de imágenes (por ejemplo, utilizando un método microscópico como microscopía de luz o microscopía de barrido de electrones). El tamaño del ensamble se puede medir por un *Malvern Zetasizer Nano NS*. En algunas realizaciones, la composición nutricional se puede centrifugar como se describe arriba, y entonces la fracción acuosa puede ser analizada por la máquina de dispersión de luz dinámica. Además, se puede medir el tamaño del ensamble mediante cromatografía por exclusión de tamaño (SEC), después del paso de centrifugado como se describió anteriormente. Esto se realiza mediante el uso de proteínas de referencia y sus tiempos de elución de SEC y peso molecular. Esto después puede ser utilizado para estimar el tamaño del ensamble. Por extrapolación de una parcela de la proteína de referencia. El tamaño del ensamble puede ser de aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 3000 kDa. El tamaño del ensamble puede ser de aproximadamente 100 kDa a 1000 kDa. El tamaño del ensamble puede ser de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 500 kDa. El tamaño del ensamble puede ser de aproximadamente 60 kDa a aproximadamente 400 kDa. Por ejemplo, el tamaño del ensamble puede ser de aproximadamente 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 55 kDa, 60 kDa, 65 kDa, 70 kDa, 75 kDa, 80 kDa, 85 kDa, 90 kDa, 95 kDa, 100 kDa, 105 kDa, 110 kDa, 115 kDa, 120 kDa, 125 kDa, 130 kDa, 135 kDa, 140 kDa, 145 kDa, 150 kDa, 155 kDa, 160 kDa, 165 kDa, 170 kDa, 175 kDa, 180 kDa, 185 kDa, 190 kDa, 195 kDa, 200 kDa, 205 kDa, 210 kDa, 215 kDa, 220 kDa, 225 kDa, 230 kDa, 235 kDa, 240 kDa, 245 kDa, 250 kDa, 255 kDa, 260 kDa, 265 kDa, 270 kDa, 275 kDa, 280 kDa, 285 kDa, 290 kDa, 295 kDa, 300 kDa, 305 kDa, 310 kDa, 315 kDa, 320 kDa, 325 kDa, 330 kDa, 335 kDa, 340 kDa, 345 kDa, 350 kDa, 355 kDa, 360 kDa, 365 kDa, 370 kDa, 375 kDa, 380 kDa, 385 kDa, 390 kDa, 395 kDa, 400 kDa, 405 kDa, 410 kDa, 415 kDa, 420 kDa, 425 kDa, 430 kDa, 435 kDa, 440 kDa, 445 kDa, 450 kDa, 455 kDa, 460 kDa, 465 kDa, 470 kDa, 475 kDa, 480 kDa, 485 kDa, 490 kDa, 495 kDa, 500 kDa, 505 kDa, 510 kDa, 515 kDa, 520 kDa, 525 kDa, 530 kDa, 535 kDa, 540 kDa, 545 kDa, 550 kDa, 555 kDa, 560 kDa, 565 kDa, 570 kDa, 575 kDa, 580 kDa, 585 kDa, 590 kDa, 595 kDa, 600 kDa, 605 kDa, 610 kDa, 615 kDa, 620 kDa, 625 kDa, 630 kDa, 635 kDa, 640 kDa, 645 kDa, 650 kDa, 655 kDa, 660 kDa, 665 kDa, 670 kDa, 675 kDa, 680 kDa, 685 kDa, 690 kDa, 695 kDa, 700 kDa, 705 kDa, 710 kDa, 715 kDa, 720 kDa, 725 kDa, 730 kDa, 735 kDa, 740 kDa, 745 kDa, 750 kDa, 755 kDa, 760 kDa, 765 kDa, 770 kDa, 775 kDa, 780 kDa, 785 kDa, 790 kDa, 795 kDa, 800 kDa, 805 kDa, 810 kDa, 815 kDa, 820 kDa, 825 kDa, 830 kDa, 835 kDa, 840 kDa, 845 kDa, 850 kDa, 855 kDa, 860 kDa, 865 kDa, 870 kDa, 875 kDa, 880 kDa, 885 kDa, 890 kDa, 895 kDa, 900 kDa, 905 kDa, 910 kDa, 915 kDa, 920 kDa, 925 kDa, 930 kDa, 935 kDa, 940 kDa, 945 kDa, 950 kDa, 955 kDa, 960 kDa, 965 kDa, 970 kDa, 975 kDa, 980 kDa, 985 kDa, 990 kDa, 995 kDa, 1000 kDa, 1010 kDa, 1020 kDa, 1030 kDa, 1040 kDa, 1050 kDa, 1060 kDa, 1070 kDa, 1080 kDa, 1090 kDa, 1100 kDa, 1110 kDa, 1120 kDa, 1130 kDa, 1140 kDa, 1150 kDa, 1160 kDa, 1170 kDa, 1180 kDa, 1190 kDa, 1200 kDa, 1210 kDa, 1220 kDa, 1230 kDa, 1240 kDa, 1250 kDa, 1260 kDa, 1270 kDa, 1280 kDa, 1290 kDa, 1300 kDa, 1310 kDa, 1320 kDa, 1330 kDa, 1340 kDa, 1350 kDa, 1360 kDa, 1370 kDa, 1380 kDa, 1390 kDa, 1400 kDa, 1410 kDa, 1420 kDa, 1430 kDa, 1440 kDa, 1450 kDa, 1460 kDa, 1470 kDa, 1480 kDa, 1490 kDa, 1500 kDa, 1510 kDa, 1520 kDa, 1530 kDa, 1540 kDa, 1550 kDa, 1560 kDa, 1570 kDa, 1580 kDa, 1590 kDa, 1600 kDa, 1610 kDa, 1620 kDa, 1630 kDa, 1640 kDa, 1650 kDa, 1660 kDa, 1670 kDa, 1680 kDa, 1690 kDa, 1700 kDa, 1710 kDa, 1720 kDa, 1730 kDa, 1740 kDa, 1750 kDa, 1760 kDa, 1770 kDa, 1780 kDa, 1790 kDa, 1800

kDa, 1810 kDa, 1820 kDa, 1830 kDa, 1840 kDa, 1850 kDa, 1860 kDa, 1870 kDa, 1880 kDa, 1890 kDa, 1900 kDa, 1910 kDa, 1920 kDa, 1930 kDa, 1940 kDa, 1950 kDa, 1960 kDa, 1970 kDa, 1980 kDa, 1990 kDa, 2000 kDa, 2010 kDa, 2020 kDa, 2030 kDa, 2040 kDa, 2050 kDa, 2060 kDa, 2070 kDa, 2080 kDa, 2090 kDa, 2100 kDa, 2110 kDa, 2120 kDa, 2130 kDa, 2140 kDa, 2150 kDa, 2160 kDa, 2170 kDa, 2180 kDa, 2190 kDa, 2200 kDa, 2210 kDa, 2220 kDa, 2230 kDa, 2240 kDa, 2250 kDa, 2260 kDa, 2270 kDa, 2280 kDa, 2290 kDa, 2300 kDa, 2310 kDa, 2320 kDa, 2330 kDa, 2340 kDa, 2350 kDa, 2360 kDa, 2370 kDa, 2380 kDa, 2390 kDa, 2400 kDa, 2410 kDa, 2420 kDa, 2430 kDa, 2440 kDa, 2450 kDa, 2460 kDa, 2470 kDa, 2480 kDa, 2490 kDa, 2500 kDa, 2510 kDa, 2520 kDa, 2530 kDa, 2540 kDa, 2550 kDa, 2560 kDa, 2570 kDa, 2580 kDa, 2590 kDa, 2600 kDa, 2610 kDa, 2620 kDa, 2630 kDa, 2640 kDa, 2650 kDa, 2660 kDa, 2670 kDa, 2680 kDa, 2690 kDa, 2700 kDa, 2710 kDa, 2720 kDa, 2730 kDa, 2740 kDa, 2750 kDa, 2760 kDa, 2770 kDa, 2780 kDa, 2790 kDa, 2800 kDa, 2810 kDa, 2820 kDa, 2830 kDa, 2840 kDa, 2850 kDa, 2860 kDa, 2870 kDa, 2880 kDa, 2890 kDa, 2900 kDa, 2910 kDa, 2920 kDa, 2930 kDa, 2940 kDa, 2950 kDa, 2960 kDa, 2970 kDa, 2980 kDa, 2990 kDa, o 3000 kDa.

La composición nutricional puede incluir un ensamble que incrementa la biodisponibilidad del compuesto lipófilo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, en comparación con los controles sin MDG y proteína hidrófoba. La composición nutricional puede incluir un ensamble que incrementa el rango de biodisponibilidad del compuesto lipófilo de aproximadamente 40 % a aproximadamente 55 %, en comparación con los controles sin MDG y proteína hidrófoba. La composición nutricional puede incluir un ensamble que incrementa el rango de biodisponibilidad del compuesto lipófilo de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 %, en comparación con los controles sin MDG y proteína hidrófoba. La biodisponibilidad del compuesto lipófilo es dependiente en la formación de los ensambles de la composición nutricional, en donde los MDG y la proteína hidrófoba están comprendidos dentro del ensamble. La biodisponibilidad del ensamble puede evaluarse mediante análisis linfático en ratas. Específicamente, las ratas pueden ayunar durante la noche antes de la cirugía y, bajo anestesia, se puede realizar una laparotomía y el conducto linfático intestinal puede ser canulado según el procedimiento de Tso et al., "*The Absorption of Lipid and Lipoprotein Synthesis," Lipid Research Methodology*, Capítulo 5: 191-216 (1984) Alan R. Liss, Inc., NY, NY, incorporado en este documento por referencia al grado consistente con el mismo. La arteria mesentérica superior es aislada, pero no ocluida. Se coloca un tubo de infusión de silicio (1,6 mm OD) en el estómago para infusión futura de una muestra. Se cierra la incisión fúndica mediante una sutura de cadena. A las ratas se les permite recuperarse durante 24 horas antes de comenzar la infusión. Los animales son infundidos intragástricamente 24 horas después de la cirugía con 3 ml de la composición nutricional que administra el compuesto lipófilo. Las linfas se recolectan en tubos previamente enfriados 1 hora antes de las infusiones de composición nutricional (en ayunas) y luego cada hora durante 8 horas después del inicio de la infusión. Al final de la infusión de 8 horas, las ratas son sacrificadas por exsanguinación.

Los lípidos de linfa se extrajeron y analizaron para concentración de luteína mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta de longitud de onda programada (*Craft Technologies*, Wilson, NC). Por ejemplo, el ensamble puede aumentar la biodisponibilidad del compuesto lipófilo en aproximadamente 5 %, 5,5 %, 6 %, 6,5 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 %, 10 %, 10,5 %, 11 %, 11,5 %, 12 %, 12,5 %, 13 %, 13,5 %, 14 %, 14,5 %, 15 %, 15,5 %, 16 %, 16,5 %, 17 %, 17,5 %, 18 %, 18,5 %, 19 %, 19,5 %, 20 %, 20,5 %, 21 %, 21,5 %, 22 %, 22,5 %, 23 %, 23,5 %, 24 %, 24,5 %, 25 %, 25,5 %, 26 %, 26,5 %, 27 %, 27,5 %, 28 %, 28,5 %, 29 %, 29,5 %, 30 %, 30,5 %, 31 %, 31,5 %, 32 %, 32,5 %, 33 %, 33,5 %, 34 %, 34,5 %, 35 %, 35,5 %, 36 %, 36,5 %, 37 %, 37,5 %, 38 %, 38,5 %, 39 %, 39,5 %, 40 %, 40,5 %, 41 %, 41,5 %, 42 %, 42,5 %, 43 %, 43,5 %, 44 %, 44,5 %, 45 %, 45,5 %, 46 %, 46,5 %, 47 %, 47,5 %, 48 %, 48,5 %, 49 %, 49,5 %, 50 %, 50,5 %, 51 %, 51,5 %, 52 %, 52,5 %, 53 %, 53,5 %, 54 %, 54,5 %, 55 %, 55,5 %, 56 %, 56,5 %, 57 %, 57,5 %, 58 %, 58,5 %, 59 %, 59,5 %, 60 %, 60,5 %, 61 %, 61,5 %, 62 %, 62,5 %, 63 %, 63,5 %, 64 %, 64,5 %, 65 %, 65,5 %, 66 %, 66,5 %, 67 %, 67,5 %, 68 %, 68,5 %, 69 %, 69,5 %, 70 %, 70,5 %, 71 %, 71,5 %, 72 %, 72,5 %, 73 %, 73,5 %, 74 %, 74,5 %, 75 %, 75,5 %, 76 %, 76,5 %, 77 %, 77,5 %, 78 %, 78,5 %, 79 %, 79,5 %, o 80 %.

(1) Ensamble Activado

El Ensamble puede ser un ensamble activado. El ensamble activado puede estar comprendido en un polvo, suspensión, solución, emulsión o combinaciones de las mismas. El ensamble puede comprender MDG, al menos un compuesto lipófilo y al menos una proteína hidrófoba. El ensamble activado puede estar en, pero no se limita, a una premezcla, premezcla protegida y una premezcla activada. El ensamble activado puede contactar a un líquido acuoso como parte de la premezcla activada.

(2) Premezcla/Premezcla Protegida

La premezcla puede o no comprender el ensamble. La premezcla protegida puede o no comprender el ensamble.

(3) Ensamble de Premezcla Activada

La composición nutricional puede comprender el ensamble. El ensamble puede estar en una premezcla activada protegida. El ensamble en la premezcla activada puede comprender MDG, al menos un compuesto lipófilo y al menos una proteína hidrófoba. El ensamble en la premezcla activada protegida puede comprender MDG, al menos un compuesto lipófilo y al menos una proteína hidrófoba. La premezcla activada que comprende el ensamble puede

añadirse a componentes adicionales de la composición nutricional. La premezcla activada protegida que comprende el ensamble puede añadirse a componentes adicionales de la composición nutricional.

En algunas realizaciones, la premezcla se contacta con una suspensión de proteína en agua para formar una premezcla activada. Esto después se añade a los componentes adicionales de la composición nutricional. En algunas realizaciones, la premezcla que comprende el ensamble se contacta con una suspensión de proteína en aceite para formar una premezcla activada. Esto después se añade a los componentes adicionales de la composición nutricional. En algunas realizaciones, la premezcla que comprende el ensamble se contacta con una suspensión de carbohidratos-minerales y una suspensión de proteína en aceite para formar una premezcla activada. Esto después se añade a los componentes adicionales de la composición nutricional. En algunas realizaciones, la premezcla que comprende el ensamble se contacta con una suspensión de aceite para formar una premezcla activada. Esto después se añade a los componentes adicionales de la composición nutricional. En algunas realizaciones, la premezcla que comprende el ensamble se contacta con una suspensión de mezcla final para formar una premezcla activada. Esto después se añade a los componentes adicionales de la composición nutricional.

(4) Vida Útil

La composición nutricional puede incluir un ensamble con una vida útil mejorada. El ensamble puede tener una vida útil mejorada en una, pero no se limita a, polvo, premezcla, premezcla activada, premezcla activada protegida, suspensión, líquido, mezcla de emulsión o combinación de los mismos.

La composición nutricional puede incluir un ensamble que es estable a 23 °C durante al menos de aproximadamente 1 día a al menos aproximadamente 36 meses. La composición nutricional puede incluir un ensamble que es estable a 23 °C durante al menos de aproximadamente 10 días a al menos aproximadamente 36 meses. La composición nutricional puede incluir un ensamble que es estable a 23 °C durante al menos de aproximadamente 6 meses a al menos aproximadamente 12 meses. La composición nutricional puede incluir un ensamble que es estable a 23 °C durante al menos de aproximadamente 1 día a al menos aproximadamente 24 meses. La estabilidad del ensamble depende de la combinación de los MDG y la capacidad de la proteína hidrófoba para interactuar con el compuesto lipófilo, que mantiene al compuesto lipófilo en solución, mejorando de tal modo su biocompatibilidad. La estabilidad del ensamble puede ser investigada por técnicas de cromatografía de exclusión de tamaño conocidas en la materia en puntos de tiempo variables después de la formulación de la composición nutricional. El ensamble puede ser estable a 23 °C durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses, 25 meses, 26 meses, 27 meses, 28 meses, 29 meses, 30 meses, 31 meses, 32 meses, 33 meses, 34 meses, 35 meses, o 36 meses.

c. Compuesto Lipófilo

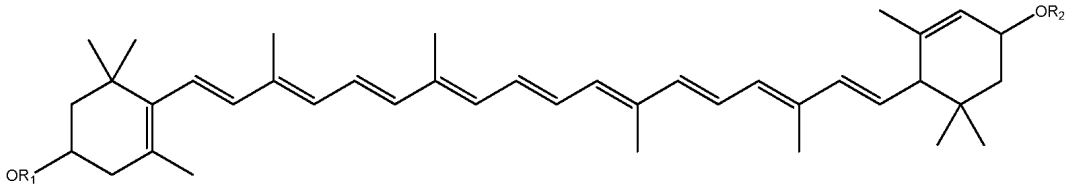
La composición nutricional puede comprender al menos un compuesto lipófilo. El compuesto lipófilo puede estar presente en la premezcla, premezcla activada y/o premezcla protegida. El compuesto lipófilo puede incorporarse en el ensamble. Los compuestos lipófilos tienen baja solubilidad en agua, lo que resulta en una biodisponibilidad disminuida cuando se incorporan dentro de una composición nutricional. Sin embargo, al incorporar el compuesto lipófilo dentro del ensamble mencionado, junto con los MDG y la al menos una proteína hidrófoba, es más soluble y estable. El compuesto lipófilo puede ser un carotenoide, zeaxantina, alfa- o beta-criptoxantina, retinol, un gangliósido, una fosfoinositida, una lipoproteína, un fosfolípido, un glicolípido, un glicofosfolípido, una vitamina soluble en aceite tal como formas naturales y sintéticas de vitaminas A, E, D y K, licopeno o mezclas de los mismos. El compuesto lipófilo puede ser una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAs). Algunos ejemplos de LCPUFAs incluyen, pero no se limitan, a ácido eicosapentaenoico ("EPA"), ácido araquidónico (ARA), linoléico (18:2 n-6), γ-linolénico (18:3 n-6), ácidos dihomo-γ-linolénicos (20:3 n-6) en la vía n-6, α-linolénico (18:3 n-3), estearidónico (18:4 n-3), eicosatetraenoico (20:4 n-3), eicosapentaenoico (20:5 n-3) y DHA (22:6 n-3). El compuesto lipófilo puede ser luteína. Además, el compuesto lipófilo puede ser una mezcla de diferentes compuestos lipófilos.

Los ejemplos adecuados, no limitantes de agentes farmacéuticos lipófilos que se pueden incluir en la presente composición pueden seleccionarse de: fármacos solubles en aceite (por ejemplo, agentes inmunosupresores tales como Ciclosporina™, inhibidores de la proteasa como Ritonavir™, antibióticos macrólidos y anestésicos solubles aceite como Propofol™); formas naturales y sintéticas de hormonas esteroides tales como estrógenos, estradioles, progesterona, testosterona, cortisona, fitoestrógenos, dehidroepiandrosterona (DHEA) y hormonas de crecimiento; ácidos solubles en aceite y alcoholes (por ejemplo, ácido tartárico, ácido lactílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lignina, fitoesteroles, flavonoides tales como quercetina y resveratrol y disulfuros de dialilo); y sus combinaciones. Agentes farmacéuticos lipófilos adicionales pueden ser encontrados en la Solicitud de Patente estadounidense número 13/452.033, que fue presentada el 20 de abril de 2012 y se incorpora por referencia en este documento en la medida en que sea consistente con la presente divulgación.

El compuesto lipófilo es una valiosa fuente de nutrientes para lactantes, bebés, niños y adultos. El compuesto lipófilo puede utilizarse para tratar o para mantener una salud apropiada, tal como, pero no se limita a, salud ósea, visual, cardiovascular y cerebral.

(1) Luteína

El compuesto lipófilo de la composición nutricional puede ser luteína. La luteína puede incorporarse en el ensamble. La incorporación de la luteína como parte del ensamble mejora su solubilidad, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. El término "luteína" tal como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a uno o más de luteína libre, ésteres de luteína, sales de luteína u otros derivados de luteína o estructuras relacionadas como se describió o de otra manera se sugirió en este documento. La luteína o fuentes de luteína convenientes para su uso en la composición nutricional de la presente divulgación incluyen luteína libre así como ésteres, sales o derivados o estructuras relacionadas, incluyendo aquellas que conforman la fórmula:



La fórmula anterior incluye la estructura general de luteína y derivados o estructuras relacionadas. La luteína libre, por ejemplo, corresponde a la formula en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno e incluye sus isómeros cis y trans, así como sus sales, por ejemplo, sodio, potasio.

Los ésteres de luteína adecuados para uso en la composición nutricional de la presente divulgación incluyen cualquier éster de luteína de la fórmula anterior en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son sales monovalentes nutricionalmente aceptables, hidrógeno o un residuo acilo de un ácido carboxílico, siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea un residuo acilo de un ácido carboxílico. Los ésteres de luteína adecuados incluyen, también, isómeros cis y trans. Las fracciones R_1 y R_2 son residuos de ácidos carboxílicos grasos C_1 a C_{22} saturados o insaturados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, valeriánico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico y oleico.

Cualquier fuente natural o sintética de luteína es adecuada para su uso en el presente documento siempre que esa fuente sea también conocida por o de otra manera conveniente para el uso en la composición nutricional y sea compatible con los demás ingredientes seleccionados dentro de la composición. Las fuentes de luteína pueden proporcionarse como ingredientes individuales o en cualquier combinación con otros materiales o fuentes, incluyendo fuentes tales como premezclas multivitamínicas, premezclas de carotenoides mixtos y fuentes de luteína pura. En algunas realizaciones, los componentes de la composición nutricional pueden comprender inherentemente luteína (p. ej., aceites ricos de luteína, tensioactivos, etc.).

Ejemplos no limitantes de fuentes de luteína adecuados para su uso en este documento incluyen Luteína Cristlina FloraGLO® de Kemin Foods, Des Moines, Iowa, EUA; y ¨Ésteres de Luteína LUTIMAX de OmniActive, Mumbai, India.

En algunas realizaciones, puede ser deseable mezclar la luteína con el aceite de MDG para formar una premezcla de MDG antes de mezclar el aceite de MDG o luteína con otros ingredientes de la composición. Para realizar la premezcla de MDG, la luteína puede ser mezclada con el aceite de MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente y, en algunas realizaciones, con agitación para permitir que la luteína se disuelva, disperse o suspenda en el aceite de MDG.

En algunas realizaciones, puede ser deseable formar una premezcla protegida de MDG que comprenda luteína, un tensioactivo y un aceite de MDG antes de mezclar el aceite de MDG o luteína con otros ingredientes de la composición. En estas realizaciones, la luteína y un tensioactivo pueden ser mezclados con el aceite de MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente y, en algunas realizaciones, con agitación para permitir que la luteína se disuelva, disperse o suspenda en el aceite de MDG.

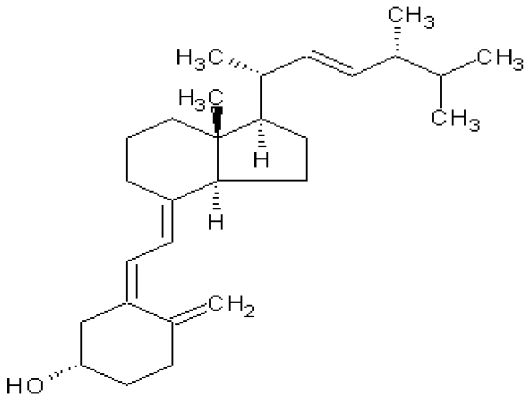
La luteína es una buena fuente de nutrientes para lactantes, bebés, niños y adultos. La luteína puede usarse dentro de la composición nutricional para mantener y complementar una visión saludable y el cuidado de los ojos. La luteína puede usarse dentro de la composición nutricional para mantener y complementar el desarrollo y la salud cerebral.

La luteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

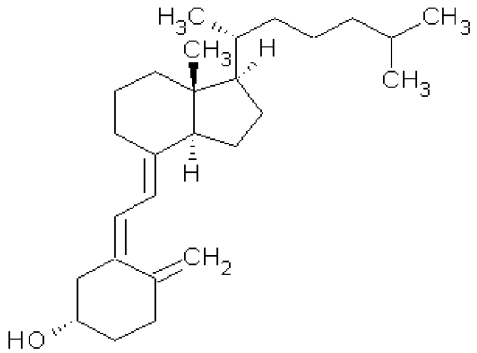
La luteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. La luteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. La luteína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg. Por ejemplo, la luteína puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,02 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1 mg/kg, 1,25 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,75 mg/kg, 2 mg/kg, 2,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,75 mg/kg, 3 mg/kg, 3,25 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,75 mg/kg, 4 mg/kg, 4,25 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,75 mg/kg, 5 mg/kg, 5,25 mg/kg, 5,5 mg/kg, 5,75 mg/kg, 6 mg/kg, 6,25 mg/kg, 6,5 mg/kg, 6,75 mg/kg, 7 mg/kg, 7,25 mg/kg, 7,5 mg/kg, 7,75 mg/kg, 8 mg/kg, 8,25 mg/kg, 8,5 mg/kg, 8,75 mg/kg, 9 mg/kg, 9,25 mg/kg, 9,5 mg/kg, 9,75 mg/kg, 10 mg/kg, 10,25 mg/kg, 10,5 mg/kg, 10,75 mg/kg, 11 mg/kg, 11,25 mg/kg, 11,5 mg/kg, 11,75 mg/kg, 12 mg/kg, 12,25 mg/kg, 12,5 mg/kg, 12,75 mg/kg, 13 mg/kg, 13,25 mg/kg, 13,5 mg/kg, 13,75 mg/kg, 14 mg/kg, 14,25 mg/kg, 14,5 mg/kg, 14,75 mg/kg, 15 mg/kg, 15,25 mg/kg, 15,5 mg/kg, 15,75 mg/kg, 16 mg/kg, 16,25 mg/kg, 16,5 mg/kg, 16,75 mg/kg, 17 mg/kg, 17,25 mg/kg, 17,5 mg/kg, 17,75 mg/kg, 18 mg/kg, 18,25 mg/kg, 18,5 mg/kg, 18,75 mg/kg, 19 mg/kg, 19,25 mg/kg, 19,5 mg/kg, 19,75 mg/kg, 20 mg/kg, 20,25 mg/kg, 20,5 mg/kg, 20,75 mg/kg, 21 mg/kg, 21,25 mg/kg, 21,5 mg/kg, 21,75 mg/kg, 22 mg/kg, 22,25 mg/kg, 22,5 mg/kg, 22,75 mg/kg, 23 mg/kg, 23,25 mg/kg, 23,5 mg/kg, 23,75 mg/kg, 24 mg/kg, 24,25 mg/kg, 24,5 mg/kg, 24,75 mg/kg, 25 mg/kg, 25,25 mg/kg, 25,5 mg/kg, 25,75 mg/kg, 26 mg/kg, 26,25 mg/kg, 26,5 mg/kg, 26,75 mg/kg, 27 mg/kg, 27,25 mg/kg, 27,5 mg/kg, 27,75 mg/kg, 28 mg/kg, 28,25 mg/kg, 28,5 mg/kg, 28,75 mg/kg, 29 mg/kg, 29,25 mg/kg, 29,5 mg/kg, 29,75 mg/kg, 30 mg/kg, 30,25 mg/kg, 30,5 mg/kg, 30,75 mg/kg, 31 mg/kg, 31,25 mg/kg, 31,5 mg/kg, 31,75 mg/kg, 32 mg/kg, 32,25 mg/kg, 32,5 mg/kg, 32,75 mg/kg, 33 mg/kg, 33,25 mg/kg, 33,5 mg/kg, 33,75 mg/kg, 34 mg/kg, 34,25 mg/kg, 34,5 mg/kg, 34,75 mg/kg, 35 mg/kg, 35,25 mg/kg, 35,5 mg/kg, 35,75 mg/kg, 36 mg/kg, 36,25 mg/kg, 36,5 mg/kg, 36,75 mg/kg, 37 mg/kg, 37,25 mg/kg, 37,5 mg/kg, 37,75 mg/kg, 38 mg/kg, 38,25 mg/kg, 38,5 mg/kg, 38,75 mg/kg, 39 mg/kg, 39,25 mg/kg, 39,5 mg/kg, 39,75 mg/kg, 40 mg/kg, 40,25 mg/kg, 40,5 mg/kg, 40,75 mg/kg, 41 mg/kg, 41,25 mg/kg, 41,5 mg/kg, 41,75 mg/kg, 42 mg/kg, 42,25 mg/kg, 42,5 mg/kg, 42,75 mg/kg, 43 mg/kg, 43,25 mg/kg, 43,5 mg/kg, 43,75 mg/kg, 44 mg/kg, 44,25 mg/kg, 44,5 mg/kg, 44,75 mg/kg, 45 mg/kg, 45,25 mg/kg, 45,5 mg/kg, 45,75 mg/kg, 46 mg/kg, 46,25 mg/kg, 46,5 mg/kg, 46,75 mg/kg, 47 mg/kg, 47,25 mg/kg, 47,5 mg/kg, 47,75 mg/kg, 48 mg/kg, 48,25 mg/kg, 48,5 mg/kg, 48,75 mg/kg, 49 mg/kg, 49,25 mg/kg, 49,5 mg/kg, 49,75 mg/kg, o 50 mg/kg.

(2) Vitamina D

El compuesto lipófilo de la composición nutricional puede ser vitamina D. La vitamina D puede ser incorporada en el ensamble. La incorporación de la vitamina D como parte del ensamble mejora su solubilidad, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. "Vitamina D" se refiere a un grupo de compuestos lipófilos o "vitámeros", relacionados con los esteroides. Hay varios vitámeros abarcados por el término "Vitamina D", pero las más importantes son ergocalciferol, también conocido como vitamina D_2:



y colecalciferol, también conocido como vitamina D_3:



Para los fines de esta divulgación, el término "Vitamina D" como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, abarca todas las formas de la vitamina D, ya sea como vitámeros individuales tales como vitamina D2 o vitamina D3, o como combinaciones de dos o más vitámeros.

La Vitamina D puede ser ingerida de la dieta, y la vitamina D3 se sintetiza también en piel mamífera por la reacción del colesterol con radiación UV de la luz solar. Una vez en el cuerpo, los vitámeros de la vitamina D se metabolizan en otras formas químicas que regulan la concentración de calcio y fosfato en el torrente sanguíneo y promueven el crecimiento saludable y el mantenimiento del hueso. La vitamina D puede usarse dentro de la composición nutricional para mantener y complementar el cuidado y mantenimiento de huesos saludables. La vitamina D puede utilizarse dentro de la composición nutricional para funciones para activar el sistema innato y amortiguar el sistema inmunológico adaptativo y ayudar en el desarrollo cognitivo.

Cualquier fuente natural o sintética de vitamina D es adecuada para uso en la composición aquí divulgada, siempre que esa fuente sea conveniente para uso en ingerir la composición y sea compatible con los demás ingredientes en la composición. La vitamina D puede proporcionarse como un ingrediente individual o en cualquier combinación con otros materiales o fuentes, incluyendo fuentes tales como premezclas multivitamínicas. Por ejemplo, la vitamina D puede ser mezclada con otras vitaminas solubles en aceite tales como vitamina A, vitamina E o vitamina k.

Ejemplos no limitantes de fuentes adecuadas de Vitamina D para su uso en este documento incluyen Vitamina D3 proporcionada por BASF Corporation (Florham Park, Nueva Jersey, EUA), vitamina D3 proporcionada por Fermenta Biotech Ltd. (Kullu, Himachal Pradesh, India) o Quali®-D proporcionada por DSM Nutritional Products AG (Kaiseraugst, Suiza).

La vitamina D puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 30 µg/kg. La vitamina D puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 30 µg/kg. La vitamina D puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 25 µg/kg. La vitamina D puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 20 µg/kg. Por ejemplo, la vitamina D puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 1 µg/kg, 1,2 µg/kg, 1,4 µg/kg, 1,6 µg/kg, 1,8 µg/kg, 2 µg/kg, 2,2 µg/kg, 2,4 µg/kg, 2,6 µg/kg, 2,8 µg/kg, 3 µg/kg, 3,2 µg/kg, 3,4 µg/kg, 3,6 µg/kg, 3,8 µg/kg, 4 µg/kg, 4,2 µg/kg, 4,4 µg/kg, 4,6 µg/kg, 4,8 µg/kg, 5 µg/kg, 5,2 µg/kg, 5,4 µg/kg, 5,6 µg/kg, 5,8 µg/kg, 6 µg/kg, 6,2 µg/kg, 6,4 µg/kg, 6,6 µg/kg, 6,8 µg/kg, 7 µg/kg, 7,2 µg/kg, 7,4 µg/kg, 7,6 µg/kg, 7,8 µg/kg, 8 µg/kg, 8,2 µg/kg, 8,4 µg/kg, 8,6 µg/kg, 8,8 µg/kg, 9 µg/kg, 9,2 µg/kg, 9,4 µg/kg, 9,6 µg/kg, 9,8 µg/kg, 10 µg/kg, 10,2 µg/kg, 10,4 µg/kg, 10,6 µg/kg, 10,8 µg/kg, 11 µg/kg, 11,2 µg/kg, 11,4 µg/kg, 11,6 µg/kg, 11,8 µg/kg, 12 µg/kg, 12,2 µg/kg, 12,4 µg/kg, 12,6 µg/kg, 12,8 µg/kg, 13 µg/kg, 13,2 µg/kg, 13,4 µg/kg, 13,6 µg/kg, 13,8 µg/kg, 14 µg/kg, 14,2 µg/kg, 14,4 µg/kg, 14,6 µg/kg, 14,8 µg/kg, 15 µg/kg, 15,2 µg/kg, 15,4 µg/kg, 15,6 µg/kg, 15,8 µg/kg, 16 µg/kg, 16,2 µg/kg, 16,4 µg/kg, 16,6 µg/kg, 16,8 µg/kg, 17 µg/kg, 17,2 µg/kg, 17,4 µg/kg, 17,6 µg/kg, 17,8 µg/kg, 18 µg/kg, 18,2 µg/kg, 18,4 µg/kg, 18,6 µg/kg, 18,8 µg/kg, 19 µg/kg, 19,2 µg/kg, 19,4 µg/kg, 19,6 µg/kg, 19,8 µg/kg, 20 µg/kg, 20,2 µg/kg, 20,4 µg/kg, 20,6 µg/kg, 20,8 µg/kg, 21 µg/kg, 21,2 µg/kg, 21,4 µg/kg, 21,6 µg/kg, 21,8 µg/kg, 22 µg/kg, 22,2 µg/kg, 22,4 µg/kg, 22,6 µg/kg, 22,8 µg/kg, 23 µg/kg, 23,2 µg/kg, 23,4 µg/kg, 23,6 µg/kg, 23,8 µg/kg, 24 µg/kg, 24,2 µg/kg, 24,4 µg/kg, 24,6 µg/kg, 24,8 µg/kg, 25 µg/kg, 25,2 µg/kg, 25,4 µg/kg, 25,6 µg/kg, 25,8 µg/kg, 26 µg/kg, 26,2 µg/kg, 26,4 µg/kg, 26,6 µg/kg, 26,8 µg/kg, 27 µg/kg, 27,2 µg/kg, 27,4 µg/kg, 27,6 µg/kg, 27,8 µg/kg, 28 µg/kg, 28,2 µg/kg, 28,4 µg/kg, 28,6 µg/kg, 28,8 µg/kg, 29 µg/kg, 29,2 µg/kg, 29,4 µg/kg, 29,6 µg/kg, 29,8 µg/kg, o 30 µg/kg.

(3) Vitamina E

El compuesto lipófilo de la composición nutricional puede ser vitamina E. La vitamina E puede ser incorporada en el ensamble. La incorporación de la vitamina E como parte del ensamble mejora su solubilidad, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. La vitamina E puede utilizarse dentro de la composición nutricional para proporcionar antioxidantes y mantener y complementar la salud cardiovascular. La vitamina E también puede ser referida como tocoferol. Los

tocoferoles están disponibles en cuatro formas alfa, beta, gamma y delta, que difieren en el número y la posición de los grupos metilo en el cromano del anillo (ver la Tabla 1 a continuación). Además, los tocoferoles pueden existir en un número de formas estereoisoméricas dependiendo de la quiralidad del extremo del ftililo. De los alfa tocoferoles, el RRR-alfa tocoferol (también conocido como "vitamina E natural") tiene la mayor actividad biológica y se reporta como que es la forma dominante del alfa tocoferol en el cerebro. En uno aspecto, la composición puede comprender RRR-alfa tocoferol, lo que significa que la composición es formulada ya sea con la adición de RRR-alfa tocoferol o de otra manera es preparada para contener RRR-alfa tocoferol. Como se utiliza en este documento, el término "RRR-alfa tocoferol" se refiere a fuentes exógenas y fuentes inherentes de RRR-alfa tocoferol libre y ésteres de RRR-alfa tocoferol tales como el acetato de RRR alfa tocoferol que están presentes en una composición. Las fuentes inherentes incluyen RRR-alfa tocoferol que está intrínsecamente presente en los componentes que están presentes en una composición nutricional y pueden incluir por ejemplo, diversos aceites y grasas. Las fuentes exógenas de RRR-alfa tocoferol incluyen acetato de RRR-alfa tocoferol que se agrega a la composición nutricional no como parte de otro componente. Cualquier fuente de RRR-alfa tocoferol es conveniente para uso en este documento siempre que el producto final contenga RRR-alfa tocoferol.

RRR-alfa tocoferol es un estereoisómero solo mientras que la vitamina E sintética (alfa tocoferol todo racémico o acetato de tocoferol) es una mezcla equimolar de ocho isómeros, sólo uno de los cuales es RRR-alfa tocoferol. El hecho de que la forma dominante de alfa tocoferol sea RRR alfa tocoferol (con base en estudios animales) sugiere fuertemente que los otros siete isómeros quirales deben ser absorbidos a un ritmo más lento por el cerebro u oxidados a un ritmo más rápido. El colesterol es un componente importante de la mielina, y es probable que la síntesis estimulada del colesterol pueda estimular la mielinización neuronal de un recién nacido.

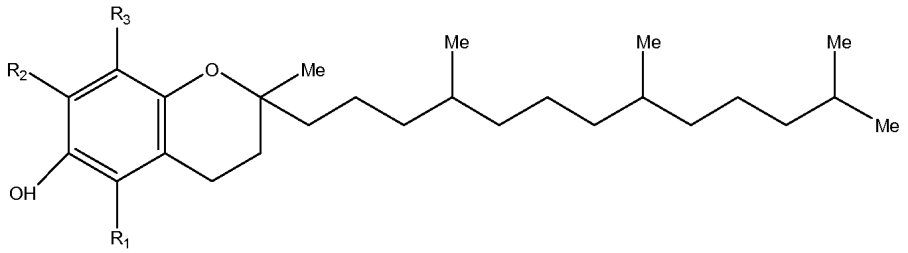


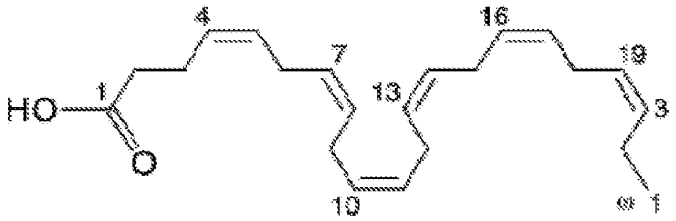
Tabla 1: Tipos de tocoferoles

Compuesto	R_1	R_2	R_3
alfa-tocoferol	Me	Me	Me
beta-tocoferol	Me	H	Me
gamma-tocoferol	H	Me	Me
delta-tocoferol	H	H	Me

La vitamina E puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg. La vitamina E puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg. La vitamina E puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg. Por ejemplo, la vitamina E puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 16,5 mg/kg, 17 mg/kg, 17,5 mg/kg, 18 mg/kg, 18,5 mg/kg, 19 mg/kg, 19,5 mg/kg, 20 mg/kg, 20,5 mg/kg, 21 mg/kg, 21,5 mg/kg, 22 mg/kg, 22,5 mg/kg, 23 mg/kg, 23,5 mg/kg, 24 mg/kg, 24,5 mg/kg, 25 mg/kg, 25,5 mg/kg, 26 mg/kg, 26,5 mg/kg, 27 mg/kg, 27,5 mg/kg, 28 mg/kg, 28,5 mg/kg, 29 mg/kg, 29,5 mg/kg, 30 mg/kg, 30,5 mg/kg, 31 mg/kg, 31,5 mg/kg, 32 mg/kg, 32,5 mg/kg, 33 mg/kg, 33,5 mg/kg, 34 mg/kg, 34,5 mg/kg, 35 mg/kg, 35,5 mg/kg, 36 mg/kg, 36,5 mg/kg, 37 mg/kg, 37,5 mg/kg, 38 mg/kg, 38,5 mg/kg, 39 mg/kg, 39,5 mg/kg, 40 mg/kg, 40,5 mg/kg, 41 mg/kg, 41,5 mg/kg, 42 mg/kg, 42,5 mg/kg, 43 mg/kg, 43,5 mg/kg, 44 mg/kg, 44,5 mg/kg, 45 mg/kg, 45,5 mg/kg, 46 mg/kg, 46,5 mg/kg, 47 mg/kg, 47,5 mg/kg, 48 mg/kg, 48,5 mg/kg, 49 mg/kg, 49,5 mg/kg, 50 mg/kg, 50,5 mg/kg, 51 mg/kg, 51,5 mg/kg, 52 mg/kg, 52,5 mg/kg, 53 mg/kg, 53,5 mg/kg, 54 mg/kg, 54,5 mg/kg, 55 mg/kg, 55,5 mg/kg, 56 mg/kg, 56,5 mg/kg, 57 mg/kg, 57,5 mg/kg, 58 mg/kg, 58,5 mg/kg, 59 mg/kg, 59,5 mg/kg, 60 mg/kg, 60,5 mg/kg, 61 mg/kg, 61,5 mg/kg, 62 mg/kg, 62,5 mg/kg, 63 mg/kg, 63,5 mg/kg, 64 mg/kg, 64,5 mg/kg, 65 mg/kg, 65,5 mg/kg, 66 mg/kg, 66,5 mg/kg, 67 mg/kg, 67,5 mg/kg, 68 mg/kg, 68,5 mg/kg, 69 mg/kg, 69,5 mg/kg, 70 mg/kg, 70,5 mg/kg, 71 mg/kg, 71,5 mg/kg, 72 mg/kg, 72,5 mg/kg, 73 mg/kg, 73,5 mg/kg, 74 mg/kg, 74,5 mg/kg, o 75 mg/kg.

(4) Ácido Docosahexaenoico (DHA):

El compuesto lipófilo de la composición nutricional puede ser DHA. El DHA puede incorporarse en el ensamble. La incorporación de DHA como parte del ensamble mejora su solubilidad, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. El DHA puede usarse dentro de la composición nutricional para mantener y complementar condiciones tales como la función cerebral saludable. El DHA es un ácido graso omega-3 con 22 átomos de carbono en la cadena lipófila, suele encontrarse, por ejemplo, en las algas y peces de agua fría:



El DHA es un componente estructural primario del cerebro humano, corteza cerebral y retina y es un ácido graso esencial para el correcto desarrollo de los ojos, cerebro y sistema nervioso de los lactantes y los bebés. La leche materna contiene DHA, y muchas fórmulas para lactantes son enriquecidas con DHA debido a su papel crucial en el crecimiento y desarrollo de estos sistemas en niños. Existe un creciente interés en el suministro de DHA suplementario a las mujeres embarazadas. El DHA se cree que reduce el riesgo de desarrollar queratoconjuntivitis lagrimal, glaucoma y degeneración macular. El DHA también es necesario para el funcionamiento sano del cerebro en adultos. La deficiencia de DHA puede contribuir a la disminución en el funcionamiento mental de los adultos mayores sanos, y los estudios preliminares indican que la intervención temprana con suplementos de DHA puede mejorar la memoria y el aprendizaje en adultos mayores de 50 años.

Ejemplos no limitantes de fuentes de DHA adecuadas para su uso en este documento incluyen Life's DHA®, de DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Suiza y Maxomega™ DHA, disponible de BASF Pharma Ltd., Callanish, Escocia.

El DHA puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 10 g/kg. El DHA puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg. El DHA puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 500 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg. El DHA puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. Por ejemplo, el DHA puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg, 200 mg/kg, 210 mg/kg, 220 mg/kg, 230 mg/kg, 240 mg/kg, 250 mg/kg, 260 mg/kg, 270 mg/kg, 280 mg/kg, 290 mg/kg, 300 mg/kg, 310 mg/kg, 320 mg/kg, 330 mg/kg, 340 mg/kg, 350 mg/kg, 360 mg/kg, 370 mg/kg, 380 mg/kg, 390 mg/kg, 400 mg/kg, 410 mg/kg, 420 mg/kg, 430 mg/kg, 440 mg/kg, 450 mg/kg, 460 mg/kg, 470 mg/kg, 480 mg/kg, 490 mg/kg, 500 mg/kg, 510 mg/kg, 520 mg/kg, 530 mg/kg, 540 mg/kg, 550 mg/kg, 560 mg/kg, 570 mg/kg, 580 mg/kg, 590 mg/kg, 600 mg/kg, 610 mg/kg, 620 mg/kg, 630 mg/kg, 640 mg/kg, 650 mg/kg, 660 mg/kg, 670 mg/kg, 680 mg/kg, 690 mg/kg, 700 mg/kg, 710 mg/kg, 720 mg/kg, 730 mg/kg, 740 mg/kg, 750 mg/kg, 760 mg/kg, 770 mg/kg, 780 mg/kg, 790 mg/kg, 800 mg/kg, 810 mg/kg, 820 mg/kg, 830 mg/kg, 840 mg/kg, 850 mg/kg, 860 mg/kg, 870 mg/kg, 880 mg/kg, 890 mg/kg, 900 mg/kg, 910 mg/kg, 920 mg/kg, 930 mg/kg, 940 mg/kg, 950 mg/kg, 960 mg/kg, 970 mg/kg, 980 mg/kg, 990 mg/kg, 1 g/kg, 1,2 g/kg, 1,4 g/kg, 1,6 g/kg, 1,8 g/kg, 2 g/kg, 2,2 g/kg, 2,4 g/kg, 2,6 g/kg, 2,8 g/kg, 3 g/kg, 3,2 g/kg, 3,4 g/kg, 3,6 g/kg, 3,8 g/kg, 4 g/kg, 4,2 g/kg, 4,4 g/kg, 4,6 g/kg, 4,8 g/kg, 5 g/kg, 5,2 g/kg, 5,4 g/kg, 5,6 g/kg, 5,8 g/kg, 6 g/kg, 6,2 g/kg, 6,4 g/kg, 6,6 g/kg, 6,8 g/kg, 7 g/kg, 7,2 g/kg, 7,4 g/kg, 7,6 g/kg, 7,8 g/kg, 8 g/kg, 8,2 g/kg, 8,4 g/kg, 8,6 g/kg, 8,8 g/kg, 9 g/kg, 9,2 g/kg, 9,4 g/kg, 9,6 g/kg, 9,8 g/kg, o 10 g/kg.

(5) Combinación de DHA y Luteína

En una realización, se ha encontrado inesperadamente que cuando el DHA y la luteína están presentes en una composición según la presente divulgación, la biodisponibilidad del DHA y la luteína se mejoran a la ingestión sobre la composición de nutrientes sin la combinación de DHA y luteína. La biodisponibilidad mejorada permite que el DHA y la luteína sean más fácilmente absorbidos en el cuerpo del sujeto. Debido a que la biodisponibilidad de DHA y de luteína puede aumentarse mediante los procesos aquí descritos, el nivel de fortificación de DHA y luteína requerido en la composición para proporcionar el beneficio nutricional deseado se puede reducir. El DHA y la luteína pueden incorporarse a la composición nutricional como se citó en los valores anteriores.

c. Grasa

La composición nutricional puede comprender al menos una grasa. La grasa puede incorporarse en el ensamble. La grasa puede estar presente en la premezcla, premezcla activada y/o premezcla protegida. La grasa puede ser un monoglicérido, un diglicérido o combinación de los mismos (todos en lo sucesivo "MDG"). La grasa permite interacciones únicas con compuestos lipófilos y proteínas para formar un ensamble estable, soluble en agua. Por

consiguiente, la presencia de la grasa ayuda en la formación del ensamble y la subsecuente estabilidad de ensambles que contienen dentro de la composición, en relación con los controles sin MDG y proteína hidrófoba. La grasa también mejora la biodisponibilidad del compuesto lipófilo, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. La grasa también puede aumentar la protección de la composición nutricional del oxígeno disuelto. Algunos ejemplos no limitantes de grasas adecuadas o fuentes de las mismas, además de la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos comentada anteriormente, para su uso en la composición nutricional descrita en este documento pueden ser seleccionados del grupo de, pero no se limita a, aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de coco de alto contenido oleico, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz , aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de girasol, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceite de palma, aceite de semilla de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceites marinos, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de linaza, aceite de semilla de cáñamo, aceite de cacahuete, aceite de borraja, aceites de algas, aceites fúngicos, aceite de MCT (triglicéridos de cadena media) y combinaciones de los mismos.

(1) Monoglicéridos y Diglicéridos (MDG)

La grasa de la composición nutricional puede ser MDG. MDG es la combinación de monoglicéridos y diglicéridos. Los MDG pueden incorporarse en el ensamble. La incorporación de MDG como parte del ensamble mejora la solubilidad de compuestos lipófilos, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. Se presume, sin estar atados a una teoría particular, que al consumo, los MDG en la premezcla activada o la premezcla protegida por MDG, se asocian con el compuesto lipófilo y la proteína hidrófoba facilitando que se incorporen a las micelas que se forman en el intestino. Por lo tanto, el compuesto lipófilo puede ser más eficientemente administrado al borde cepillo del intestino y absorbido en el cuerpo. Además, se presume, sin estar atado a una teoría particular, que los MDG pueden interactuar con la proteína hidrófoba y aumentar el acceso de los dominios hidrófobos dentro de dicha proteína. Por consiguiente, el compuesto lipófilo puede formar interacciones más estables con los dominios hidrófobos recién accesibles de dicha proteína.

El MDG es un componente con solubilidad en agua limitada. Cuando los MDG se asocian con la al menos una proteína hidrófoba y el al menos un compuesto lipófilo, como en el ensamble, su solubilidad en agua aumenta significativamente. Se presume, sin quedar ligados a ninguna teoría particular, que el MDG que permanece en la fase acuosa después del centrifugado están probablemente asociados al ensamble por su limitada solubilidad acuosa. El aumento de la solubilidad acuosa puede ser investigado por centrifugado, como se describe anteriormente, en donde la fase acuosa después del centrifugado muestra una mayor presencia de MDG en comparación con los controles sin MDG, compuesto lipófilo y al menos una proteína hidrófoba.

Los diglicéridos, que se refieren comúnmente como diacilgliceroles (DAGs), son glicéridos que consisten en dos cadenas de ácidos grasos enlazados covalentemente a una molécula de glicerol mediante enlaces de éster. Los monoglicéridos son metabolitos normales en el cuerpo formados durante la descomposición de los triglicéridos y los diglicéridos. Algunos ejemplos no limitantes de fuentes comerciales de monoglicéridos y diglicéridos incluyen fuentes naturales (por ejemplo, animal (derivado de vaca o cerdo) o vegetal, los que pueden derivarse de aceite de soja parcialmente hidrogenada, girasol, cártamo y coco) o fuentes sintéticas. En algunas realizaciones, la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos puede derivarse de la hidrólisis de triglicéridos en el aceite de cártamo. Los monoglicéridos pueden estar en los MDG de la composición nutricional en aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 99,9 % en peso, en donde el balance de los MDG es diglicéridos. Los monoglicéridos pueden estar en los MDG de la composición nutricional en aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 80 % en peso, en donde el balance de los MDG es diglicéridos. Los monoglicéridos pueden estar en los MDG de la composición nutricional en aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, en donde el balance de los MDG es diglicéridos. Por ejemplo, los monoglicéridos pueden estar en los MDG de la composición nutricional a aproximadamente 0,1 % en peso, 0,5 % en peso, 1 % en peso, 1,5 % en peso, 2 % en peso, 2,5 % en peso, 3 % en peso, 3,5 % en peso, 4 % en peso, 4,5 % en peso, 5 % en peso, 5,5 % en peso, 6 % en peso, 6,5 % en peso, 7 % en peso, 7,5 % en peso, 8 % en peso, 8,5 % en peso, 9 % en peso, 9,5 % en peso, 10 % en peso, 10,5 % en peso, 11 % en peso, 11,5 % en peso, 12 % en peso, 12,5 % en peso, 13 % en peso, 13,5 % en peso, 14 % en peso, 14,5 % en peso, 15 % en peso, 15,5 % en peso, 16 % en peso, 16,5 % en peso, 17 % en peso, 17,5 % en peso, 18 % en peso, 18,5 % en peso, 19 % en peso, 19,5 % en peso, 20 % en peso, 20,5 % en peso, 21 % en peso, 21,5 % en peso, 22 % en peso, 22,5 % en peso, 23 % en peso, 23,5 % en peso, 24 % en peso, 24,5 % en peso, 25 % en peso, 25,5 % en peso, 26 % en peso, 26,5 % en peso, 27 % en peso, 27,5 % en peso, 28 % en peso, 28,5 % en peso, 29 % en peso, 29,5 % en peso, 30 % en peso, 30,5 % en peso, 31 % en peso, 31,5 % en peso, 32 % en peso, 32,5 % en peso, 33 % en peso, 33,5 % en peso, 34 % en peso, 34,5 % en peso, 35 % en peso, 35,5 % en peso, 36 % en peso, 36,5 % en peso, 37 % en peso, 37,5 % en peso, 38 % en peso, 38,5 % en peso, 39 % en peso, 39,5 % en peso, 40 % en peso, 40,5 % en peso, 41 % en peso, 41,5 % en peso, 42 % en peso, 42,5 % en peso, 43 % en peso, 43,5 % en peso, 44 % en peso, 44,5 % en peso, 45 % en peso, 45,5 % en peso, 46 % en peso, 46,5 % en peso, 47 % en peso, 47,5 % en peso, 48 % en peso, 48,5 % en peso, 49 % en peso, 49,5 % en peso, 50 % en peso, 50,5 % en peso, 51 % en peso, 51,5 % en peso, 52 % en peso, 52,5 % en peso, 53 % en peso, 53,5 % en peso, 54 % en peso, 54,5 % en peso, 55 % en peso, 55,5 % en peso, 56 % en peso, 56,5 % en peso, 57 % en peso, 57,5 % en peso, 58 % en peso, 58,5 % en peso, 59 % en peso, 59,5 % en

peso, 60 % en peso, 60,5 % en peso, 61 % en peso, 61,5 % en peso, 62 % en peso, 62,5 % en peso, 63 % en peso, 63,5 % en peso, 64 % en peso, 64,5 % en peso, 65 % en peso, 65,5 % en peso, 66 % en peso, 66,5 % en peso, 67 % en peso, 67,5 % en peso, 68 % en peso, 68,5 % en peso, 69 % en peso, 69,5 % en peso, 70 % en peso, 70,5 % en peso, 71 % en peso, 71,5 % en peso, 72 % en peso, 72,5 % en peso, 73 % en peso, 73,5 % en peso, 74 % en peso, 74,5 % en peso, 75 % en peso, 75,5 % en peso, 76 % en peso, 76,5 % en peso, 77 % en peso, 77,5 % en peso, 78 % en peso, 78,5 % en peso, 79 % en peso, 79,5 % en peso, 80 % en peso, 80,5 % en peso, 81 % en peso, 81,5 % en peso, 82 % en peso, 82,5 % en peso, 83 % en peso, 83,5 % en peso, 84 % en peso, 84,5 % en peso, 85 % en peso, 85,5 % en peso, 86 % en peso, 86,5 % en peso, 87 % en peso, 87,5 % en peso, 88 % en peso, 88,5 % en peso, 89 % en peso, 89,5 % en peso, 90 % en peso, 90,5 % en peso, 91 % en peso, 91,5 % en peso, 92 % en peso, 92,5 % en peso, 93 % en peso, 93,5 % en peso, 94 % en peso, 94,5 % en peso, 95 % en peso, 95,5 % en peso, 96 % en peso, 96,5 % en peso, 97 % en peso, 97,5 % en peso, 98 % en peso, 98,5 % en peso, 99 % en peso, 99,5 % en peso, o 99,9 %, en donde el balance de los MDG es diglicéridos.

Ejemplos no limitantes de mezclas adecuadas de monoglicéridos y diglicéridos para uso en la composición incluyen Capmul OMG-40 (un MDG derivado de aceite de cártamo de alto contenido oleico, de Abitec Corporation, Columbus, Ohio) y Kirnol CE1089 (un MDG derivado de aceite de maíz, disponible de BASF, Ludwigshafen, Alemania), RADIAMULS MG F038 (un MDG derivado de aceite de girasol de alto contenido oleico, disponible de Oleon, Ertvelde, Bélgica).

El MDG puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 900 mg/kg. El MDG puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 145 mg/kg a aproximadamente 890 mg/kg. La composición nutricional puede comprender MDG de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg. El MDG puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 145 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg. El MDG puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg. Por ejemplo, el MDG puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 140 mg/kg, 145 mg/kg, 150 mg/kg, 155 mg/kg, 160 mg/kg, 165 mg/kg, 170 mg/kg, 175 mg/kg, 180 mg/kg, 185 mg/kg, 190 mg/kg, 195 mg/kg, 200 mg/kg, 205 mg/kg, 210 mg/kg, 215 mg/kg, 220 mg/kg, 225 mg/kg, 230 mg/kg, 235 mg/kg, 240 mg/kg, 245 mg/kg, 250 mg/kg, 255 mg/kg, 260 mg/kg, 265 mg/kg, 270 mg/kg, 275 mg/kg, 280 mg/kg, 285 mg/kg, 290 mg/kg, 295 mg/kg, 300 mg/kg, 305 mg/kg, 310 mg/kg, 315 mg/kg, 320 mg/kg, 325 mg/kg, 330 mg/kg, 335 mg/kg, 340 mg/kg, 345 mg/kg, 350 mg/kg, 355 mg/kg, 360 mg/kg, 365 mg/kg, 370 mg/kg, 375 mg/kg, 380 mg/kg, 385 mg/kg, 390 mg/kg, 395 mg/kg, 400 mg/kg, 405 mg/kg, 410 mg/kg, 415 mg/kg, 420 mg/kg, 425 mg/kg, 430 mg/kg, 435 mg/kg, 440 mg/kg, 445 mg/kg, 450 mg/kg, 455 mg/kg, 460 mg/kg, 465 mg/kg, 470 mg/kg, 475 mg/kg, 480 mg/kg, 485 mg/kg, 490 mg/kg, 495 mg/kg, 500 mg/kg, 505 mg/kg, 510 mg/kg, 515 mg/kg, 520 mg/kg, 525 mg/kg, 530 mg/kg, 535 mg/kg, 540 mg/kg, 545 mg/kg, 550 mg/kg, 555 mg/kg, 560 mg/kg, 565 mg/kg, 570 mg/kg, 575 mg/kg, 580 mg/kg, 585 mg/kg, 590 mg/kg, 595 mg/kg, 600 mg/kg, 605 mg/kg, 610 mg/kg, 615 mg/kg, 620 mg/kg, 625 mg/kg, 630 mg/kg, 635 mg/kg, 640 mg/kg, 645 mg/kg, 650 mg/kg, 655 mg/kg, 660 mg/kg, 665 mg/kg, 670 mg/kg, 675 mg/kg, 680 mg/kg, 685 mg/kg, 690 mg/kg, 695 mg/kg, 700 mg/kg, 705 mg/kg, 710 mg/kg, 715 mg/kg, 720 mg/kg, 725 mg/kg, 730 mg/kg, 735 mg/kg, 740 mg/kg, 745 mg/kg, 750 mg/kg, 755 mg/kg, 760 mg/kg, 765 mg/kg, 770 mg/kg, 775 mg/kg, 780 mg/kg, 785 mg/kg, 790 mg/kg, 795 mg/kg, 800 mg/kg, 805 mg/kg, 810 mg/kg, 815 mg/kg, 820 mg/kg, 825 mg/kg, 830 mg/kg, 835 mg/kg, 840 mg/kg, 845 mg/kg, 850 mg/kg, 855 mg/kg, 860 mg/kg, 865 mg/kg, 870 mg/kg, 875 mg/kg, 880 mg/kg, 885 mg/kg, 890 mg/kg, 895 mg/kg, o 900 mg/kg.

En algunas realizaciones, la composición nutricional puede abarcar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de MDG y vitamina D. En algunas realizaciones, la composición nutricional puede comprender de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de MDG y vitamina D.

(2) Ácido Palmítico

La grasa de la composición nutricional de la presente invención puede ser ácido palmítico. El ácido palmítico puede incorporarse en el ensamble. La incorporación de ácido palmítico como parte del ensamble mejora su solubilidad, mejorando así su biodisponibilidad para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. El ácido palmítico puede usarse dentro de la composición nutricional para mantener y complementar una nutrición sana, especialmente en los lactantes.

El ácido palmítico es un ácido graso saturado con 16 carbonos en la cadena lipófila. El ácido palmítico es una importante fuente de energía para los lactantes en crecimiento. Es también un precursor de ácidos grasos más largos ya que se sintetizan en el cuerpo. Estos ácidos grasos más largos, como el ácido docosahexaenoico, son componentes estructurales vitales en el cerebro, ojos y sistema nervioso central. En consecuencia, el ácido palmítico es un nutriente importante en el sano desarrollo de lactantes y bebés.

El ácido palmítico puede proporcionarse por el aceite HPAV, que comprende más de aproximadamente 22 % de ácido palmítico, como un porcentaje del total de ácidos grasos en el aceite HPAV. Algunos ejemplos de aceites HPAV incluyen, pero no se limitan a, aceite de palma y oleína de palma.

El ácido palmítico se encuentra en el aceite de palma y la oleína de Palma, que comprende más del 30 % de los ácidos grasos totales en cada aceite. El ácido palmítico se encuentra también en manteca de cacao, aceite de semilla de

algodón y aceite de algunas otras semillas de plantas.

El aceite de palma se encuentra en la pulpa de la fruta del aceite de palma. El ácido palmítico comprende de aproximadamente 43 % a aproximadamente el 45 % de los ácidos grasos que se encuentran en el aceite de palma. El aceite de palma también comprende aproximadamente 37 % a 40 % de ácido oleico, lo que es una buena fuente de grasa monoinsaturada. El aceite de palma también contiene el ácido linoléico del ácido graso esencial, que comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 11 % de los ácidos grasos en el aceite de palma. El aceite de palma no debe confundirse con el aceite de semilla de palma, que viene del núcleo (semilla o hueso) de la fruta del aceite de palma. El aceite de semilla de palma tiene un perfil muy diferente de ácido graso, que comprende menos de aproximadamente 10 % de ácido palmítico y principalmente comprende ácidos grasos saturados. Por lo tanto, el aceite de semilla de palma no se considera un aceite HPAV para los fines de esta descripción.

Durante el refinamiento, el aceite de palma crudo es fraccionado por cristalización y separación de la fracción líquida de la fracción sólida bajo temperaturas controladas. La fracción líquida se llama oleína de palma. La oleína de palma comprende algo menos de ácido palmítico (de aproximadamente 33 % a aproximadamente 40 %) pero más ácido oleico (de aproximadamente 42 % a aproximadamente 48 %) de lo que comprende el aceite de palma.

El ácido palmítico puede proporcionarse por el aceite HPAV, que comprende más de aproximadamente 22 % de ácido palmítico, como un porcentaje del total de ácidos grasos en el aceite HPAV. Algunos ejemplos de aceites HPAV incluyen, pero no se limitan a, aceite de palma y oleína de palma.

Los proveedores de aceites HPAV adecuados, tales como aceite de palma u oleína de palma, incluyen: Archer Daniels Midland, Decatur, Illinois, EUA; Fuji Vegetable Oil, Inc., Savannah, Georgia, EUA; y California Oils Corporation, Richmond, California, EUA.

Un aceite HPAV puede ser proporcionado en la composición nutricional como ingrediente individual o en cualquier combinación con otros materiales o fuentes. Por ejemplo, un aceite HPAV puede ser proporcionado en una mezcla con otros aceites como el aceite de colza o el aceite de maíz.

En algunas realizaciones, puede ser deseable hacer una premezcla protegida que comprende aceite HPAV, un tensioactivo y los MDG antes de mezclar el aceite MDG o el aceite HPAV con otros ingredientes de la composición nutricional. En estas realizaciones, el aceite HPAV y un tensioactivo se mezclan con el aceite de MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente y, en algunas realizaciones, con agitación para permitir que el aceite HPAV se disuelva o disperse en el aceite de MDG.

En una premezcla protegida que contiene aceite HPAV, el aceite HPAV está presente en una cantidad en relación con la cantidad del aceite MDG que proporcionará cantidades eficaces del aceite HPAV y el aceite MDG en la fórmula para lactantes. Por ejemplo, el aceite HPAV puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15 g, aproximadamente 20 g, aproximadamente 30 g, aproximadamente 50 g, aproximadamente 75 g, aproximadamente 100 g, aproximadamente 125 g, aproximadamente 150 g, aproximadamente 175 g, o aproximadamente 200 g, del HPAV por 1 g del aceite de MDG de aceite en la premezcla. Otras proporciones de aceite HPAV a aceite de MDG están dentro del ámbito de la presente divulgación, siempre y cuando el aceite HPAV esté total o sustancialmente disuelto o disperso en la premezcla resultante. Con base en la divulgación de este documento, un experto en la materia puede calcular proporciones adecuadas que permitirán que cantidades efectivas del aceite HPAV y el aceite MDG se incorporen en la composición nutricional.

En la leche materna humana, aproximadamente el 70 % del ácido palmítico se encuentra en la ubicación central, o SN-2, del triglicérido. La posición SN-2 está relativamente protegida, y el ácido palmítico queda enlazado a la troncal del glicerol hasta después adentro el proceso digestivo. El ácido palmítico en la posición SN-2 está por lo tanto en una forma que es fácilmente absorbida por el tracto intestinal del lactante. Sin embargo, para los aceites vegetales tales como el aceite de palma u oleína de palma, sólo aproximadamente el 9 % del ácido palmítico se encuentra en la posición SN-2. El resto del ácido palmítico en estos aceites se encuentra en las ubicaciones de SN-1 o SN-3 en la troncal del glicerol. Los ácidos grasos en la posición SN-1 o SN-3 están menos protegidos y a menudo son escindidos de la troncal de glicerol antes en el proceso digestivo. Estos ácidos grasos libres después reaccionan con el calcio en los fluidos gástricos, formando complejos insolubles de jabón de ácido graso-calcio. Estos complejos de jabón insolubles, que unen los ácidos grasos y el calcio, no pueden ser absorbidos en el tracto intestinal y en su lugar se excretan del cuerpo. Investigaciones han demostrado que los lactantes que son alimentados con fórmulas que contienen aceite de palma u oleína de palma no absorben tanta grasa o calcio como los lactantes alimentados con leche materna.

El ácido palmítico puede prepararse sintéticamente a partir de grasas que imitan más de cerca las grasas en la leche materna. Estas grasas son sintetizadas para tener considerablemente más ácido palmítico en la posición SN-2 del que se encuentra en los aceites vegetales naturales. La composición de nutriente puede tener ácido palmítico en la posición SN-2 a aproximadamente 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % del contenido total de ácido palmítico de la composición de nutriente.

El ácido palmítico puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,5 g/kg a aproximadamente 35 g/kg. El ácido palmítico puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 30 g/kg. El ácido palmítico puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 20 g/kg. El ácido palmítico puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 10 g/kg. Por ejemplo, el ácido palmítico puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 0,5 g/kg, 0,75 g/kg, 1 g/kg, 1,25 g/kg, 1,5 g/kg, 1,75 g/kg, 2 g/kg, 2,25 g/kg, 2,5 g/kg, 2,75 g/kg, 3 g/kg, 3,25 g/kg, 3,5 g/kg, 3,75 g/kg, 4 g/kg, 4,25 g/kg, 4,5 g/kg, 4,75 g/kg, 5 g/kg, 5,25 g/kg, 5,5 g/kg, 5,75 g/kg, 6 g/kg, 6,25 g/kg, 6,5 g/kg, 6,75 g/kg, 7 g/kg, 7,25 g/kg, 7,5 g/kg, 7,75 g/kg, 8 g/kg, 8,25 g/kg, 8,5 g/kg, 8,75 g/kg, 9 g/kg, 9,25 g/kg, 9,5 g/kg, 9,75 g/kg, 10 g/kg, 10,25 g/kg, 10,5 g/kg, 10,75 g/kg, 11 g/kg, 11,25 g/kg, 11,5 g/kg, 11,75 g/kg, 12 g/kg, 12,25 g/kg, 12,5 g/kg, 12,75 g/kg, 13 g/kg, 13,25 g/kg, 13,5 g/kg, 13,75 g/kg, 14 g/kg, 14,25 g/kg, 14,5 g/kg, 14,75 g/kg, 15 g/kg, 15,25 g/kg, 15,5 g/kg, 15,75 g/kg, 16 g/kg, 16,25 g/kg, 16,5 g/kg, 16,75 g/kg, 17 g/kg, 17,25 g/kg, 17,5 g/kg, 17,75 g/kg, 18 g/kg, 18,25 g/kg, 18,5 g/kg, 18,75 g/kg, 19 g/kg, 19,25 g/kg, 19,5 g/kg, 19,75 g/kg, 20 g/kg, 20,25 g/kg, 20,5 g/kg, 20,75 g/kg, 21 g/kg, 21,25 g/kg, 21,5 g/kg, 21,75 g/kg, 22 g/kg, 22,25 g/kg, 22,5 g/kg, 22,75 g/kg, 23 g/kg, 23,25 g/kg, 23,5 g/kg, 23,75 g/kg, 24 g/kg, 24,25 g/kg, 24,5 g/kg, 24,75 g/kg, 25 g/kg, 25,25 g/kg, 25,5 g/kg, 25,75 g/kg, 26 g/kg, 26,25 g/kg, 26,5 g/kg, 26,75 g/kg, 27 g/kg, 27,25 g/kg, 27,5 g/kg, 27,75 g/kg, 28 g/kg, 28,25 g/kg, 28,5 g/kg, 28,75 g/kg, 29 g/kg, 29,25 g/kg, 29,5 g/kg, 29,75 g/kg, 30 g/kg, 30,25 g/kg, 30,5 g/kg, 30,75 g/kg, 31 g/kg, 31,25 g/kg, 31,5 g/kg, 31,75 g/kg, 32 g/kg, 32,25 g/kg, 32,5 g/kg, 32,75 g/kg, 33 g/kg, 33,25 g/kg, 33,5 g/kg, 33,75 g/kg, 34 g/kg, 34,25 g/kg, 34,5 g/kg, 34,75 g/kg, o 35 g/kg.

d. Proteína

La composición nutricional puede comprender al menos una proteína. La proteína puede incorporarse en el ensamble. La proteína puede estar presente en la premezcla activada y/o premezcla protegida. La proteína interactúa únicamente con el compuesto lipófilo y la grasa en la composición nutricional para formar el ensamble estable, soluble en agua, comentado anteriormente. Por consiguiente, la presencia de la proteína ayuda en la formación del ensamble y la subsecuente estabilidad de ensambles que contienen dentro de la composición. La proteína también mejora la biodisponibilidad del compuesto lipófilo, en relación con los controles sin grasa (por ejemplo, MDG) o proteína hidrófoba.

La proteína puede ser proteína intacta, proteína hidrolizada o combinaciones de las mismas. La proteína puede ser una proteína hidrófoba. Algunos ejemplos no limitantes de proteínas adecuadas o fuentes de las mismas para su uso en la composición nutricional incluyen proteínas parcialmente hidrolizadas (grado de hidrólisis menor al 25 %) o proteínas no hidrolizadas (p. ej., intactas) o fuentes de proteína, que pueden ser derivadas de cualquier fuente conocida o de lo contrario conveniente tal como la leche (por ejemplo, caseína, suero de leche), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereales (por ejemplo, arroz, maíz) o combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos no limitantes de dichas proteínas incluyen aislados de la proteína de leche, concentrados de proteína de leche como se describe en este documento, tales como concentrados de proteína de suero de leche, aislados de proteína de caseína, proteína de suero, caseinatos, leche de vaca entera, leche total o parcialmente desgrasada, aislados de proteína de soja, concentrados de proteína de soja y así sucesivamente.

En algunas realizaciones, la composición nutricional incluye un componente de proteína que consta de sólo proteínas intactas y/o parcialmente hidrolizadas; es decir, el componente proteico está libre de cualquier proteína que tenga un grado de hidrólisis de alrededor del 25 % o más. En este contexto, el término "proteína parcialmente hidrolizada" se utiliza para referirse a proteínas que tienen un grado de hidrólisis de menos de aproximadamente 25 %, incluso menos de aproximadamente 20 %, incluso menos de aproximadamente 15 %, incluso menos de aproximadamente 10 % e incluye proteínas que tienen un grado de hidrólisis de menos de aproximadamente 5 %. El grado de hidrólisis es el grado en el que los enlaces peptídicos son rotos por un método de hidrólisis. El grado de hidrólisis de proteína con fines de caracterizar el componente de proteína parcialmente hidrolizada de estas realizaciones se determina fácilmente por una persona con conocimientos medios en la materia de la composición mediante la cuantificación de la proporción de nitrógeno amino a nitrógeno total (AN/TN) del componente de proteína de la composición seleccionada. El componente de nitrógeno amino es cuantificado por métodos de titulación USP para determinar el contenido de nitrógeno amino, mientras que el componente de nitrógeno total se determina por el método de Tecator Kjeldahl, todos los cuales son métodos bien conocidos para una persona con conocimientos medios en la materia de la química analítica.

(1) Proteína Hidrófoba

La proteína de la composición nutricional puede comprender al menos una proteína hidrófoba. La proteína hidrófoba puede incorporarse en el ensamble. La incorporación de la proteína hidrófoba como parte del ensamble mejora la solubilidad de compuestos lipófilos, mejorando así la biodisponibilidad de los compuestos lipófilos para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. Se presume, sin quedar atados a ninguna teoría particular, que la solubilidad acuosa del compuesto lipófilo es mejorada por la asociación dentro de los dominios hidrófobos de dicha proteína. La proteína hidrófoba puede ser, pero no se limita a, β-lactoglobulina, lactoferrina bovina, γ_2-caseína, β-caseína, α-lactoalbúmina o combinaciones de las mismas. La proteína hidrófoba

puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 100 g/l. La proteína hidrófoba puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 80 g/l. La proteína hidrófoba puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 60 g/l. La proteína hidrófoba puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 30 g/l a aproximadamente 50 g/l. Por ejemplo, la proteína hidrófoba puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 1 g/l, 1,5 g/l, 2 g/l, 2,5 g/l, 3 g/l, 3,5 g/l, 4 g/l, 4,5 g/l, 5 g/l, 5,5 g/l, 6 g/l, 6,5 g/l, 7 g/l, 7,5 g/l, 8 g/l, 8,5 g/l, 9 g/l, 9,5 g/l, 10 g/l, 10,5 g/l, 11 g/l, 11,5 g/l, 12 g/l, 12,5 g/l, 13 g/l, 13,5 g/l, 14 g/l, 14,5 g/l, 15 g/l, 15,5 g/l, 16 g/l, 16,5 g/l, 17 g/l, 17,5 g/l, 18 g/l, 18,5 g/l, 19 g/l, 19,5 g/l, 20 g/l, 20,5 g/l, 21 g/l, 21,5 g/l, 22 g/l, 22,5 g/l, 23 g/l, 23,5 g/l, 24 g/l, 24,5 g/l, 25 g/l, 25,5 g/l, 26 g/l, 26,5 g/l, 27 g/l, 27,5 g/l, 28 g/l, 28,5 g/l, 29 g/l, 29,5 g/l, 30 g/l, 30,5 g/l, 31 g/l, 31,5 g/l, 32 g/l, 32,5 g/l, 33 g/l, 33,5 g/l, 34 g/l, 34,5 g/l, 35 g/l, 35,5 g/l, 36 g/l, 36,5 g/l, 37 g/l, 37,5 g/l, 38 g/l, 38,5 g/l, 39 g/l, 39,5 g/l, 40 g/l, 40,5 g/l, 41 g/l, 41,5 g/l, 42 g/l, 42,5 g/l, 43 g/l, 43,5 g/l, 44 g/l, 44,5 g/l, 45 g/l, 45,5 g/l, 46 g/l, 46,5 g/l, 47 g/l, 47,5 g/l, 48 g/l, 48,5 g/l, 49 g/l, 49,5 g/l, 50 g/l, 50,5 g/l, 51 g/l, 51,5 g/l, 52 g/l, 52,5 g/l, 53 g/l, 53,5 g/l, 54 g/l, 54,5 g/l, 55 g/l, 55,5 g/l, 56 g/l, 56,5 g/l, 57 g/l, 57,5 g/l, 58 g/l, 58,5 g/l, 59 g/l, 59,5 g/l, 60 g/l, 60,5 g/l, 61 g/l, 61,5 g/l, 62 g/l, 62,5 g/l, 63 g/l, 63,5 g/l, 64 g/l, 64,5 g/l, 65 g/l, 65,5 g/l, 66 g/l, 66,5 g/l, 67 g/l, 67,5 g/l, 68 g/l, 68,5 g/l, 69 g/l, 69,5 g/l, 70 g/l, 70,5 g/l, 71 g/l, 71,5 g/l, 72 g/l, 72,5 g/l, 73 g/l, 73,5 g/l, 74 g/l, 74,5 g/l, 75 g/l, 75,5 g/l, 76 g/l, 76,5 g/l, 77 g/l, 77,5 g/l, 78 g/l, 78,5 g/l, 79 g/l, 79,5 g/l, 80 g/l, 80,5 g/l, 81 g/l, 81,5 g/l, 82 g/l, 82,5 g/l, 83 g/l, 83,5 g/l, 84 g/l, 84,5 g/l, 85 g/l, 85,5 g/l, 86 g/l, 86,5 g/l, 87 g/l, 87,5 g/l, 88 g/l, 88,5 g/l, 89 g/l, 89,5 g/l, 90 g/l, 90,5 g/l, 91 g/l, 91,5 g/l, 92 g/l, 92,5 g/l, 93 g/l, 93,5 g/l, 94 g/l, 94,5 g/l, 95 g/l, 95,5 g/l, 96 g/l, 96,5 g/l, 97 g/l, 97,5 g/l, 98 g/l, 98,5 g/l, 99 g/l, 99,5 g/l, o 100 g/l.

La proteína hidrófoba se caracteriza por su promedio general de valor de índice de hidropaticidad (GRAVY/Promedio general de Hidropaticidad/*Grand Average of Hydropathicity*). La hidropaticidad se utiliza tal como se define en Creighton TE, *Proteins: structures and molecular properties*, 2a edición, 1993, W.H. Freeman and Company, Nueva York, Nueva York, Página 160. La proteína hidrófoba tiene un valor GRAVY de -0,5 a 0. La proteína hidrófoba puede tener un valor GRAVY de aproximadamente -0,4 a aproximadamente 0. La proteína hidrófoba puede tener un valor GRAVY de aproximadamente -0,2 a aproximadamente 0. El valor GRAVY de la proteína hidrófoba es una medida de la hidrofobicidad y solubilidad en agua y puede ser predictivo de la capacidad de la proteína para unirse a una molécula lipófila tal como luteína. El valor GRAVY puede obtenerse de los bancos de datos de proteínas conocidos en la materia, así como referenciados en *Kyte et al., J. Mol. Biol. (1982) 157,* 105-132. El valor GRAVY de la proteína hidrófoba puede ser de aproximadamente -0,5 , -0,498 , -0,496 , -0,494 , -0,492 , -0,49 , -0,488 , -0,486 , -0,484 , -0,482 , -0,48 , -0,478 , -0,476 , -0,474 , -0,472 , -0,47 , -0,468 , -0,466 , -0,464 , -0,462 , -0,46 , -0,458 , -0,456 , -0,454 , -0,452 , -0,45 , -0,448 , -0,446 , -0,444 , -0,442 , -0,44 , -0,438 , -0,436 , -0,434 , -0,432 , -0,43 , -0,428 , -0,426 , -0,424 , -0,422 , -0,42 , -0,418 , -0,416 , -0,414 , -0,412 , -0,41 , -0,408 , -0,406 , -0,404 , -0,402 , -0,4 , -0,398 , -0,396 , -0,394 , -0,392 , -0,39 , -0,388 , -0,386 , -0,384 , -0,382 , -0,38 , -0,378 , -0,376 , -0,374 , -0,372 , -0,37 , -0,368 , -0,366 , -0,364 , -0,362 , -0,36 , -0,358 , -0,356 , -0,354 , -0,352 , -0,35 , -0,348 , -0,346 , -0,344 , -0,342 , -0,34 , -0,338 , -0,336 , -0,334 , -0,332 , -0,33 , -0,328 , -0,326 , -0,324 , -0,322 , -0,32 , -0,318 , -0,316 , -0,314 , -0,312 , -0,31 , -0,308 , -0,306 , -0,304 , -0,302 , -0,3 , -0,298 , -0,296 , -0,294 , -0,292 , -0,29 , -0,288 , -0,286 , -0,284 , -0,282 , -0,28 , -0,278 , -0,276 , -0,274 , -0,272 , -0,27 , -0,268 , -0,266 , -0,264 , -0,262 , -0,26 , -0,258 , -0,256 , -0,254 , -0,252 , -0,25 , -0,248 , -0,246 , -0,244 , -0,242 , -0,24 , -0,238 , -0,236 , -0,234 , -0,232 , -0,23 , -0,228 , -0,226 , -0,224 , -0,222 , -0,22 , -0,218 , -0,216 , -0,214 , -0,212 , -0,21 , -0,208 , -0,206 , -0,204 , -0,202 , -0,2 , -0,198 , -0,196 , -0,194 , -0,192 , -0,19 , -0,188 , -0,186 , -0,184 , -0,182 , -0,18 , -0,178 , -0,176 , -0,174 , -0,172 , -0,17 , -0,168 , -0,166 , -0,164 , -0,162 , -0,16 , -0,158 , -0,156 , -0,154 , -0,152 , -0,15 , -0,148 , -0,146 , -0,144 , -0,142 , -0,14 , -0,138 , -0,136 , -0,134 , -0,132 , -0,13 , -0,128 , -0,126 , -0,124 , -0,122 , -0,12 , -0,118 , -0,116 , -0,114 , -0,112 , -0,11 , -0,108 , -0,106 , -0,104 , -0,102 , -0,1 , -0,098 , -0,096 , -0,094 , -0,092 , -0,09 , -0,088 , -0,086 , -0,084 , -0,082 , -0,08 , -0,078 , -0,076 , -0,074 , -0,072 , -0,07 , -0,068 , -0,066 , -0,064 , -0,062 , -0,06 , -0,058 , -0,056 , -0,054 , -0,052 , -0,05 , -0,048 , -0,046 , -0,044 , -0,042 , -0,04 , -0,038 , -0,036 , -0,034 , -0,032 , -0,03 , -0,028 , -0,026 , -0,024 , -0,022 , -0,02 , -0,018 , -0,016 , -0,014 , -0,012 , -0,01 , -0,008 , -0,006 , -0,004 , -0,002 , o 0.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que la proteína hidrófoba asociada con el ensamble conduce a un aumento correspondiente en el compuesto lipófilo dentro el ensamble, en donde la proteína hidrófoba comprende de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 95 % en peso del ensamble. Por ejemplo, la proteína hidrófoba puede estar en el ensamble a aproximadamente 10 % en peso, 10,5 % en peso, 11 % en peso, 11,5 % en peso, 12 % en peso, 12,5 % en peso, 13 % en peso, 13,5 % en peso, 14 % en peso, 14,5 % en peso, 15 % en peso, 15,5 % en peso, 16 % en peso, 16,5 % en peso, 17 % en peso, 17,5 % en peso, 18 % en peso, 18,5 % en peso, 19 % en peso, 19,5 % en peso, 20 % en peso, 20,5 % en peso, 21 % en peso, 21,5 % en peso, 22 % en peso, 22,5 % en peso, 23 % en peso, 23,5 % en peso, 24 % en peso, 24,5 % en peso, 25 % en peso, 25,5 % en peso, 26 % en peso, 26,5 % en peso, 27 % en peso, 27,5 % en peso, 28 % en peso, 28,5 % en peso, 29 % en peso, 29,5 % en peso, 30 % en peso, 30,5 % en peso, 31 % en peso, 31,5 % en peso, 32 % en peso, 32,5 % en peso, 33 % en peso, 33,5 % en peso, 34 % en peso, 34,5 % en peso, 35 % en peso, 35,5 % en peso, 36 % en peso, 36,5 % en peso, 37 % en peso, 37,5 % en peso, 38 % en peso, 38,5 % en peso, 39 % en peso, 39,5 % en peso, 40 % en peso, 40,5 % en peso, 41 % en peso, 41,5 % en peso, 42 % en peso, 42,5 % en peso, 43 % en peso, 43,5 % en peso, 44 % en peso, 44,5 % en peso, 45 % en peso, 45,5 % en peso, 46 % en peso, 46,5 % en peso, 47 % en peso, 47,5 % en peso, 48 % en peso, 48,5 % en peso, 49 % en peso, 49,5 % en peso, 50 % en peso, 50,5 % en peso, 51 % en peso, 51,5 % en peso, 52 % en peso, 52,5 % en peso, 53 % en peso, 53,5 % en peso, 54 % en peso, 54,5 % en peso, 55 % en peso, 55,5 % en peso, 56 % en peso, 56,5 % en peso, 57 % en peso, 57,5 % en peso, 58 % en peso, 58,5 % en peso, 59 % en peso, 59,5 % en peso, 60 % en peso, 60,5 % en peso, 61 % en

peso, 61,5 % en peso, 62 % en peso, 62,5 % en peso, 63 % en peso, 63,5 % en peso, 64 % en peso, 64,5 % en peso, 65 % en peso, 65,5 % en peso, 66 % en peso, 66,5 % en peso, 67 % en peso, 67,5 % en peso, 68 % en peso, 68,5 % en peso, 69 % en peso, 69,5 % en peso, 70 % en peso, 70,5 % en peso, 71 % en peso, 71,5 % en peso, 72 % en peso, 72,5 % en peso, 73 % en peso, 73,5 % en peso, 74 % en peso, 74,5 % en peso, 75 % en peso, 75,5 % en peso, 76 % en peso, 76,5 % en peso, 77 % en peso, 77,5 % en peso, 78 % en peso, 78,5 % en peso, 79 % en peso, 79,5 % en peso, 80 % en peso, 80,5 % en peso, 81 % en peso, 81,5 % en peso, 82 % en peso, 82,5 % en peso, 83 % en peso, 83,5 % en peso, 84 % en peso, 84,5 % en peso, 85 % en peso, 85,5 % en peso, 86 % en peso, 86,5 % en peso, 87 % en peso, 87,5 % en peso, 88 % en peso, 88,5 % en peso, 89 % en peso, 89,5 % en peso, 90 % en peso, 90,5 % en peso, 91 % en peso, 91,5 % en peso, 92 % en peso, 92,5 % en peso, 93 % en peso, 93,5 % en peso, 94 % en peso, 94,5 % en peso, o 95 % en peso. Además, el más alto peso molecular de las proteínas hidrófobas asociadas con el ensamble se correlaciona con un aumento en los compuestos lipófilos dentro del ensamble, en donde el peso molecular mínimo de proteína asociada con el ensamble puede ser de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 15 kDa. Por ejemplo, el peso molecular mínimo de la proteína asociada con el ensamble puede ser de aproximadamente 5 kDa, 5,2 kDa, 5,4 kDa, 5,6 kDa, 5,8 kDa, 6 kDa, 6,2 kDa, 6,4 kDa, 6,6 kDa, 6,8 kDa, 7 kDa, 7,2 kDa, 7,4 kDa, 7,6 kDa, 7,8 kDa, 8 kDa, 8,2 kDa, 8,4 kDa, 8,6 kDa, 8,8 kDa, 9 kDa, 9,2 kDa, 9,4 kDa, 9,6 kDa, 9,8 kDa, 10 kDa, 10,2 kDa, 10,4 kDa, 10,6 kDa, 10,8 kDa, 11 kDa, 11,2 kDa, 11,4 kDa, 11,6 kDa, 11,8 kDa, 12 kDa, 12,2 kDa, 12,4 kDa, 12,6 kDa, 12,8 kDa, 13 kDa, 13,2 kDa, 13,4 kDa, 13,6 kDa, 13,8 kDa, 14 kDa, 14,2 kDa, 14,4 kDa, 14,6 kDa, 14,8 kDa, o 15 kDa. En una realización, el peso mínimo de la proteína asociada con el ensamble es de aproximadamente 11,8 kDa.

(a) β-caseína

La proteína hidrófoba de la composición nutricional puede comprender al menos una β-caseína. La β-caseína puede incorporarse en el ensamble. La incorporación de la β-caseína como parte del ensamble mejora la solubilidad de compuestos lipófilos, mejorando así la biodisponibilidad de los compuestos lipófilos para el tratamiento de afecciones de salud, en relación con los controles sin MDG o proteína hidrófoba. Inesperadamente se ha demostrado que la β-caseína está implicada en la administración de ciertos nutrientes lipófilos para absorción, digestión o ambos. La β-caseína A2 es una forma relativamente más hidrófoba de la β-caseína (en comparación con β-caseína A1). La composición nutricional que reemplaza una porción de la β-caseína inherente con la variante genética A2 demuestra una mayor biodisponibilidad de ciertos nutrientes lipófilos.

La mayoría de la proteína de la leche utilizada en productos que contienen proteínas de leche en los Estados Enlazados es de la raza de ganado Holstein. El término "Holstein" como se utiliza en este documento debe entenderse que abarca la raza Holstein, la raza frisona y cruces de las dos, los llamados ganados de Holstein-Frisona. La leche de ganado Holstein incluye la variante genética A1 como la variante genética predominante. Por el contrario, la leche de la raza *Bos indicus* tiene la variante genética A2 como la variante genética predominante. Asimismo, la leche de la raza Guernsey de *Bos taurus* ha demostrado expresar altos niveles de la variante A2 de la β-caseína y bajos niveles de otras variantes de la β-caseína.

En algunas realizaciones, la composición nutricional puede comprender proteína que incluyen de 10 a 100 % de β-caseína bovina. La β-caseína bovina comprende aproximadamente 50 a aproximadamente 100 % de la variante genética A2. Por lo tanto, como un ejemplo no limitativo, en una composición nutricional que contiene 10 gramos de proteína por porción, aproximadamente 1-10 gramos de esa proteína sería β-caseína bovina y aproximadamente 0.5-10 gramos de la proteína sería la variante genética A2. En algunas realizaciones ejemplares, la β-caseína bovina comprende aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 % incluyendo aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, incluyendo aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % e incluyendo aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 % en peso de β-caseína bovina.

La β-caseína bovina utilizada en ciertas realizaciones ejemplares puede ser de una sola fuente, o alternativamente puede ser proporcionada por una combinación de fuentes. La β-caseína bovina según ciertas realizaciones ejemplares generalmente se encuentra en aislados de proteína de leche y concentrados de proteína de leche, pero también puede encontrarse en otras fuentes como leche entera, leche descremada en polvo, concentrado de proteína de leche, proteína total de leche, aislado de proteína de leche, caseína ácida, caseinato de calcio, caseinato de sodio, caseinato de magnesio, β-caseína purificada y combinaciones de los mismos. Es posible purificar una proteína aislada de leche (u otra fuente de proteína de leche) que contiene niveles inaceptablemente altos de variantes genéticas menos deseables (por ejemplo, aquellas que no sean A2). Algunos ejemplos no limitantes de los métodos de purificación útiles para reducir los niveles inaceptablemente altos de variantes genéticos de la β-caseína incluyen: un proceso cromatográfico preparativo (p. ej., cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa) o por una precipitación selectiva de sales (por ejemplo, sulfato de amonio). Alternativamente, una fuente de proteína de leche (tal como aislado de proteína de leche o concentrado de proteína de leche) que contiene leche procedente de ganado principalmente no Holstein, y por lo tanto, cantidades reducidas de variantes genéticas distintas a A2 también puede ser utilizada en la composición nutricional y métodos aquí divulgados.

El término "concentrado de proteína de leche" se utiliza generalmente para referirse a un producto que contiene proteína de leche al que se le ha eliminado una cantidad considerable del agua inherente de la leche ordinaria y

también se le ha eliminado la grasa inherente de la leche ordinaria. El término "aislado de proteína de leche" se utiliza generalmente para referirse a un tipo de producto que contiene proteína de leche al que no sólo se le ha eliminado una cantidad considerable del agua inherente de la grasa inherente de la leche ordinaria, sino también se le ha eliminado una cierta cantidad de lactosa inherente. En la mayoría de los casos, los aislados de proteína de leche pueden considerarse un tipo de concentrado de proteína de leche más purificada. Algunos fabricantes pueden usar el término concentrado de proteína de leche para referirse a los productos de proteína a base de leche incluso si contienen al menos 85 % en peso de proteína.

La proteína en la composición nutricional según ciertas realizaciones puede proporcionarse por una sola fuente de proteína o una combinación de fuentes de proteína. Como comentamos previamente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 % en peso de la proteína presente en la composición nutricional comprende β-caseína bovina. La porción restante de la proteína (por ejemplo, 0-90 % en peso de la proteína total presente en la composición nutricional) puede ser seleccionada de una o más de otras fuentes. Como se explica en más detalle a continuación, estas fuentes adicionales de proteína no están particularmente limitadas y pueden incluir una o más de proteína de soja, proteína de suero de leche o cualquier otra fuente de proteína, incluyendo pero no limitado a las expuestas en este documento. Además, debe entenderse que la fuente para la porción restante de proteína también se podría seleccionar de aislado de proteína de leche, concentrado de proteína de leche, caseinatos, o leche seca sin grasa que no cumple con los requisitos previamente discutidos siempre y cuando estos componentes no estén presentes en cantidades tan altas como para infringir otras limitaciones sobre las cantidades de variantes genéticas previamente comentadas.

La β-caseína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,2 g/l a aproximadamente 20 g/l. La β-caseína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 0,5 g/l a aproximadamente 15 g/l. La β-caseína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 15 g/l. La β-caseína puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 5 g/l a aproximadamente 15 g/l. Por ejemplo, la β-caseína puede estar en la composición nutricional en aproximadamente 0,2 g/l, 0,4 g/l, 0,6 g/l, 0,8 g/l, 1 g/l, 1,2 g/l, 1,4 g/l, 1,6 g/l, 1,8 g/l, 2 g/l, 2,2 g/l, 2,4 g/l, 2,6 g/l, 2,8 g/l, 3 g/l, 3,2 g/l, 3,4 g/l, 3,6 g/l, 3,8 g/l, 4 g/l, 4,2 g/l, 4,4 g/l, 4,6 g/l, 4,8 g/l, 5 g/l, 5,2 g/l, 5,4 g/l, 5,6 g/l, 5,8 g/l, 6 g/l, 6,2 g/l, 6,4 g/l, 6,6 g/l, 6,8 g/l, 7 g/l, 7,2 g/l, 7,4 g/l, 7,6 g/l, 7,8 g/l, 8 g/l, 8,2 g/l, 8,4 g/l, 8,6 g/l, 8,8 g/l, 9 g/l, 9,2 g/l, 9,4 g/l, 9,6 g/l, 9,8 g/l, 10 g/l, 10,2 g/l, 10,4 g/l, 10,6 g/l, 10,8 g/l, 11 g/l, 11,2 g/l, 11,4 g/l, 11,6 g/l, 11,8 g/l, 12 g/l, 12,2 g/l, 12,4 g/l, 12,6 g/l, 12,8 g/l, 13 g/l, 13,2 g/l, 13,4 g/l, 13,6 g/l, 13,8 g/l, 14 g/l, 14,2 g/l, 14,4 g/l, 14,6 g/l, 14,8 g/l, 15 g/l, 15,2 g/l, 15,4 g/l, 15,6 g/l, 15,8 g/l, 16 g/l, 16,2 g/l, 16,4 g/l, 16,6 g/l, 16,8 g/l, 17 g/l, 17,2 g/l, 17,4 g/l, 17,6 g/l, 17,8 g/l, 18 g/l, 18,2 g/l, 18,4 g/l, 18,6 g/l, 18,8 g/l, 19 g/l, 19,2 g/l, 19,4 g/l, 19,6 g/l, 19,8 g/l, o 20 g/l.

Tabla 2: Proporción de β-caseína a Nutrientes Lipófilos

Tabla 1		
Nutriente	**Concentración, μM (aproximado)**	**Proporción de β-caseína a nutriente lipófilo, molar, aprox.**
β-caseína (-2.40 g/l)	102	N/A
vitamina A (2029 IU/L)	2,12	50
vitamina D (406 IU/L)	0,026	4000
vitamina E (10.1 IU/L)	0,016	6400
vitamina K (54 pg/l)	0,120	900
Luteína (50 pg/l)	0,088	1200
ARA (150 mg/l)	500	0,20
DHA (65 mg/l)	200	0,50

e. Ingredientes Opcionales

La composición nutricional puede comprender además otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, hedonológicas o de procesamiento de los productos o servir como componentes nutricionales farmacéuticos o adicionales cuando se utilizan en la población objetivo. Muchos de dichos ingredientes opcionales son conocidos o de otra manera convenientes para el uso en productos nutricionales u otros productos farmacéuticos y pueden usarse también en la composición nutricional aquí descrita, siempre que dichos ingredientes opcionales sean seguros y efectivos para la administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes en la forma del producto seleccionado.

Ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen carbohidratos, conservadores, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describe en este

documento, colorantes, sabores, agentes espesantes y estabilizantes y así sucesivamente.

Ejemplos no limitantes carbohidratos o fuentes adecuados para su uso en la composición nutricional descrita en este documento pueden seleccionarse del grupo de: maltodextrina, almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, polímeros de glucosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), y combinaciones de los mismos.

La composición nutricional puede comprender además vitaminas o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos no limitantes se pueden seleccionar del grupo de: vitamina A, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides (además de la luteína comentada anteriormente), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y sus derivados y sus combinaciones.

La composición nutricional puede comprender además minerales, cuyos ejemplos no limitantes se pueden seleccionar del grupo de: fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, selenio, cloruro y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición nutricional puede comprender un compuesto seleccionado del grupo de: hidroxi metil butirato; leucina; beta alanina; galato de epigalocatecina; oligosacáridos de leche humana; prebióticos; probióticos; y sus combinaciones.

La composición nutricional también puede incluir uno o más agentes de enmascaramiento para reducir o de lo contrario ocultar sabores amargos y el sabor de boca. Los agentes de enmascaramiento adecuados pueden ser seleccionados del grupo de: edulcorantes naturales y artificiales, fuentes de sodio como cloruro de sodio, e hidrocoloides tales como goma guar, goma xantana, carragenina, goma de gellan y combinaciones de las mismas. La cantidad de agente de enmascaramiento en la composición puede variar dependiendo del agente de enmascaramiento particular seleccionado, otros ingredientes en la composición y otras variables de la composición o producto objetivo. Dichas cantidades, sin embargo, más típicamente van desde al menos aproximadamente 0,1 %, incluyendo desde aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 3,0 % y también incluyendo desde aproximadamente 0,18 % a aproximadamente 2,5 % en peso de la composición.

La composición nutricional también puede incluir opcionalmente uno o más estabilizantes. Los estabilizantes adecuados para utilizarse en la formulación de los productos nutricionales incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, agar, furcelaran, goma de la haba de langosta, pectina, pectina de bajo contenido de metoxilo, gelatina, celulosa microcristalina, CMC (carboximetilcelulosa de sodio), metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, DATEM (ésteres del ácido tartárico de diacetilo de mono- y diglicéridos), dextrano, CITREM (ésteres del ácido cítrico de mono- y diglicéridos) y mezclas de los mismos.

(1) Colina

Los ingredientes opcionales de la composición nutricional pueden comprender colina. La colina puede actuar tanto como nutriente dentro de la composición como un agente que mejora la formación y estabilidad del ensamble. La colina también puede conducir a un aumento en la concentración lipófila dentro del ensamble. Se presume, sin estar atado a ninguna teoría particular, que la carga positiva en la colina interactúa con las cadenas laterales negativas de la proteína hidrófoba (p. ej., residuos de ácido aspártico) y altera la configuración 3D de dicha proteína. Esto puede permitir mayor acceso a los dominios hidrófobos de la proteína por el compuesto lipófilo. Además, el uso de la colina puede ser específico, en que la colina aumenta selectivamente incrementa la cantidad de luteína en el ensamble, en relación con otros compuestos lipófilos.

La colina puede añadirse en las diferentes etapas de la composición. La etapa en la que la colina se agrega a la composición es fundamental para la formación de ensambles estables, solubles en agua. En concreto, es más ventajoso añadir colina a la mezcla de proteína, relativamente directo a la premezcla/premezcla activada de MDG y compuesto lipófilo.

La colina actúa como una fuente de grupos metilo para la biosíntesis de otros productos metilados. Es el precursor del neurotransmisor acetilcolina. Se ha demostrado que la administración de colina es beneficiosa en pacientes que padecen de cualquier trastorno relacionado con la neurotransmisión colinérgica defectuosa.

La colina es también un componente importante, junto con la lecitina, los fosfolípidos y la esfingomielina. En virtud de sus funciones fundamentales en la estructura de la membrana, una deficiencia de colina produce toda una gama de anormalidades de fosfolípido que se expresan clínicamente como hígado graso, lesiones renales (necrosis hemorrágica renal) y debilitación del metabolismo de lipoproteínas. Con una dieta deficiente en colina, las grasas y los ésteres de colesterol se acumulan en el hígado.

El cloruro de colina y el bitartrato se mencionan en el Código de Reglamentos Federales de los Estados Enlazados

como suplementos de nutrición/dietéticos que se les ha asignado el estatus de GRAS (Reconocidos Generalmente Como Seguros/*Generally Recognised as Safe*).

La colina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. La colina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. La colina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. La colina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 500 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. Por ejemplo, la colina puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 105 mg/kg, 110 mg/kg, 115 mg/kg, 120 mg/kg, 125 mg/kg, 130 mg/kg, 135 mg/kg, 140 mg/kg, 145 mg/kg, 150 mg/kg, 155 mg/kg, 160 mg/kg, 165 mg/kg, 170 mg/kg, 175 mg/kg, 180 mg/kg, 185 mg/kg, 190 mg/kg, 195 mg/kg, 200 mg/kg, 205 mg/kg, 210 mg/kg, 215 mg/kg, 220 mg/kg, 225 mg/kg, 230 mg/kg, 235 mg/kg, 240 mg/kg, 245 mg/kg, 250 mg/kg, 255 mg/kg, 260 mg/kg, 265 mg/kg, 270 mg/kg, 275 mg/kg, 280 mg/kg, 285 mg/kg, 290 mg/kg, 295 mg/kg, 300 mg/kg, 305 mg/kg, 310 mg/kg, 315 mg/kg, 320 mg/kg, 325 mg/kg, 330 mg/kg, 335 mg/kg, 340 mg/kg, 345 mg/kg, 350 mg/kg, 355 mg/kg, 360 mg/kg, 365 mg/kg, 370 mg/kg, 375 mg/kg, 380 mg/kg, 385 mg/kg, 390 mg/kg, 395 mg/kg, 400 mg/kg, 405 mg/kg, 410 mg/kg, 415 mg/kg, 420 mg/kg, 425 mg/kg, 430 mg/kg, 435 mg/kg, 440 mg/kg, 445 mg/kg, 450 mg/kg, 455 mg/kg, 460 mg/kg, 465 mg/kg, 470 mg/kg, 475 mg/kg, 480 mg/kg, 485 mg/kg, 490 mg/kg, 495 mg/kg, 500 mg/kg, 505 mg/kg, 510 mg/kg, 515 mg/kg, 520 mg/kg, 525 mg/kg, 530 mg/kg, 535 mg/kg, 540 mg/kg, 545 mg/kg, 550 mg/kg, 555 mg/kg, 560 mg/kg, 565 mg/kg, 570 mg/kg, 575 mg/kg, 580 mg/kg, 585 mg/kg, 590 mg/kg, 595 mg/kg, 600 mg/kg, 605 mg/kg, 610 mg/kg, 615 mg/kg, 620 mg/kg, 625 mg/kg, 630 mg/kg, 635 mg/kg, 640 mg/kg, 645 mg/kg, 650 mg/kg, 655 mg/kg, 660 mg/kg, 665 mg/kg, 670 mg/kg, 675 mg/kg, 680 mg/kg, 685 mg/kg, 690 mg/kg, 695 mg/kg, 700 mg/kg, 705 mg/kg, 710 mg/kg, 715 mg/kg, 720 mg/kg, 725 mg/kg, 730 mg/kg, 735 mg/kg, 740 mg/kg, 745 mg/kg, 750 mg/kg, 755 mg/kg, 760 mg/kg, 765 mg/kg, 770 mg/kg, 775 mg/kg, 780 mg/kg, 785 mg/kg, 790 mg/kg, 795 mg/kg, 800 mg/kg, 805 mg/kg, 810 mg/kg, 815 mg/kg, 820 mg/kg, 825 mg/kg, 830 mg/kg, 835 mg/kg, 840 mg/kg, 845 mg/kg, 850 mg/kg, 855 mg/kg, 860 mg/kg, 865 mg/kg, 870 mg/kg, 875 mg/kg, 880 mg/kg, 885 mg/kg, 890 mg/kg, 895 mg/kg, 900 mg/kg, 905 mg/kg, 910 mg/kg, 915 mg/kg, 920 mg/kg, 925 mg/kg, 930 mg/kg, 935 mg/kg, 940 mg/kg, 945 mg/kg, 950 mg/kg, 955 mg/kg, 960 mg/kg, 965 mg/kg, 970 mg/kg, 975 mg/kg, 980 mg/kg, 985 mg/kg, 990 mg/kg, 995 mg/kg, o 1 g/kg.

(2) Lecitina

Los ingredientes opcionales de la composición nutricional pueden comprender lecitina. La lecitina puede actuar tanto como fuente de nutriente dentro de la composición como un agente que mejora la formación y estabilidad del ensamble. La lecitina también puede conducir a un aumento en la concentración lipófila dentro del ensamble. La lecitina es predominantemente una mezcla de fosfolípidos de glicerol (p. ej., fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol). La fosfatidilcolina es generalmente el componente de los fosfolípidos de glicerol principales. La lecitina también puede contener otros compuestos tales como ácidos grasos libres, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, glicolípidos y otros compuestos que contienen ácidos grasos/lípidos. Las lecitinas se clasifican a veces como fosfolípidos de glicerol o fosfátidos. Esta clase de compuestos tiene propiedades anfifílicas y por lo tanto, funcionalidad de emulsión.

La lecitina se agrega típicamente a productos alimenticios líquidos (incluyendo composiciones nutricionales), para que los productos líquidos permanezcan homogéneos y no se separen. La lecitina está aprobada por la *United States Food and Drug Administration* para consumo humano con el estado "Reconocido Generalmente Como Seguro". Algunos ejemplos no limitantes de lecitina adecuados para su uso en esta invención incluyen lecitina de huevo, lecitina de trigo, lecitina de maíz, lecitina de soja, lecitina modificada y sus combinaciones. La lecitina puede suministrarse en forma desaceitada o líquida, o en forma enriquecida con fosfatidilcolina. Además, la lecitina se puede derivar de fuentes que incluyen, pero no se limitan a soja orgánica, aceite de colza, leche descremada en polvo o proteína de suero.

En una realización, el polvo nutricional puede comprender lecitina desaceitada, en donde la lecitina desaceitada comprende 1 % de agua; 3 % de triglicéridos; 24 % de fosfatidilcolina; 20 % de fosfatidiletanolamina; 14 % de fosfatidilinositol; 7 % de ácido fosfatídico; 8 % de fosfolípidos menores; 8 % de azúcares complejos; y 15 % de glicolípidos.

En otra realización, el polvo nutricional puede comprender lecitina líquida, en donde la lecitina líquida comprende 1 % de agua; 37 % de triglicéridos; 16 % de fosfatidilcolina; 13 % de fosfatidiletanolamina; 10 % de fosfatidilinositol; 5 % de ácido fosfatídico; 2 % de fosfolípidos menores; 5 % de azúcares complejos; y 11 % de glicolípidos.

La lecitina de conveniente para el uso en esta invención puede obtenerse de cualquier fuente de nutrición conocida o de otra manera conveniente. Los ejemplos no limitantes incluyen lecitina de soja, de ADM Specialty Food Ingredients, Decatur, Ill., EUA; lecitina de soja de Solae LLC, St. Louis, MO., EUA; y lecitina de soja de American Lecithin Company, Oxford, Connecticut, EUA.

La lecitina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg. La lecitina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg. La lecitina

puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. La lecitina puede estar en la composición nutricional de aproximadamente 500 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg. Por ejemplo, la lecitina puede estar en la composición nutricional a aproximadamente 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 105 mg/kg, 110 mg/kg, 115 mg/kg, 120 mg/kg, 125 mg/kg, 130 mg/kg, 135 mg/kg, 140 mg/kg, 145 mg/kg, 150 mg/kg, 155 mg/kg, 160 mg/kg, 165 mg/kg, 170 mg/kg, 175 mg/kg, 180 mg/kg, 185 mg/kg, 190 mg/kg, 195 mg/kg, 200 mg/kg, 205 mg/kg, 210 mg/kg, 215 mg/kg, 220 mg/kg, 225 mg/kg, 230 mg/kg, 235 mg/kg, 240 mg/kg, 245 mg/kg, 250 mg/kg, 255 mg/kg, 260 mg/kg, 265 mg/kg, 270 mg/kg, 275 mg/kg, 280 mg/kg, 285 mg/kg, 290 mg/kg, 295 mg/kg, 300 mg/kg, 305 mg/kg, 310 mg/kg, 315 mg/kg, 320 mg/kg, 325 mg/kg, 330 mg/kg, 335 mg/kg, 340 mg/kg, 345 mg/kg, 350 mg/kg, 355 mg/kg, 360 mg/kg, 365 mg/kg, 370 mg/kg, 375 mg/kg, 380 mg/kg, 385 mg/kg, 390 mg/kg, 395 mg/kg, 400 mg/kg, 405 mg/kg, 410 mg/kg, 415 mg/kg, 420 mg/kg, 425 mg/kg, 430 mg/kg, 435 mg/kg, 440 mg/kg, 445 mg/kg, 450 mg/kg, 455 mg/kg, 460 mg/kg, 465 mg/kg, 470 mg/kg, 475 mg/kg, 480 mg/kg, 485 mg/kg, 490 mg/kg, 495 mg/kg, 500 mg/kg, 505 mg/kg, 510 mg/kg, 515 mg/kg, 520 mg/kg, 525 mg/kg, 530 mg/kg, 535 mg/kg, 540 mg/kg, 545 mg/kg, 550 mg/kg, 555 mg/kg, 560 mg/kg, 565 mg/kg, 570 mg/kg, 575 mg/kg, 580 mg/kg, 585 mg/kg, 590 mg/kg, 595 mg/kg, 600 mg/kg, 605 mg/kg, 610 mg/kg, 615 mg/kg, 620 mg/kg, 625 mg/kg, 630 mg/kg, 635 mg/kg, 640 mg/kg, 645 mg/kg, 650 mg/kg, 655 mg/kg, 660 mg/kg, 665 mg/kg, 670 mg/kg, 675 mg/kg, 680 mg/kg, 685 mg/kg, 690 mg/kg, 695 mg/kg, 700 mg/kg, 705 mg/kg, 710 mg/kg, 715 mg/kg, 720 mg/kg, 725 mg/kg, 730 mg/kg, 735 mg/kg, 740 mg/kg, 745 mg/kg, 750 mg/kg, 755 mg/kg, 760 mg/kg, 765 mg/kg, 770 mg/kg, 775 mg/kg, 780 mg/kg, 785 mg/kg, 790 mg/kg, 795 mg/kg, 800 mg/kg, 805 mg/kg, 810 mg/kg, 815 mg/kg, 820 mg/kg, 825 mg/kg, 830 mg/kg, 835 mg/kg, 840 mg/kg, 845 mg/kg, 850 mg/kg, 855 mg/kg, 860 mg/kg, 865 mg/kg, 870 mg/kg, 875 mg/kg, 880 mg/kg, 885 mg/kg, 890 mg/kg, 895 mg/kg, 900 mg/kg, 905 mg/kg, 910 mg/kg, 915 mg/kg, 920 mg/kg, 925 mg/kg, 930 mg/kg, 935 mg/kg, 940 mg/kg, 945 mg/kg, 950 mg/kg, 955 mg/kg, 960 mg/kg, 965 mg/kg, 970 mg/kg, 975 mg/kg, 980 mg/kg, 985 mg/kg, 990 mg/kg, 995 mg/kg, 1 g/kg, 1,2 g/kg, 1,4 g/kg, 1,6 g/kg, 1,8 g/kg, 2 g/kg, 2,2 g/kg, 2,4 g/kg, 2,6 g/kg, 2,8 g/kg, 3 g/kg, 3,2 g/kg, 3,4 g/kg, 3,6 g/kg, 3,8 g/kg, 4 g/kg, 4,2 g/kg, 4,4 g/kg, 4,6 g/kg, 4,8 g/kg, o 5 g/kg.

4. Método de Fabricación

Para preparar la composición nutricional que tiene biodisponibilidad mejorada de un compuesto lipófilo contenido en la misma, puede utilizarse un método conforme a la divulgación. El método puede comprender los pasos de: formar una premezcla; añadir la premezcla a una solución para formar una premezcla activada o una premezcla protegida, y añadir la premezcla activada a la composición, en donde el ensamble puede ser al menos formado en la premezcla activada.

a. Premezcla

En algunas realizaciones, se proporciona una premezcla que comprende MDG. La premezcla puede comprender MGD solo, MGD y al menos un compuesto lipófilo, así como otros ingredientes opcionales como se describió anteriormente. La premezcla puede ser activada. La premezcla puede calentarse antes de ser activada. En algunas realizaciones, la premezcla se calienta a aproximadamente 29,5 °C (85 °F) durante 30 minutos. En algunas realizaciones, la premezcla se calienta a 48,9 °C (120 °F) durante 10 minutos. Una persona con conocimientos apreciará que la composición de la premezcla puede afectar la temperatura y el tiempo que se necesita para calentar dicha premezcla. La premezcla puede estar protegida, por ejemplo por tensioactivos.

(1) Premezcla Activada

La premezcla puede añadirse a una solución acuosa, por ejemplo a una suspensión de proteína en agua, para formar una "premezcla activada". La premezcla activada entonces se añade a la composición que puede comprender al menos un compuesto lipófilo.

En particular, para formar una "premezcla activada", la premezcla no se puede añadir a una cantidad de aceite que es suficiente para provocar que el MDG se disocie del ensamble del aceite antes de la adición de la premezcla en la solución acuosa. En este caso, la premezcla activada puede estar protegida para limitar la disociación de los MDG y el compuesto lipófilo entre sí.

Cuando una "premezcla activada" es posteriormente añadida a una solución que contiene grasa, al menos una parte de los MDG no se disocia del ensamble por la grasa en la solución que contiene grasa. Para determinar la cantidad de los monoglicéridos y diglicéridos que no se disociaron en la grasa, se puede utilizar la "Prueba de MDG (monoglicéridos y diglicéridos) Disociados".

La Prueba de MDG Disociados es la siguiente. La solución que contiene grasa es sometida a centrifugado a alta velocidad (31.000 x g; 20 °C; 4h), como se describe anteriormente. La fracción acuosa resultante se somete a análisis de HPLC para el contenido de monoglicéridos y diglicéridos como se describe en "*Determination of food emulsifiers in commercial additives and food products by liquid chromatography/atmospheric-pressure chemical ionization mass spectrophotometry*," por M. Suman et al., *Journal of Chromatography A*, 1216 (2009) 3758-3766. El nivel de monoglicéridos y diglicéridos detectados en la fracción acuosa es comparado con el nivel que se añadió a la solución

que contiene grasa para llegar al porcentaje de la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos que se disociaron de la grasa.

Utilizando la Prueba de MDG Disociados, uno puede determinar el impacto de utilizar una premezcla activa en comparación con una premezcla que no se ha activado en una composición. Esto se puede lograr comparando la cantidad de monoglicéridos y diglicéridos que está presente en la fracción acuosa de una composición que comprende una premezcla activada, con la cantidad de monoglicéridos y diglicéridos que está presente en la fracción acuosa de la misma composición en la que no ha sido activada la premezcla. La fracción acuosa de la composición que comprende la premezcla activada contendrá típicamente una mayor cantidad de monoglicéridos y diglicéridos que la misma composición en la que no ha sido activada la premezcla.

La diferencia entre el contenido de monoglicéridos y diglicéridos en la fracción acuosa de la composición que comprende la premezcla activada y el contenido de monoglicéridos y diglicéridos en la fracción acuosa de la misma composición que comprende una premezcla que no se ha activado, puede ser cuantificada. En algunas realizaciones, el contenido de monoglicéridos y diglicéridos en la fracción acuosa de la composición que comprende la premezcla activada puede ser de al menos aproximadamente 5 %, 10 % o 15 % más que en la misma composición que comprende una premezcla que no ha sido activada.

(b) Variaciones de Fabricación

La premezcla, premezcla activada y la composición pueden comprender diferentes realizaciones, como algunas que se enumeran a continuación. Cabe señalar que la composición nutricional no se limita a las realizaciones representativas enumeradas a continuación.

En algunas realizaciones, se proporciona una premezcla que comprende el compuesto lipófilo y MDG. Para realizar la premezcla, el compuesto lipófilo se puede mezclar con el MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente, y en algunas realizaciones, con agitación para permitir que el compuesto lipófilo se disuelva en los monoglicéridos y diglicéridos. La premezcla se añade a una solución acuosa, por ejemplo a una suspensión de proteína en agua, para formar una premezcla activada, que contiene el ensamble. La premezcla activada entonces se añade a la composición.

En algunas realizaciones, se proporciona una premezcla que comprende el compuesto lipófilo, tensioactivo y MDG. Para realizar la premezcla, el compuesto lipófilo se puede mezclar con el MDG en presencia de calor o a temperatura ambiente, y en algunas realizaciones, con agitación para permitir que el compuesto lipófilo se disuelva en la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos. La premezcla se añade a una solución acuosa que contiene grasa, tal como una suspensión de proteína en agua, para formar una "premezcla protegida", que contiene el ensamble. La "premezcla protegida" entonces se añade a la composición.

Sin querer obligarse por teoría, se cree que el tensioactivo se combina con el compuesto lipófilo, monoglicéridos y diglicéridos, para formar una microemulsión cuando la premezcla se añade a la solución que contiene grasa. Así, en una "premezcla protegida", los monoglicéridos y diglicéridos pueden ser protegidos de disociación en la solución que contiene grasa.

La premezcla activada o la premezcla protegida puede añadirse a cualquier otro ingrediente de la composición nutricional o farmacéutica en cualquier punto útil durante el proceso de fabricación. En algunas realizaciones, la composición nutricional o farmacéutica luego puede secarse para formar una composición en polvo utilizando cualquier método conocido en la materia. A modo de ejemplo, los polvos nutricionales pueden prepararse mediante la preparación de al menos dos suspensiones que posteriormente serán mezcladas (y además pueden ser mezcladas con la premezcla activada), tratadas con calor, estandarizadas, tratadas con calor una segunda vez, evaporadas para quitar el agua, y secadas por aspersión para formar una composición nutricional en polvo.

Las suspensiones a las que puede añadirse la premezcla activada o la premezcla protegida incluyen una suspensión de carbohidratos y minerales (CHO-MIN) y una suspensión de proteínas-en-aceite (PIO). Inicialmente, la suspensión de CHO-MIN se puede formar por la disolución de carbohidratos seleccionados (por ejemplo, lactosa, galactooligosacáridos, etc.) en agua caliente con agitación, seguida por la adición de minerales (por ejemplo, citrato de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de colina, etc.). La suspensión resultante de CHO-MIN puede entonces ser mantenida con calor continuo y con agitación moderada hasta que después se mezcla con las otras suspensiones preparadas.

La suspensión de proteína-en-aceite (PIO) puede ser formada por calentamiento y mezclado del aceite (por ejemplo, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de soja, aceite de coco, monoglicéridos, etc.) y el emulsionante (por ejemplo, lecitina de soja) y luego agregando vitaminas solubles en aceite, proteínas (por ejemplo, concentrado de proteína de leche, hidrolisado de proteína de leche, etc.), carragenina (en su caso), carbonato de calcio o fosfato tricálcico (en su caso) y aceite araquidónico (ARA) y aceite de ácido docosahexaenóico (DHA) (en su caso) con agitación y calor continuo. La suspensión resultante de PIO puede entonces ser mantenida con calor continuo y con agitación moderada hasta que después se mezcla con las otras suspensiones preparadas.

El agua se calienta y después se combina con la suspensión de CHO-MIN, leche descremada (en su caso) y la suspensión de PIO bajo agitación adecuada. El pH de la mezcla resultante se ajusta a 6,6-7,0, y la mezcla se mantiene bajo agitación caliente moderada. El aceite de ARA y el aceite de DHA se agregan en esta etapa en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, la premezcla activada o premezcla protegida se mezcla con uno o más del agua caliente, suspensión de CHO-MIN, leche descremada (en su caso) y la suspensión de PIO. Alternativamente, la premezcla activada o premezcla protegida puede ser mezclada en la composición después de procesarla e inmediatamente antes del secado de la composición.

La composición puede entonces someterse a procesamiento de alta temperatura por corto tiempo (HTST por sus siglas en inglés), durante el cual la composición es térmicamente tratada, emulsionado y homogeneizada y después enfriada. Se añaden vitaminas solubles en agua y ácido ascórbico, el pH se ajusta al rango deseado si es necesario, se agregan los saborizantes (en su caso) y se agrega agua para lograr el nivel deseado de sólido total. En algunas realizaciones, las emulsiones pueden entonces ser más diluidas y posteriormente procesadas y empaquetadas como líquidos listos para beber o concentrados. En algunas realizaciones, las emulsiones se evaporan, se tratan con calor y posteriormente se procesan y empacan como polvo reconstituible, por ejemplo, secadas por aspersión, se mezclan en secado, se aglomeran.

La composición nutricional en polvo secada por aspersión o la composición nutricional en polvo mezclada en seco puede prepararse por cualquier ensamble de técnicas conocidas o de otra manera efectivas, adecuadas para hacer y formular un polvo nutricional. Por ejemplo, el paso de secado por aspersión puede incluir igualmente cualquier técnica de secado por aspersión que sea conocida por o de otra manera conveniente para el uso en la producción de polvos nutricionales. Muchos diferentes métodos y técnicas de secado por aspersión son conocidas por su uso en el campo de la nutrición, los cuales son convenientes para su uso en la fabricación de la composición nutricional en polvo secado por aspersión. Después del secado, el polvo terminado puede ser envasado en contenedores adecuados.

5. Métodos de Uso

La composición nutricional puede ser envasada y sellada en contenedores individuales o multi-usos, y luego almacenarse bajo condiciones ambientales o bajo refrigeración hasta por 36 meses o más, más típicamente de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses. Para los contenedores multi-uso, estos empaques pueden ser abiertos y después cubiertos para el uso repetido por parte del usuario final. Para realizaciones líquidas, el empaque abierto y posteriormente recuperado se almacena típicamente bajo condiciones de refrigeración y el contenido utilizado en aproximadamente 7 días. Para realizaciones en polvo, el empaque abierto y posteriormente recuperado puede almacenarse típicamente bajo condiciones ambientales (por ejemplo, evitar temperaturas extremas) y el contenido utilizarse en aproximadamente un mes. Los ejemplos no limitantes de las maneras en que las presentes fórmulas pueden ser utilizadas incluyen uso como los siguientes productos, utilizar como: una bebida, por ejemplo, una bebida de café, una bebida de cacao o chocolate, una bebida malteada, una bebida de fruta o jugo, una bebida carbonatada, un refresco o una bebida a base de leche; un producto nutricional de rendimiento, por ejemplo, una barra nutricional de rendimiento, polvo o bebida lista para beber; un producto nutricional médico; un producto lácteo, por ejemplo una bebida de leche, un yogur u otros productos lácteos fermentados; un producto de helado; un producto de repostería, por ejemplo, un producto de chocolate; un alimento o bebida funcional, por ejemplo, un producto adelgazante, un producto quema grasa, un producto para mejorar el rendimiento mental o prevenir el deterioro mental o un producto para mejorar la piel. Una bebida según la invención puede ser en forma de un polvo o concentrado líquido que se mezcla con un líquido adecuado, por ejemplo agua o leche, antes de su consumo; o una bebida lista para beber.

En realizaciones dirigidas a mejorar la absorción de los nutrientes lipófilos, los nutrientes lipófilos se administran al sujeto en una composición nutricional que comprende el nutriente lipófilo y un aceite portador de MDG lipófilo de la composición nutricional. Puede mejorarse la absorción de los nutrientes lipófilos en una o más maneras mensurables. La absorción de los nutrientes lipófilos puede mejorarse aumentando la concentración plasmática máxima de los nutrientes en la sangre del sujeto que ingiere. La absorción de los nutrientes lipófilos puede mejorarse prolongando la absorción plasmática de los nutrientes en la sangre del sujeto que ingiere durante un período de días o semanas. La absorción de los nutrientes lipófilos puede mejorarse aumentando la concentración plasmática total de los nutrientes en la sangre del sujeto que ingiere durante un período de días o semanas.

En realizaciones en las que el compuesto lipófilo es la luteína, la composición nutricional en polvo que incluye la luteína puede ser administrada para mejorar la degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades y trastornos de la retina. Aunque en algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se pueden dirigir a individuos que tienen degeneración macular relacionada con la edad u otras enfermedades y trastornos de la retina, los métodos de la presente divulgación tal como se describe en este documento también pretenden en algunas realizaciones incluir el uso de tales métodos en individuos "en riesgo", incluyendo a los individuos no afectados por o de otra manera afectados por la degeneración macular relacionada con la edad u otras enfermedades o trastornos de la retina, con el fin de prevenir, minimizar o retrasar el desarrollo de tales enfermedades y afecciones con el tiempo. Para tales fines de prevención, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración

continua y diaria de la composición como se describe en este documento. Tales métodos preventivos pueden ser dirigidos a adultos o a otras personas, particularmente adultos mayores, que son susceptibles de desarrollar degeneración macular relacionada con la edad u otras enfermedades y trastornos de la retina debido a consideraciones hereditarias, consideraciones medioambientales y similares.

La composición que incluye vitamina D puede administrarse a los sujetos para promover el desarrollo de huesos saludables, reducir la deficiencia de vitamina D, aumentar la resistencia ósea, preservar o aumentar la mineralización ósea y preservar o aumentar la densidad mineral ósea. La composición que incluye vitamina D también puede ser administrada a sujetos que padecen de o están en riesgo de padecer enfermedades y afecciones asociados con la mineralización ósea inadecuada, tales como raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, osteopenia y fracturas óseas. Los sujetos que reciben la composición con vitamina D pueden incluir, pero no se limitan a, mujeres embarazadas y puérperas, lactantes, niños, adolescentes, adultos, mujeres posmenopáusicas y adultos mayores. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a mujeres embarazadas o puérperas, para promover el desarrollo de hueso sano en el feto o el bebé en desarrollo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a lactantes y niños, para promover el desarrollo de huesos sanos y prevenir el raquitismo o fracturas óseas en el niño en crecimiento. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a adolescentes y adultos, para promover la mayor mineralización ósea y densidad mineral ósea. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a mujeres post-menopáusicas, para prevenir o retardar la aparición de la osteoporosis. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a los adultos con osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, u otras enfermedades y trastornos óseos. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a individuos "en riesgo", incluyendo a los individuos afectados por o no afectados por osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, pérdida de equilibrio y caídas, fracturas óseas, u otras enfermedades o trastornos óseos, con el fin de prevenir, minimizar o retrasar el desarrollo de tales enfermedades y condiciones con el tiempo. Para tales fines de prevención, desarrollo y mantenimiento, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración continua y diaria de la composición como se describe en este documento. Tales métodos de desarrollo, mantenimiento y de prevención están dirigidos a sujetos tales como mujeres embarazadas y puérperas, bebés, niños, adolescentes, adultos, mujeres posmenopáusicas y adultos mayores. Los métodos preventivos están dirigidos particularmente a los adultos mayores que son susceptibles a desarrollar osteoporosis relacionada con la edad, osteopenia, pérdida de equilibrio o caída, huesos rotos, u otras enfermedades y trastornos asociados con el consumo insuficiente de vitamina D o la mineralización inadecuada del hueso.

En estas realizaciones, un sujeto consume deseablemente porciones de la composición que proporcionan una cantidad eficaz de vitamina D por día. Las cantidades eficaces de vitamina D varían desde aproximadamente 50 IU a aproximadamente 7.500 IU al día, incluyendo desde aproximadamente 100 IU al día a aproximadamente 5.000 IU al día, incluyendo desde aproximadamente 200 IU al día a aproximadamente 2.500 IU al día, incluyendo desde aproximadamente 250 IU al día a aproximadamente 1.500 IU al día, incluyendo desde aproximadamente 400 IU al día a aproximadamente 1.000 IU al día, e incluyendo desde aproximadamente 500 IU al día a aproximadamente 800 IU al día.

En realizaciones en las que el nutriente lipófilo es vitamina E, la composición nutricional que incluye la vitamina E puede administrarse a los sujetos para proporcionar antioxidantes, promover la salud cardiovascular y prevenir o reducir los riesgos de algunos tipos de cáncer. Los sujetos que reciben la composición nutricional con vitamina E pueden incluir, pero no se limitan a, mujeres embarazadas y puérperas, lactantes, niños y adultos. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a mujeres embarazadas o puérperas, para promover el desarrollo sano en el feto o el bebé en desarrollo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a lactantes y niños para promover el desarrollo sano en el niño en desarrollo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden ser dirigidos a adultos que tienen enfermedad cardiovascular. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a individuos "en riesgo", incluyendo a los individuos afectados por o no afectados por cáncer, enfermedad cardiovascular u otras enfermedades o trastornos, con el fin de prevenir, minimizar o retrasar el desarrollo de tales enfermedades y condiciones con el tiempo. Para tales fines de prevención, desarrollo y mantenimiento, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración continua y diaria de la composición nutricional como se describe en este documento. Tales métodos de desarrollo, mantenimiento y de prevención pueden dirigirse a sujetos tales como mujeres embarazadas y puérperas, bebés, niños y adultos, especialmente adultos mayores que son susceptibles a desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares, u otras enfermedades y trastornos debido a consideraciones hereditarias, consideraciones medioambientales y similares.

En realizaciones en las que el nutriente lipófilo es DHA, la composición nutricional que incluye DHA puede administrarse a los sujetos para promover el sano desarrollo del sistema nervioso central, ojo y cerebro, mantener la salud general del cerebro, prevenir o reducir la disminución relacionada con la edad en el funcionamiento mental y reducir los trastornos y las enfermedades cardiovasculares y otras. Los sujetos que reciben la composición nutricional con DHA pueden incluir, pero no se limitan a, mujeres embarazadas y puérperas, lactantes, niños y adultos. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a mujeres embarazadas o puérperas, para promover el desarrollo del sistema nervioso central, ojo y cerebro en el feto o el bebé en desarrollo. En algunas

realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a lactantes y niños para promover el desarrollo del sistema nervioso central, ojo y cerebro en el niño en desarrollo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden ser dirigidos a adultos para mantener la salud general del cerebro, prevenir o reducir la disminución relacionada con la edad en el funcionamiento mental y reducir los trastornos y las enfermedades cardiovasculares y otras. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a individuos "en riesgo", incluyendo a los individuos afectados por o no afectados por disminuciones relacionadas con la edad en el funcionamiento mental o enfermedad cardiovascular, con el fin de prevenir, minimizar o retrasar el desarrollo de tales enfermedades y condiciones con el tiempo. Para tales fines de prevención, desarrollo y mantenimiento, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración continua y diaria de la composición nutricional como se describe en este documento. Tales métodos de desarrollo, mantenimiento y de prevención pueden dirigirse a sujetos tales como mujeres embarazadas y puérperas, bebés, niños y adultos, especialmente adultos mayores que son susceptibles a desarrollar disminuciones relacionadas con la edad en el funcionamiento mental, enfermedades cardiovasculares, u otras enfermedades y trastornos debido a consideraciones hereditarias, consideraciones medioambientales y similares.

La composición nutricional que incluye aceite HPAV y un componente de aceite de MDG activado o premezcla protegida puede ser administrada a los niños para mejorar la absorción de ácido palmítico, promover el desarrollo de huesos sanos y mantener la densidad mineral del hueso sano. Los sujetos que reciben la composición con un aceite HPAV y un componente de aceite de MDG activado o premezcla protegida incluyen, pero no se limitan a, bebés prematuros y a término. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a lactantes, para promover el desarrollo de huesos sanos y mantener la densidad mineral del hueso sano en el lactante en crecimiento. Para tales fines de desarrollo y mantenimiento, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración continua y diaria de la composición nutricional como se describe en este documento. Tales métodos de desarrollo y mantenimiento pueden ser dirigidos a sujetos como los lactantes prematuros y a término.

En estas realizaciones, un lactante consume deseablemente porciones de la composición que proporcionan cantidades eficaces del aceite HPAV por día. Las cantidades eficaces del aceite HPAV varían de aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 18 g por día, incluyendo aproximadamente 1 g por día a aproximadamente 15 g por día, incluyendo de aproximadamente 2,5 g por día a aproximadamente 12.5 g por día, incluyendo de aproximadamente 5 g por día a aproximadamente 10 g por día y entre aproximadamente 6 g por día a aproximadamente 8 g por día.

La composición nutricional que incluye DHA y luteína puede administrarse a los sujetos para promover el sano desarrollo del ojo y la retina, mantener la salud general del ojo y prevenir o reducir la degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades y trastornos del ojo. Los sujetos que reciben la composición nutricional con DHA y luteína pueden incluir, pero no se limitan a, mujeres embarazadas y puérperas, lactantes, niños y adultos. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a mujeres embarazadas o puérperas, para promover el desarrollo del ojo y la retina y una visión saludable en el feto o el bebé en desarrollo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden dirigirse a lactantes para promover el desarrollo del ojo y la retina y la agudeza visual en el niño en crecimiento. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden estar dirigidos a niños y adultos para mejorar la agudeza visual, mejorar la recuperación de la fototensión o reducir la sensibilidad al resplandor. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden ser dirigidos a adultos que tienen degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, cataratas, queratoconjuntivitis lagrimal, u otras enfermedades y trastornos del ojo. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación se dirigen a individuos "en riesgo", incluyendo a los individuos afectados por o no afectados por degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, cataratas, queratoconjuntivitis lagrimal, retinopatía diabética u otras enfermedades o trastornos, con el fin de prevenir, minimizar o retrasar el desarrollo de tales enfermedades y condiciones con el tiempo. Para tales fines de prevención, desarrollo y mantenimiento, los métodos de la presente divulgación incluyen preferentemente administración continua y diaria de la composición nutricional como se describe en este documento. Tales métodos de desarrollo, mantenimiento y de prevención pueden dirigirse a sujetos tales como mujeres embarazadas y puérperas, bebés, niños y adultos, especialmente adultos mayores que son susceptibles a desarrollar degeneración macular relacionada con la edad u otras enfermedades y trastornos del ojo debido a consideraciones hereditarias, consideraciones medioambientales y similares.

En estas realizaciones, un sujeto consume deseablemente porciones de la composición que proporcionan cantidades eficaces de DHA y luteína por día. Las cantidades eficaces de DHA varían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 g por día, incluyendo aproximadamente 10 mg por día a aproximadamente 1 g por día, incluyendo de aproximadamente 20 mg por día a aproximadamente 500 mg por día, incluyendo de aproximadamente 40 mg por día a aproximadamente 200 mg por día y entre aproximadamente 80 mg por día a aproximadamente 150 mg por día. Las cantidades eficaces de luteína varían de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 10 mg por día, incluyendo aproximadamente 10 µg por día a aproximadamente 5 mg por día, incluyendo de aproximadamente 25 µg por día a aproximadamente 1 mg por día, incluyendo de aproximadamente 50 µg por día a aproximadamente 500 µg por día e incluyendo entre aproximadamente 100 µg por día a aproximadamente 250 µg por día.

En estas realizaciones, un individuo consume deseablemente al menos una porción de la composición nutricional

todos los días y en algunas realizaciones, puede consumir dos, tres o incluso más porciones por día. Cada porción se administra deseablemente como una sola dosis sin dividir, aunque la porción también puede ser dividida en dos o más porciones parciales o divididas para tomarse dos o más veces durante el día. Los métodos de la presente divulgación incluyen administración continua día tras día, así como administración periódica o limitada, aunque la administración continua día tras día es generalmente deseable. La composición nutricional puede ser para su uso en lactantes, niños y adultos.

La composición nutricional tiene múltiples aspectos, ilustrados por los siguientes ejemplos no limitantes.

5. Ejemplos

Se entiende que la anterior descripción detallada y los ejemplos que se acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones al alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones y/o características específicas de la composición nutricional que comprende una mezcla activada y la composición que comprende una premezcla protegida. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso con base en el peso total de la composición, a menos que se especifique lo contrario.

La composición ejemplificada puede prepararse conforme a los métodos de producción descritos en este documento, tal que cada composición nutricional o farmacéutica ejemplificada tenga biodisponibilidad mejorada de compuesto lipófilo.

Los siguientes detalles pueden aplicarse a los Ejemplos que se enumeran a continuación cuando sea apropiado. Los cambios fuera de los detalles que figuran a continuación se citan en los ejemplos específicos.

El sistema de cromatografía por exclusión de tamaño (SEC) utilizado en los Ejemplos siguientes es como sigue: Columna: *Superdex Peptide* 10/300 GL, *GE Healthcare* P/N 17-5176-01; Fase Móvil: 700 ml de agua *Milli-Q Plus*, 300 ml de acetonitrilo; 1,0 ml de ácido trifluoroacético; Velocidad de Flujo: 0,4 ml/minuto; Temperatura: ambiente (~ 21 °C); Detección de: luz UV a 214 nm, 280 nm; luz visible a 476 nm; Inyección: 10 µl; Tiempo de ejecución: 70 minutos; Preparación de muestras: diluir 0,6-1,1 g por 10 ml con Fase Móvil; Calibración: por 6 proteínas purificadas de referencia, 14,2 – 160 kDa.

El ensamble de luteína de alto peso molecular se determina como sigue: Pico de elución de SEC ≤ 20,0 minutos, usando la detección de luz visible en 476 nm (máximo de absorbancia de luteína). El ensamble de luteína de alto peso molecular (MW) es un agregado macromolecular dispersable en agua o soluble en agua, de proteína dominante, en el que se une la luteína. El tamaño del ensamble de luteína de alto MW se encuentra aproximadamente en el rango de 60 – 380 kDa (~60-95Å). La concentración del ensamble de luteína de alto MW se cuantifica como área pico (mAU-min a 476 nm) por mg de muestra inyectada. Los valores reportados como ensamble de luteína de alto MW no son concentraciones absolutas de luteína enlazada, sino al contrario son medidas relativas de la luteína enlazada en estos agregados macromoleculares de alto MW pero dispersables/solubles en agua.

La proteína > 137 kDa se determina como sigue: Pico de elución de SEC ≤ 18,0 minutos, usando la detección UV a 214 nm (un enlace de péptido y señal de cadena lateral de aminoácido). El pico consiste predominantemente de proteínas agregadas; por ejemplo, su tamaño es más grande que todas las proteínas principales de la leche (~ 14 a 25 kDa), de modo que la proteína en este pico (> 137 kDa) es considerada como agregada pero aún dispersable/soluble en agua, y capaz de encapsular la luteína y otras vitaminas/nutrientes solubles en aceite. Se cuantifica como g de proteína por kg de muestra. El área pico de la proteína se mide frente a una concentración conocida para proporcionar los g/kg de dicha proteína.

El índice lipófilo enlazado se determina como sigue: un indicador no específico de nutrientes lipófilos (incluyendo luteína y cualquier combinación de otras vitaminas solubles en aceite) en el pico de proteína de alto MW (descrito anteriormente). El valor reportado es la proporción del área pico, 280 nm/214 nm, para el pico de elución de SEC ≤ 18,0 minutos, un marcador relativo de concentración de nutrientes lipófilos en el agregado de alto MW. La validez del índice está basada en el hecho de que las proporciones de 280 nm/214 nm de nutrientes lipófilos es > que el de las proteínas.

Ejemplos 1-5

Los Ejemplos 1-5 muestran las fórmulas para lactantes en polvo de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 3: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 1-5 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTE	EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5
Jarabe de maíz	504,1	504,1	504,1	504,1	504,1
Aislado de proteína de soja – 5 % DH	144,8	144,8	144,8	144,8	144,8
Aceite de girasol	112,5	112,5	101,3	112,5	112,5
Sacarosa	98,3	98,3	98,3	98,3	98,3
Aceite de soja	83,9	83,9	75,5	83,9	83,9
Aceite de coco	75,6	75,6	68,0	75,6	75,6
Fructooligosacáridos	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Citrato de potasio	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5
Fosfato de calcio	16,4	16,4	16,4	16,4	16,4
Cloruro de sodio	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
Aceite de ARA	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cloruro de magnesio	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
L-Metionina	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Ácido ascórbico	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Aceite DHA	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Mezcla de mono- y diglicéridos/luteína	aprox. 622,0 g	aprox. 590,9 g	aprox. 27,2	aprox. 653,1 g	aprox. 685,0 g
Monoglicéridos y Diglicéridos	621,0 g	590,3 g	27,0	652,7 g	683,5 g
Luteína	945,0 mg	566 mg	200 g	392 mg	1-5 g
Cloruro de Colina	507,7 g	507,7 g	507,7 g	507,7 g	507,7 g
Taurina	457,5 g	457,5 g	457,5 g	457,5 g	457,5 g
Inositol	353,0 g	353,0 g	353,0 g	353,0 g	353,0 g
Palmitato de ascorbilo	347,5 g	347,5 g	347,5 g	347,5 g	347,5 g
Sulfato ferroso	319,2 g	319,2 g	319,2 g	319,2 g	319,2 g
Tocoferoles mixtos	157,2 g	157,2 g	157,2 g	157,2 g	157,2 g
L-Carnitina	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Niacinamida	97,9 g	97,9 g	97,9 g	97,9 g	97,9 g
Acetato de d-alfa-tocoferol	78,8 g	78,8 g	78,8 g	78,8 g	78,8 g
Pantotenato d-cálcico	58,7 g	58,7 g	58,7 g	58,7 g	58,7 g
Cinc	56,0 g	56,0 g	56,0 g	56,0 g	56,0 g
Hierro	16,9 g	16,9 g	16,9 g	16,9 g	16,9 g
Tiamina	15,2 g	15,2 g	15,2 g	15,2 g	15,2 g
Palmitato de Vitamina A	14,8 g	14,8 g	14,8 g	14,8 g	14,8 g
Cobre	7-2 g	2-2 g	7-2 g	7-2 g	7-2 g
Riboflavina	6,7 g	6,7 g	6,7 g	6,7 g	6,7 g
Clorhidrato de piridoxina	6,1 g	6,1 g	6,1 g	6,1 g	6,1 g
Ácido Fólico	2-1 g	2-1 g	2-1 g	2-1 g	2-1 g
Yoduro de potasio	1-1 g	1-1 g	1-1 g	1-1 g	1-1 g
Filoquinona	857,1 mg	857,1 mg	857,1 mg	857,1 mg	857,1 mg
Vitamina D3	103,7 mg	103,7 mg	103,7 mg	103,7 mg	103,7 mg
Licopena	980,0 mg	980,0 mg	980,0 mg	980,0 mg	980,0 mg
Biotina	592,5 mg	592,5 mg	592,5 mg	592,5 mg	592,5 mg
Beta-Caroteno	215,6 mg	215,6 mg	215,6 mg	215,6 mg	215,6 mg
Selenio	147,0 mg	147,0 mg	147,0 mg	147,0 mg	147,0 mg

INGREDIENTE	EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5
Cianocobalamina	71,3 mg	71,3 mg	71,3 mg	71,3 mg	71,3 mg

Ejemplos 6-10

Los Ejemplos 6-10 muestran las fórmulas para lactantes en polvo de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 4: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 6-10 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTE	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10
Leche desnatada	2057,3	2057,3	2057,3	2057,3	2057,3
Lactosa	414,1	414,1	414,1	414,1	414,1
Aceite de girasol	111,1	88,9	111,1	111,1	111,1
Aceite de soja	83,3	66,6	83,3	83,3	83,3
Aceite de coco	74,6	59,7	74,6	74,6	74,6
GOS	72,3	72,3	72,3	72,3	72,3
Concentrado de proteína de suero	49,4	49,4	49,4	49,4	49,4
Hidrolizado de proteína de suero (<25DH)	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Citrato de potasio	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
ARA	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
Carbonato de calcio	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Hidróxido de potasio	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Lecitina de soja	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
DHA	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Ácido ascórbico	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Bitartrato de colina	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Cloruro de magnesio	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Mezcla de mono- y diglicérido/Luteína	aprox. 1,10	aprox. 53,8	aprox. 0,99	aprox. 1,155	aprox. 1,21
Monoglicéridos y Diglicéridos	1,10	53,5	0,99	1,153	1,21
Luteína	2,65 g	320 g	568 mg	2,3 g	385 mg
Cloruro de sodio	1	1	1	1	1
Taurina	428 g	428 g	428 g	428 g	428 g
L-Triptofan	277 g	277 g	277 g	277 g	277 g
Monofosfato de citidina 5'	257 g	257 g	257 g	257 g	257 g
Mio-inositol	257 g	257 g	257 g	257 g	257 g
Palmitato de ascorbilo	200 g	200 g	200 g	200 g	200 g
Monofosfato disódico de guanosina 5'	187 g	187 g	187 g	187 g	187 g
Monofosfato disódico de uridina 5'	163 g	163 g	163 g	163 g	163 g
Monohidrato de sulfato ferroso	130,6 g	130,6 g	130,6 g	130,6 g	130,6 g
Acetato de RRR-α-tocoferol	119,7 g	119,7 g	119,7 g	119,7 g	119,7 g
Tocoferol-2	106,7 g	106,7 g	106,7 g	106,7 g	106,7 g
Monohidrato de sulfato de cinc	104 g	104 g	104 g	104 g	104 g
Monofosfato de adenosina 5'	98 g	98 g	98 g	98 g	98 g
Sulfato ferroso	88 g	88 g	88 g	88 g	88 g
Tocoferoles mixtos	77 g	77 g	77 g	77 g	77 g

INGREDIENTE	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10
Niacinamida	59 g	59 g	59 g	59 g	59 g
L-Carnitina	43 g	43 g	43 g	43 g	43 g
D-pantotenato cálcico	42 g	42 g	42 g	42 g	42 g
Palmitato de retinilo	13 g	13 g	13 g	13 g	13 g
Sulfato de cobre	11 g	11 g	11 g	11 g	11 g
HCl de tiamina	9 g	9 g	9 g	9 g	9 g
HCl de piridoxina	5g	5 g	5g	5g	5g
Riboflavina	5g	5 g	5g	5g	5g
Monohidrato de sulfato de manganeso	3 g	3 g	3 g	3 g	3 g
Ácido fólico	796 mg	796 mg	796 mg	796 mg	796 mg
β-Caroteno	770 mg	770 mg	770 mg	770 mg	770 mg
Filoquinona	618 mg	618 mg	618 mg	618 mg	618 mg
Yoduro de potasio	550 mg	550 mg	550 mg	550 mg	550 mg
d-Biotina	238 mg	238 mg	238 mg	238 mg	238 mg
Selenato sódico	117 mg	117 mg	117 mg	117 mg	117 mg
Colecalciferol	93 mg	93 mg	93 mg	93 mg	93 mg
Cianocobalamina	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg

Ejemplos 11-15

Los Ejemplos 11-15 muestran las fórmulas para adultos en polvo de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 5: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 11-15 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTE	EJEMPLO 11	EJEMPLO 12	EJEMPLO 13	EJEMPLO 14	EJEMPLO 15
Jarabe de maíz	259,86	259,86	259,86	259,86	259,86
Maltodextrina de maíz	216,25	216,25	216,25	216,25	216,25
Sacarosa	177,95	177,95	177,95	177,95	177,95
Aceite de maíz	155,4	155,4	155,4	155,4	155,4
Caseinatos de sodio y calcio	152,43	152,43	152,43	152,43	152,43
Caseína ácida	132,97	132,97	132,97	132,97	132,97
Caseinato de calcio	19,46	19,46	19,46	19,46	19,46
Aislado de proteína de soja	28,94	28,94	28,94	28,94	28,94
Mezcla de Mono- y Diglicérido/Luteína	aprox. 15,53	aprox. 15,6	aprox. 2,3	aprox. 7,8	aprox. 5,91
Monoglicéridos y Diglicéridos	15,50	15,57	2,3	7,8	5,91
Luteína	2,9 g	34,0 g	5,0 g	2,5 g	12,5 g
Saborizante artificial	14,55	14,55	14,55	14,55	14,55
Citrato de potasio	10,75	10,75	10,75	10,75	10,75
20 % Citrato de Potasio	3,22	3,22	3,22	3,22	3,22
Citrato de potasio	7,54	7,54	7,54	7,54	7,54
Cloruro de magnesio	7,53	7,53	7,53	7,53	7,53
Fosfato de calcio	6,23	6,23	6,23	6,23	6,23
Citrato de sodio	5,66	5,66	5,66	5,66	5,66
Cloruro de potasio	3,79	3,79	3,79	3,79	3,79

INGREDIENTE	EJEMPLO 11	EJEMPLO 12	EJEMPLO 13	EJEMPLO 14	EJEMPLO 15
Lecitina de soja	3,44	3,44	3,44	3,44	3,44
Ácido ascórbico	1,91	1,91	1,91	1,91	1,91
Cloruro de colina	1,64	1,64	1,64	1,64	1,64
Sulfato de cinc	155,8 g	155,8 g	155,8 g	155,8 g	155,8 g
Acetato de dl-alfa-tocoferol	129,6 g	129,6 g	129,6 g	129,6 g	129,6 g
Niacinamida	124,2 g	124,2 g	124,2 g	124,2 g	124,2 g
Sulfato ferroso	121,7 g	121,7 g	121,7 g	121,7 g	121,7 g
Pantotenato de calcio	80,3 g	80,3 g	80,3 g	80,3 g	80,3 g
Sulfato de manganeso	38,7 g	38,7 g	38,7 g	38,7 g	38,7 g
Sulfato cúprico	21,1 g	21,1 g	21,1 g	21,1 g	21,1 g
Clorhidrato de cloruro de tiamina	20,5 g	20,5 g	20,5 g	20,5 g	20,5 g
Clorhidrato de Piridoxina	19,8 g	19,8 g	19,8 g	19,8 g	19,8 g
Riboflavina	16,0 g	16,0 g	16,0 g	16,0 g	16,0 g
Palmitato de Vitamina A	10,4 g	10,4 g	10,4 g	10,4 g	10,4 g
Ácido Fólico	2,8 g	2,8 g	2,8 g	2,8 g	2,8 g
Biotina	2,4 g	2,4 g	2,4 g	2,4 g	2,4 g
Cloruro de cromo	1,3 g	1,3 g	1,3 g	1,3 g	1,3 g
Molibdato sódico	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g
Yoduro de potasio	0,44 g	0,44 g	0,44 g	0,44 g	0,44 g
Selenato sódico	0,43 g	0,43 g	0,43 g	0,43 g	0,43 g
Filoquinona	0,22 g	0,22 g	0,22 g	0,22 g	0,22 g
Cianocobalamina	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,05 g
Vitamina D3	0,03 g	0,03 g	0,03 g	0,03 g	0,03 g

Ejemplos 16-18

Los Ejemplos 16-18 muestran las fórmulas para adultos líquidas de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la tabla siguiente. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 6: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 16-18 y otras Composiciones Ejemplificadas.

Ingrediente	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Agua	QS	QS	QS
Jarabe de maíz	33 kg	33 kg	33 kg
Maltodextrina	28 kg	28 kg	28 kg
Sacarosa	19,4 kg	19,4 kg	19,4 kg
Premezcla Mono- y diglicérido/DHA	18,3 kg	6,1 kg	2,4 kg
Monoglicéridos y Diglicéridos	9,6 kg	5,1 kg	2 kg
Aceite de ácido docosahexaenoico (60 % DHA en aceite vegetal)	8,7 kg	1 kg	0,4 kg
Caseinato	8,7 kg	8,7 kg	8,7 kg
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	-	2 kg	3,3 kg
Aceite de colza	-	2 kg	3,3 kg
Proteína de soja	3,7 kg	3,7 kg	3,7 kg
Proteína de suero	3,2 kg	3,2 kg	3,2 kg
Caseinato	2,9 kg	2,9 kg	2,9 kg

Aceite de maíz	-	1 kg	1,6 kg
TriFosfato de calcio	1,4 kg	1,4 kg	1,4 kg
Citrato de potasio	1,3 kg	1,3 kg	1,3 kg
Fosfato de magnesio	952 gm	952 gm	952 gm
Lecitina	658 gm	658 gm	658 gm
Cloruro de magnesio	558 gm	558 gm	558 gm
Sabor de vainilla	544 gm	544 gm	544 gm
Cloruro de sodio	272 gm	272 gm	272 gm
Carragenina	227 gm	227 gm	227 gm
Cloruro de colina	218 gm	218 gm	218 gm
Premezcla de UTM/TM	165 gm	165 gm	165 gm
Cloruro de potasio	146 gm	146 gm	146 gm
Ácido ascórbico	145 gm	145 gm	145 gm
Citrato de sodio	119 gm	119 gm	119 gm
Hidróxido de potasio	104 gm	104 gm	104 gm
Aceite de ácido docosahexaenoico (60 % DHA en aceite vegetal)	8,7 kg	1 kg	1 kg
Premezcla de WSV	33 gm	33 gm	33 gm
Premezcla de Vit DEK	29 gm	29 gm	29 gm
Vitamina A	3,7 gm	3,7 gm	3,7 gm
Yoduro de potasio	86 mcg	86 mcg	86 mcg

Ejemplo 19

En este Ejemplo, el efecto de la mezcla de luteína, un nutriente de lípido polar, en una combinación de monoglicéridos y diglicéridos en la biodisponibilidad de la luteína es evaluado y comparado con la biodisponibilidad de la luteína que se mezcla con aceites a base de triglicéridos típicos.

Ratas Sprague Dawley macho con peso entre 280 y 330 gramos fueron alimentadas con *Purina Rat Chow* normal comercialmente disponible durante una semana. Después las ratas se mantuvieron en ayuno durante la noche antes de la cirugía y, bajo anestesia, se realizó una laparotomía y el conducto linfático intestinal fue canulado según el procedimiento de Tso et al., "*The Absorption of Lipid and Lipoprotein Synthesis," Lipid Research Methodology*, Capítulo 5: 191-216 (1984) Alan R. Liss, Inc., NY, NY, incorporado en este documento por referencia al grado consistente con el mismo. La arteria mesentérica superior fue aislada, pero no ocluida. Se colocó un tubo de infusión de silicio (1,6 mm OD) en el estómago para infusión futura de una muestra. Se cerró la incisión fúndica mediante una sutura de cadena. A las ratas se les permitió recuperarse durante 24 horas antes de comenzar la infusión.

Las muestras de prueba incluyeron las siguientes soluciones: (1) luteína en aceite de cártamo (control); (2) luteína en monoglicéridos y diglicéridos derivados de aceite de maíz; y (3) luteína en monoglicéridos y diglicéridos de aceite de girasol de alto contenido oleico.

Las ratas se asignaron al azar a tres grupos. Los animales fueron infundados intragástricamente 24 horas después de la cirugía con 20 mg/kg de luteína de sus respectivas soluciones que contienen luteína.

Las linfas se recolectaron en tubos previamente enfriados 1 hora antes de las infusiones de luteína (en ayunas) y luego cada hora durante 6 horas después del inicio de la infusión. Al final de la infusión de 6 horas, las ratas fueron sacrificadas por exsanguinación.

Los lípidos de linfa se extrajeron y analizaron para concentración de luteína mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta de longitud de onda programada (*Craft Technologies*, Wilson, NC).

La Figura 1 muestra la velocidad de flujo linfático por hora durante un período de 6 horas después de la administración de luteína. La Figura 2 muestra la producción por hora de luteína en la linfa durante un período de 6 horas después de la administración de luteína. La Figura 3 muestra la absorción linfática acumulativa de luteína durante un período de 6 horas después de la administración de luteína. La Figura 4 muestra el cambio porcentual en la absorción linfática de luteína de luteína con mono- y diglicéridos en comparación con el control durante un período de 6 horas.

Como se muestra en la Figura 1, el flujo linfático medio en ayunas para los tres grupos de ratas varió entre 2,3 y 2,6 ml/h. En todos los grupos, el flujo linfático aumentó significativamente después de la infusión de luteína y alcanzó una producción máxima entre 2,7 y 3,9 ml/h durante 2-3 horas después de la infusión de lípidos. No hubo diferencias en las velocidades de flujo linfático entre los grupos que indicaran que el uso de luteína en mono- y diglicéridos no afectara significativamente las velocidades de flujo linfático frente al control de luteína en triglicéridos. La Figura 2 muestra la producción linfática de luteína en µg/h durante las primeras 6 horas después de la alimentación gástrica de las 3 muestras diferentes de luteína. La producción linfática de luteína aumentó en todos los grupos durante las primeras 3 horas y alcanzó un estado estacionario de la hora 3 a la hora 5 después de la administración de luteína. Sin embargo, hubo un aumento significativo en las cantidades de la producción linfática de luteína 2-6 horas después de la administración de luteína con luteína dada con mono y diglicéridos (maíz y HOSO) en comparación con la luteína en el control de triglicéridos. La Figura 3 muestra las anteriores mejoras en la absorción de luteína con mono y diglicéridos demostrando una absorción significativamente mayor de luteína acumulada durante el período de absorción de 6 horas (área bajo la curva (AUC)) frente a la luteína en el control de triglicéridos. Cuando estos datos se expresan como un porcentaje de cambio en la absorción linfática de luteína, tal como se muestra en la Figura 4, hubo un aumento de 78 % - 88 % en la absorción linfática de luteína de luteína con mono y diglicéridos frente al control durante el período de infusión de 6 horas. Estos datos indican que la luteína nutriente de lípido polar tiene una biodisponibilidad mejorada en una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos en comparación con los aceites de triglicéridos.

Ejemplo 20

En este ejemplo, el efecto de la adición de una premezcla activada que incluye luteína y el efecto de la adición de una premezcla protegida sobre la biodisponibilidad de la luteína en una composición nutricional es evaluado y comparado con la biodisponibilidad de la luteína que normalmente se añade a aceites a base de triglicéridos antes de la adición de la composición nutricional.

Ratas Sprague Dawley macho con peso entre 280 y 330 gramos fueron alimentadas con *Purina Rat Chow* normal comercialmente disponible durante una semana. Después las ratas se mantuvieron en ayuno durante la noche antes de la cirugía y, bajo anestesia, se realizó una laparotomía y el conducto linfático intestinal fue canulado según el procedimiento de Tso et al., "*The Absorption of Lipid and Lipoprotein Synthesis," Lipid Research Methodology*, Capítulo 5: 191-216 (1984) Alan R. Liss, Inc., NY, NY, incorporado en este documento por referencia al grado consistente con el mismo. La arteria mesentérica superior fue aislada, pero no ocluida. Se colocó un tubo de infusión de silicio (1,6 mm OD) en el estómago para infusión futura de una muestra. Se cerró la incisión fúndica mediante una sutura de cadena. A las ratas se les permitió recuperarse durante 24 horas antes de comenzar la infusión.

Las muestras de prueba incluyeron las siguientes composiciones nutricionales: Luteína (AET-C) añadida al aceite de cártamo oleico alto a 48,89 °C (120 °F) durante 10 minutos, añadida a la solución de proteínas en grasa (control); luteína (AET-1) premezclada con monoglicéridos y diglicéridos a 48,89 °C (120 °F) durante 10 minutos, lecitina añadida a la premezcla después del calentamiento y se le permitió mezclarse durante 5 minutos, añadida a la solución de proteínas en grasa para formar una premezcla protegida con MDG antes de la adición al resto de la composición; luteína (AET-2) premezclada con monoglicéridos y diglicéridos a 48,89 °C (120 °F) durante 10 minutos, añadida a la suspensión de proteína en agua para formar una premezcla activada, antes de la adición al resto de la composición; luteína (AET-3) premezcladas con monoglicéridos y diglicéridos a 48,89 °C (120 °F) durante 10 minutos añadida a la suspensión de proteínas en grasa antes de la adición al resto de la composición y luteína (AET-4) premezclada con monoglicéridos y diglicéridos a 48,89 °C (120 °F) durante 10 minutos, colina añadida como cloruro de colina a la premezcla después del calentamiento y se le permitió mezclarse durante 5 minutos, añadida a la suspensión de proteína en agua para formar una premezcla activada antes de la adición al resto de la composición. Las composiciones para cada una de las muestras de prueba se proporcionan a detalle en la siguiente tabla.

Tabla 7: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 20 y otras Composiciones Ejemplificadas.

	AET-C		AET-1		AET-2		AET-3		AET-4	
	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 100 0kg	Unidad
Nombre ingrediente:										
Ingrediente agua	Q.S.	kg	Q.S.	kg	Q.S.	kg	Q.S.	kg	Q.S.	kg
Lactosa	49,27	kg	49,27	kg	49,27	kg	49,27	kg	49,27	kg
Leche desnatada en polvo	22,06	kg	22,06	kg	22,06	kg	22,06	kg	22,06	kg
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	13,44	kg	12,78	kg	12,78	kg	12,78	kg	12,78	kg
Aceite de soja	10,06	kg	9,57	kg	9,57	kg	9,57	kg	9,57	kg

	AET-C		AET-1		AET-2		AET-3		AET-4	
	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 1000 kg	Unidad	Cantidad por 100 0kg	Unidad
Aceite de coco	9,60	kg	9,13	kg	9,13	kg	9,13	kg	9,13	kg
Galacto-oligosacáridos	9,40	kg	9,40	kg	9,40	kg	9,40	kg	9,40	kg
Concentrado de proteína de suero	6,31	kg	6,31	kg	6,31	kg	6,31	kg	6,31	kg
Aceite de monoglicéridos y diglicéridos			1,62	kg	1,62	kg	1,62	kg	1,62	kg
Ácido ascórbico	611,99	g	611,99	g	611,99	g	611,99	g	611,99	g
Carbonato de calcio	559,70	g	559,70	g	559,70	g	559,70	g	559,70	g
Citrato de potasio	545,40	g	545,40	g	545,40	g	545,40	g	545,40	g
Aceite ARASCO Mortierella Alpina	395,30	g	395,30	g	395,30	g	395,30	g	395,30	g
KOH 45 %	368,00	g	368,00	g	368,00	g	368,00	g	368,00	g
Centrol (Lecitina)	346,99	g	346,99	g	346,99	g	346,99	g	346,99	g
Myverol	346,99	g	346,99	g	346,99	g	346,99	g	346,99	g
Premezcla de Nucleótidos-Colina	314,15	g	314,15	g	314,15	g	314,15	g	314,15	g
Aceite DHASCO Crypthecodinium Cohnii	208,80	g	208,80	g	208,80	g	208,80	g	208,80	g
Premezcla de Vit/Min/Taur	176,00	g	176,00	g	176,00	g	176,00	g	176,00	g
Carragenina Seakem RLC	175,26	g	175,26	g	175,26	g	175,26	g	175,26	g
Citrato de sodio	163,00	g	163,00	g	163,00	g	163,00	g	163,00	g
Cloruro de sodio	145,30	g	145,30	g	145,30	g	145,30	g	145,30	g
Cloruro de magnesio	126,50	g	126,50	g	126,50	g	126,50	g	126,50	g
Fosfato potásico dibásico	117,60	g	117,60	g	117,60	g	117,60	g	117,60	g
Sulfato ferroso	66,50	g	66,50	g	66,50	g	66,50	g	66,50	g
Cloruro de colina	44,97	g	44,97	g	44,97	g	44,97	g	44,97	g
Vitamina A, D3, E,K1	35,80	g	35,80	g	35,80	g	35,80	g	35,80	g
Sulfato de magnesio	27,40	g	27,40	g	27,40	g	27,40	g	27,40	g
Sulfato de cinc	17,90	g	17,90	g	17,90	g	17,90	g	17,90	g
Luteína	12,35	g	12,35	g	12,35	g	12,35	g	12,35	g
L-Carnitina	5,50	g	5,50	g	5,50	g	5,50	g	5,50	g
Sulfato cúprico	1,90	g	1,90	g	1,90	g	1,90	g	1,90	g
Sulfato de Manganeso	110,00	mg	110,00	mg	110,00	mg	110,00	mg	110,00	mg
Ácido cítrico (Adyuvante de Proceso)	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Yoduro de potasio	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Selenato sódico	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Cloruro de potasio	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	

Las ratas se asignaron al azar a cinco grupos. Los animales fueron infundados intragástricamente 24 horas después de la cirugía con 3 ml de fórmula nutricional que administró 5.8 µg de luteína por animal de sus respectivas soluciones que contienen luteína.

Las linfas se recolectaron en tubos previamente enfriados 1 hora antes de las infusiones de composición nutricional (en ayunas) y luego cada hora durante 8 horas después del inicio de la infusión. Al final de la infusión de 8 horas, las ratas fueron sacrificadas por exsanguinación.

Los lípidos de linfa se extrajeron y analizaron para concentración de luteína mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta de longitud de onda programada (*Craft Technologies*, Wilson, NC).

La Figura 5 muestra la velocidad de flujo linfático por hora durante un período de 8 horas después de la administración de composiciones líquidas para lactantes que contienen luteína. La Figura 6 muestra la producción por hora de luteína en la linfa durante un período de 8 horas después de la administración de composiciones líquidas para lactantes que contienen luteína. La Figura 7 muestra la absorción linfática acumulativa de luteína durante un período de 6 horas y un período de 8 horas después de la administración de composiciones líquidas para lactantes que contienen luteína. La Figura 8 muestra el cambio porcentual en la absorción linfática de luteína durante un período de 6 horas y un período de 8 horas después de la administración de composiciones líquidas para lactantes que contienen luteína en comparación con el control.

Como se muestra en la Figura 5, el flujo linfático medio en ayunas para los tres grupos de ratas varió entre 2,4 y 2,7 ml/h. En todos los grupos, el flujo linfático aumentó significativamente después de la infusión de la composición nutricional y alcanzó una producción máxima entre 2,8 y 3,1 ml/h durante 2-3 horas después de la infusión de la composición nutricional. No hubo diferencias en las velocidades de flujo linfático entre los grupos que indicaran que el uso de una composición nutricional que incluye ya sea una premezcla activada con luteína o una premezcla protegida con MDG con luteína, no afectara significativamente las velocidades de flujo linfático en comparación con la composición nutricional de control que incluye luteína en triglicéridos. La Figura 6 muestra la producción linfática de luteína en µg/h durante las primeras 8 horas después de la alimentación gástrica de las 5 muestras diferentes de composición nutricional. La producción linfática de luteína aumentó en todos los grupos durante las primeras 3 horas y alcanzó un estado estacionario de la hora 2 a la hora 3 después de la administración de la fórmula nutricional. Sin embargo, hubo un aumento significativo en las cantidades de producción de luteína linfática 2-8 horas después de la administración de luteína cuando la luteína fue dada en la forma de una premezcla activada (AET-2, AET-4) o con luteína dada en la forma de una premezcla protegida por MDG (AET-1), en comparación con la luteína mezclada directamente con el control de triglicéridos o luteína que contiene premezcla no activada, monoglicéridos y diglicéridos (AET-C y AET-3 respectivamente). La Figura 7 muestra las mejoras en la absorción de luteína con una premezcla activada con luteína o una premezcla protegida con MDG con luteína al demostrar absorción acumulativa de luteína significativamente mayor durante el período de absorción de 6 y 8 horas (área bajo la curva (AUD)) en comparación con la luteína en las muestras de control y no activadas. Cuando estos datos se expresan como un porcentaje de cambio en la absorción linfática de luteína, tal como se muestra en la Figura 8, hubo un aumento de 106 % - 170 % en la absorción de la luteína linfática de composiciones que comprenden la premezcla activada con luteína y/o una premezcla protegida con MDG con luteína en comparación con el control y la muestra no activada durante el periodo de infusión de 6 horas. Hubo un aumento de 121 % - 165 % en la absorción de la luteína linfática de las composiciones que comprenden una premezcla activada con luteína y/o una premezcla protegida con MDG con luteína en comparación con el control y la muestra no activada durante el periodo de infusión de 8 horas. Estos datos indican que el compuesto lipófilo de luteína tiene biodisponibilidad mejorada cuando está en una premezcla activada o una premezcla protegida con MDG en comparación con cuando se encuentra en los aceites de triglicéridos.

Ejemplo 21

En este Ejemplo, las pruebas de muestras evaluadas en el Ejemplo 20 son aún más evaluadas para luteína que no es solubilizada por la grasa en las composiciones nutricionales de muestra. Las cinco muestras, AET-C, AET-1, AET-2, AET-3 y AET-4 fueron cada una sometidas a centrifugado a alta velocidad (31.000 x g; 20 °C; 4h). Se midió la absorbancia visible de las fracciones acuosas resultantes (después de dilución de 2:8 con agua, seguido por filtración de jeringa a través de una membrana PTFE de 0,45 µm) a 476 nm (máxima absorbancia de luteína). Las lecturas de absorbancia (expresadas como enlazadades de miliabsorbancia por gramo de fracción acuosa (mAU/g)) se reportan en la tabla siguiente, junto con una clasificación de la respuesta de luteína *in vivo* para las mismas variaciones del Ejemplo 20.

Tabla 8: Relación entre la Luteína en la Fracción Acuosa con Respuesta *in vivo*

ID de Muestra	Absorbancia de luz visible, mAU/g, 476 nm	Clasificación in vivo de respuesta de luteína
AET-C	57,6	1 (respuesta más baja)
AET-1	62,7	4
AET-2	61,3	3
AET-3	59,4	2
AET-4	64,9	5 (respuesta más alta)

Como puede verse en la tabla, los valores de absorbancia se correlacionan con los resultados *in vivo* en cada una de las muestras de composición nutricional que comprenden una premezcla activada (AET-2 y AET-4) o una premezcla protegida por MDG (AET-1) tienen valores más altos de absorbancia de luteína que las muestras de composiciones nutricionales que no comprenden una premezcla activada (AET-C y AET-3). Esto significa que más luteína está presente en la fracción acuosa de las composiciones nutricionales de muestra que comprende una premezcla activada o una premezcla protegida por MDG. Así, al menos en relación con las composiciones nutricionales de muestra, la biodisponibilidad de la luteína se predijo con exactitud *in vitro* utilizando este método.

En este ejemplo, el efecto de la adición de una premezcla activada o una premezcla protegida por MDG a una composición nutricional sobre la biodisponibilidad de otros compuestos lipófilos, tales como los triglicéridos totales, fosfolípidos, ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) es evaluado y comparado con la biodisponibilidad de los compuestos lipófilos que se consumen en la ausencia de la premezcla activada o la premezcla protegida por MDG.

Se siguió un protocolo similar para infusiones de animales y recolección de linfa como se describe en el Ejemplo 20, incluyendo el uso de las mismas muestras de prueba. Los lípidos de linfa se extrajeron y analizaron para concentración de triglicéridos, fosfolípidos, ARA y DHA utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento.

La Figura 9 muestra la producción linfática de triglicéridos por hora durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional. La Figura 10 muestra la producción linfática de fosfolípidos por hora durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

La Figura 11 y la Figura 12 muestran el cambio en la absorción linfática de ARA y DHA a partir del ayuno, respectivamente, durante un período de 6 horas después de la administración de la composición nutricional.

Como se muestra en la FIG. 9, la producción linfática de triglicéridos aumentó en todos los grupos durante las 6 horas después de la administración de muestras de la composición nutricional. Sin embargo, hubo un aumento significativo en las cantidades de producción linfática de triglicéridos 2-6 horas después de la administración de la muestra con una premezcla activada (AET-2, AET-4), o una premezcla protegida por MDG (AET-1) en comparación con las muestras que tienen los monoglicéridos y diglicéridos mezclados directamente con los triglicéridos en una premezcla no activada o una premezcla no protegida por MDG (AET-C y AET-3). De manera similar, la Figura 10 muestra que la producción linfática de fosfolípidos aumentó en todos los grupos durante las 6 horas después de la administración de la muestra. Hubo un aumento significativo en las cantidades de producción linfática de fosfolípidos 2-6 horas después de la administración de la muestra dada en una premezcla activada (AET-2, AET-4), o una premezcla protegida por MDG (AET-1) en comparación con las muestras que tienen los monoglicéridos y diglicéridos mezclados directamente con los triglicéridos en una premezcla no activada o una premezcla no protegida por MDG (AET-C y AET-3).

Como se muestra en la Figura 11, hubo un aumento significativo en los niveles linfáticos de ARA del ayuno durante las 6 horas después de la administración de las composiciones nutricionales que contienen una premezcla activada (AET-2) o una premezcla protegida por MDG (AET-1) en comparación con el control no activado o no protegido por MDG. La Figura 12 muestra resultados similares demostrando un aumento significativo en los niveles linfáticos de DHA del ayuno durante las 6 horas después de la administración de las fórmulas nutricionales que contienen una premezcla activada (AET-2) o una premezcla protegida por MDG en comparación con el control no activado o no protegido por MDG.

Ejemplo 22

Se realizó un estudio para comparar un polvo nutricional comercialmente representativo (los componentes en polvo se detallan a continuación) con y sin MDG. Los lotes de polvo nutricional (control y MDG) fueron reconstituidos (152 g/l), centrifugados (31.000 x g/20 °C/4 h) y se analizaron como se describe a continuación. La medida utilizada para analizar la luteína enlazada es el pico de elución temprano del cromatograma SEC, que corresponde al pico de alto peso molecular. El valor numérico de este pico es el área del pico a 476 nm por microlitro de muestra inyectado. Además, la capa de crema, que es la capa superior obtenida tras el centrifugado de alta velocidad, se utiliza para examinar el mecanismo de acción para la solubilidad mejorada de luteína, así como para determinar qué proteínas son responsables de los ensambles de luteína enlazada.

Los marcadores de la enlace de luteína (área pico de cromatografía por exclusión de tamaño (SEC) de alto peso molecular a 476 nm) fueron significativamente superiores para los lotes de MDG en comparación con el control. La comparación de la proteína de la capa de crema y los cromatogramas adjuntos fueron consistentes con la formación facilitada por MDG de alto MW, pero dispersables en agua (fracción acuosa), e incluso solubles en agua (100k de ultrafiltrado), ensambles de proteínas nativas (caseína, α-lactoalbúmina y β-lactoglobulina) y luteína.

Tabla 9: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 22 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTES (MDG Fórmula incorporada)	CANTIDAD POR 1000 KG					INGREDIENTS (Fórmula control)	CANTIDAD POR 1000 KG			
Leche desnatada en polvo	442	kg				Leche desnatada en polvo	442	kg		
Lactosa	167,8	kg				Lactosa	167,8	kg		
Sacarosa	111,9	kg				Sacarosa	111,9	kg		
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	86,6	kg				Aceite de cártamo de alto contenido oleico	89,9	kg		
Aceite de soja	67,4	kg				Aceite de soja	67,4	kg		
Aceite de coco	64,4	kg				Aceite de coco	64,4	kg		
Galactooligosacáridos (GOS)	36,2	kg				Galactooligosacáridos (GOS)	36,2	kg		
Concentrado de proteína de suero (75 %)	35,7	kg				Concentrado de proteína de suero (75 %)	35,7	kg		
Citrato de potasio	6,8	kg				Citrato de potasio	6,8	kg		
Capmul GM040 (Aceite de MDG)	3,29	kg				Carbonato de Calcio	2,7	kg		
Carbonato de Calcio	2,7	kg				Cloruro de sodio	1,7	kg		
Cloruro de sodio	1,7	kg				Premezcla de Nucleótido/Colina	1,6	kg		
Premezcla de Nucleótido/Colina	1,6	kg				Bitartrato de colina			805,5	g
Bitartrato de colina			805,5	g		Monofosfato de Citidina 5'			166,3	g
Monofosfato de Citidina 5'			166,3	g		Monofosfato disódico de guanosina 5'			121	g
Monofosfato disódico de guanosina 5'			121	g		Monofosfato disódico de uridina 5'			105,4	g
Monofosfato disódico de uridina 5'			105,4	g		Monofosfato de adenosina 5'			63,2	g
Monofosfato de adenosina 5'			63,2	g		Maltodextrina (diluyente de premezcla)			q.s.	
Maltodextrina (diluyente de premezcla)			q.s.			Lecitina, PCR negativo, IP	1,4	kg		
Lecitina, PCR negativo, IP	1,4	kg				Ácido ascórbico	1,4	kg		
Ácido ascórbico	1,4	kg				Trifosfato de calcio	1,16	kg		
Trifosfato de calcio	1,16	kg				Premezcla de agua soluble vitamina y mineral	869,7	g		
Premezcla de agua soluble vitamina y mineral	869,7	g				Taurina			265,8	g
Taurina			265,8	g		m-Inositol			193,0	g
m-Inositol			193,0	g		Sulfato de cinc, Monohidrato			89,0	g
Sulfato de cinc, Monohidrato			89,0	g		Niacinamida			56,7	g
Niacinamida			56,7	g		Pantotenato d-cálcico			34,0	g
Pantotenato d-cálcico			34,0	g		Sulfato ferroso, seco (monohidrato)			29,8	g
Sulfato ferroso, seco (monohidrato)			29,8	g		Sulfato de cobre, anhidro			10,4	g
Sulfato de cobre, anhidro			10,4	g		Clorhidrato de cloruro de tiamina			8,80	g
Clorhidrato de cloruro de tiamina			8,80	g		Riboflavina			3,88	g
Riboflavina			3,88	g		Clorhidrato de piridoxina			3,56	g
Clorhidrato de piridoxina			3,56	g		Ácido fólico			1,31	g
Ácido fólico			1,31	g		Sulfato de manganeso, Monohidrato			1,01	g
Sulfato de manganeso, Monohidrato			1,01	g		Biotina			0,343	g
Biotina			0,343	g		Selenato sódico, Anhidro			0,206	g
Selenato sódico, Anhidro			0,206	g		Cianocobalamina			0,027	g

INGREDIENTES (MDG Fórmula incorporada)	CANTIDAD POR 1000 KG					INGREDIENTS (Fórmula control)	CANTIDAD POR 1000 KG			
Cianocobalamina			0,027	g		Almidón de maíz (modificado) (0,1 % B12 secado por aspersión)			27,4	g
Almidón de maíz (modificado) (0,1 % B12 secado por aspersión)			27,4	g		Dextrosa			q.s.	
Dextrosa			q.s.			Ácido docosahexaenoico (DHA)	759,2	g		
Ácido docosahexaenoico (DHA)	759,2	g				Vitamina A, D3, E, K1 premezcla	386,9	g		
Vitamina A, D3, E, K1 premezcla	386,9	g				d-a-tocoferol acetato			78,2	g
d-a-tocoferol acetato			78,2	g		Palmitato de Vitamina A			14,6	g
Palmitato de Vitamina A			14,6	g		Filoquinona			851,2	mg
Filoquinona			851,2	mg		Vitamina D3			103,0	mg
Vitamina D3			103,0	mg		Aceite vegetal (diluyente de premezcla)			q.s.	
Aceite vegetal (diluyente de premezcla)			q.s.			Cloruro de colina	284	g		
Cloruro de colina	284	g				Cloruro de magnesio	261,1	g		
Cloruro de magnesio	261,1	g				Sulfato ferroso	222,0	g		
Sulfato ferroso	222,0	g				Ácido araquidónico	205,2	g		
Ácido araquidónico	205,2	g				Palmitato de ascorbilo	164,4	g		
Palmitato de ascorbilo	164,4	g				Tocoferol-2 antioxidante grado alimenticio	87,8	g		
Tocoferol-2 antioxidante grado alimenticio	87,8	g				Tocoferoles mixtos			63,7	g
Tocoferoles mixtos			63,7	g		Aceite vegetal (diluyente)			q.s.	
Aceite vegetal (diluyente)			q.s.			Luteína 20 %	12,5	g		
Luteína 20 %	12,5	g				Luteína			2,5	g
Luteína			2,5	g		Beta-Caroteno (30 %)	3,22	g		
Beta-Caroteno (30 %)	3,22	g				β-caroteno			966	mg
β-caroteno			966	mg		Hidróxido de potasio	Según sea necesario			
Hidróxido de potasio	Según sea necesario									

Ejemplo 23

Se realizó un estudio para comparar los estimados de tamaño de luteína enlazada dentro de la fracción acuosa. Los estimados de tamaño de luteína enlazada se investigaron vía SAXS, SEC, y MALDI-TOF.

En resumen, la luteína enlazada se puede colocar en dos o tres categorías: (a) agregados grandes (~100-1000Å, o >250 kDa) solubles/dispersables en agua que no son estructuras discretas y abarcan un amplio rango de tamaños como se determinó por análisis de SAXS y SEC; (b) complejos de proteína/luteína nativos (~10-50 kDa, ~27 TO 57Å) que son generalmente estructuras discretas, bien definidas, que están soportados por datos MALDI-TOF y SEC; y (c) un cristal relativamente pequeño (~8 Å, o ~3-4 kDa). La estructura pequeña puede o no comprender luteína.

Ejemplo 24

Se realizó un estudio para examinar el índice de promedio general de hidropaticidad (GRAVY/Grand Average of Hidropathicity Index) de las proteínas de leche. El valor GRAVY es una medida de la hidrofobicidad y solubilidad en agua y puede ser predictivo de la capacidad de la proteína para unirse a una molécula lipófila tal como luteína.

Las capacidades de enlace de la luteína de ocho proteínas principales de la leche fueron predichas de sus valores GRAVY utilizando el trazo listado a continuación. Los valores GRAVY de dichas proteínas de leche se enumeran en

la siguiente tabla, así como su capacidad predicada de enlace a luteína. Se encontró que las proteínas de leche γ_2-caseína, β-lactoglobulina, β-caseína and α-lactalbúmina tenían la capacidad de enlace a luteína predicha más alta de < 2 μM, que se correlaciona con datos MALDI-TOF que implican estas proteínas como participantes de enlace en los complejos de luteína/proteína. En consecuencia, los valores GRAVY fueron capaces de correlacionar tendencias exactas de enlace de luteína de las proteínas que han demostrado interactuar eficientemente con la luteína dentro de los productos nutricionales. Esto resulta en valores GRAVY que proporcionan potencialmente información sobre otras posibles proteínas y puede ser útil en la optimización del sistema de producto nutricional.

Tabla 10: Análisis de Valor GRAVY de Diferentes Proteínas

Proteína	**MW, kDa**	**GRAVY**	**Luteína K_d, μM**	**Fuente de K_d**
StARD3	50,5	**0,001**	0,45	Publicada
GSTP1	23,2	-0,131	1,35	Publicada
HSA	66,5	-0,395	1,69	Publicada
Proteínas de leche				
γ_2-caseína	11,8	-0,136	**1,05**	Previsto
β-lactoglobulina	18,3	-0,162	**1,13**	Previsto
β-caseína	23,6	-0,355	**1,68**	Previsto
α-lactalbúmina	14,2	-0,453	**1,96**	Previsto
BSA	66,4	-0,475	2,02	Previsto
κ-caseína	19,0	-0,557	2,26	Previsto
α-s_1-caseína	23,0	-0,704	2,68	Previsto
α-s2-caseína	24,3	-0,918	3,29	Previsto

Ejemplo 25

Se realizó un estudio para investigar el tamaño/masa de los ensambles de luteína de alto peso molecular. Una curva de calibración de SEC se determinó para analizar los ensambles mencionados de alto peso molecular. Estos valores también se compararon con los datos presentados en el Ejemplo 3, en cuanto al tamaño del ensamble de luteína de alto peso molecular.

Las proteínas de referencia, sus tiempos de elución SEC y peso molecular se enumeran en la tabla siguiente y fueron utilizados para calcular el tamaño del ensamble de luteína de alto peso molecular. Se realizó el análisis de SEC como se citó en los Ejemplos anteriores. Por extrapolación de una parcela de proteína de referencia, el tamaño del ensamble de luteína de alto peso molecular se encontró estar en los rangos de 60-380 kDa, con un pico a 160 kDa. Estos valores corresponden a los diámetros de tamaño de partícula de 60-96 Å, con un pico a 78 Å. Los valores estimados que se presentan a continuación, parecen ser consistentes con los datos SAXS presentados en el Ejemplo 23, en donde se corresponde con la categoría de tamaño intermedio de 10-100 Å. Cabe señalar que las partículas en la categoría grande, presentadas en el Ejemplo 23, serían excluidas del ultrafiltrado, y podrían haber ensambles más grandes de luteína en la fracción acuosa antes de la ultrafiltración. Además, se observa que la proporción de 214nm/280 nm del ensamble de luteína de alto peso molecular estaba en el rango de las proteínas de referencia, lo que sugiere una presencia de proteína en el ensamble de alto peso molecular.

Tabla 11: Calibración del Tamaño del Ensamble con Pesos Moleculares de Proteína Conocidos

Proteína de referencia (Sigma, bovina)	**MW, kDa**	**Tiempo de Elución SEC, minutos**	**214 nm/280 nm proporción de área pico**
α-Lactalbúmina	14,2	23,67	8,12
β-Lactoglobulina	18,3	22,41	13,6
β-Caseína	23,6	21,17	19,1
BSA	66,4	19,01	17,3
Lactoferrina	76,1	19,08	10,6
IgG	~160	19,05	10,7
Ensamble de luteína de alto MW			

Rango	**60 a 380 kDa (-60 a 95Å)**	15,7-20,0	10,6
Pico	**160 kDa (-78Å)**	17,66	N/A

Ejemplo 26

Se realizó un estudio para examinarlos ensambles de luteína de alto peso molecular en lotes de polvos nutricionales comercialmente disponibles, tanto antes como después del centrifugado. Los lotes de polvo nutricional (control y MDG incorporado) fueron reconstituidos (152 g/l) y fueron analizados antes y después del centrifugado (31.000 x g/20 °C/4 h). Los componentes de estos polvos se enumeran en la tabla del Ejemplo 22. La siguiente tabla muestra el análisis del ensamble de luteína de alto peso molecular mediante SEC y se representa como mAU-min/mg inyectado. La composición de MDG muestra mayor presencia de luteína en el producto total y en la fracción acuosa, en donde muestra incluso una diferencia más alta en la fracción acuosa con respecto a la composición de control.

Se encontró que el ensamble de luteína de alto peso molecular presente en la fracción acuosa fue 22 % mayor que en el lote de control. Esto indica solubilidad y/o estabilidad significativamente mejoradas en la composición de MDG. Además, los cromatogramas muestran que una fracción (12,3 % a 14,5 %) del ensamble de luteína de alto peso molecular se recupera en el sobrenadante tras el centrifugado de alta velocidad, que transmite que estos ensambles son suficientemente solubles y estables y que no se retiraron y/o desensamblaron por el estrés asociado con el centrifugado de alta velocidad.

Tabla 12: Análisis de Composición Nutricional Comercialmente Representativa que Comprende MDG

	Lote A544 (control)	**Lote A545 (MDG Incorporado)**
Producto entero (sin centrifugado)	1977	2070
Fracción acuosa (después de centrifugado)	244	**299**
% de Recuperación	12,3 %	14,5 %

Ejemplo 27

Se realizó un estudio para evaluar ensambles de luteína de alto peso molecular facilitados por la presencia de MDG en comparación con aceite de cártamo de alto contenido oleico (HOSO). Sistemas de modelo de escala de banco se prepararon en leche descremada en polvo (NFDM), en donde se utilizó la NFDM al 10 % (p/p), un lípido (HOSO o MDG) y la luteína. La luteína se utilizó en cantidades variables, y luego se evaluaron estas composiciones para la formación de ensambles de alto peso molecular. Las diferentes composiciones se centrifugaron (31.000 x g/20 °C/1 h) para obtener fracciones acuosas, que se compararon por un pH de 2,5 SEC como se detalló anteriormente, y los ensambles de luteína se analizaron midiendo una absorbancia de luz visible a 476 nm y midiendo la transmitancia de luz visible a 860 nm. Además, hubo un grupo de lotes de MDG que no se centrifugaron, por lo que el producto entero se analizó para la presencia de ensambles de luteína.

Los resultados demuestran que HOSO tiene poca capacidad para la facilitación de los ensambles de luteína de alto peso molecular en cualquiera de las diferentes concentraciones de luteína. En cambio, las composiciones de MDG mostraron significativa formación de ensambles de luteína de alto peso molecular, que pueden verse con la mayor absorbancia a 476 nm. Además, este experimento reveló que la concentración de luteína mayor a 1 x, mostró una disminución en la formación del ensamble de luteína. Este dato sugiere que hay una proporción óptima de luteína a MDG para la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Además, las muestras no centrifugadas revelan que aproximadamente el 36 % del ensamble total se recupera tras el centrifugado de alta velocidad.

Ejemplo 28

Se realizó un estudio para analizar la implicación de la proteína con el ensamble de luteína de alto peso molecular. Estos estudios fueron realizados en los lotes que comprendían MDG u HOSO. Las variaciones de diferentes lotes fueron examinadas usando las mismas técnicas que se enumeran anteriormente. Específicamente, sistemas de modelo de escala de banco se prepararon en leche descremada en polvo, en donde se utilizó la NFDM al 10 % (p/p), un lípido (HOSO o MDG) y la luteína. La luteína se utilizó en cantidades variables, y luego se evaluaron estas composiciones para la formación de ensambles de alto peso molecular. Las diferentes composiciones se centrifugaron (31.000 x g/20 °C/1 h) para obtener fracciones acuosas, que se compararon por un pH de 2,5 SEC como se detalla anteriormente. La proteína se analizó para examinar las fracciones de diferente peso molecular y su asociación con la luteína.

Los resultados demostraron que MDG mejora la solubilidad y la estabilidad de ambas fracciones de peso molecular > 57 kDa y > 137 kDa. Esto fue especialmente mejorado en la fracción de 137 kDa para los lotes de MGD. Cabe señalar

que la densidad del conjunto proteína puede ser un factor en su recuperación del centrifugado, como podría esperarse, a medida que aumenta significativamente el contenido de lípidos del ensamble, el ensamble puede ser más vulnerable a la extracción por centrifugado de alta velocidad. Además, como se muestra en el ejemplo anterior, la incorporación de luteína para composiciones con más de 1x de luteína realmente disminuyó la formación del ensamble. Esto sugiere además que es necesario una óptima proporción/rango de MDG y luteína.

Tabla 13: Investigación de Sistema modelo de Formación de Ensamble

Tubo	**Lípido**	**Luteína**	**Centrifugado**	**Ensamble de luteína de alto peso molecular**
1	HOSO	0X	Sí	33,5
2	HOSO	1X	Sí	33,9
3	HOSO	2X	Sí	37,2
4	HOSO	4X	Sí	36,0
5	MDG	0X	Sí	36,3
6	MDG	1X	Sí	**50,0**
7	MDG	2X	Sí	**42,2**
8	MDG	4X	Sí	**41,6**
5	MDG	0X	No	101
6	MDG	1X	No	139
7	MDG	2X	No	129
8	MDG	4X	No	139

Ejemplo 29

Se realizó un estudio para investigar la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular en concentraciones diferentes de MDG, HOSO y luteína. Específicamente, el ensamble de luteína fue determinado por medición mAU-min/mg a 476 nm y determinando la presencia de la fracción de proteína de > 137 kDa presente en la fracción acuosa después del centrifugado. Estas pruebas se realizaron como se describe arriba, con las diferentes composiciones siendo centrifugadas (31.000 x g/20 °C/1 h) para obtener fracciones acuosas, que fueron analizadas por SEC como se detalla anteriormente.

En resumen, los lotes de MDG superaron los lotes de HOSO en presencia de ensambles de alto peso molecular de luteína, así como una mayor cantidad de la fracción de > 137 kDa presente dentro de la fracción acuosa. Además, cabe señalar que el tamaño del ensamble varió, a pesar de que la proporción entre MDG/luteína se mantuvo constante. Debido a que los ensambles de luteína se aumentaron utilizando una combinación de MDG y HOSO, su uso dentro de la composición puede ser ventajoso.

Tabla 14: Investigación de Sistema modelo II de Formación de Ensamble

Variable	**HOSO, g/l**	**MDG, g/l**	**Luteína, µg/l**	**Ensamble de luteína de alto peso molecular, mAU-min/mg, 476 nm**	**Fracción acuosa proteína > 137 kDa, g/kg**
1	0	6,67	10,4	59,7	0,517
2	0	4,44	6,94	58,0	0,498
3	0	2,22	3,47	40,8	0,447
4	6,67	0	10,4	38,1	0,412
5	4,44	0	6,94	37,4	0,408
6	2,22	0	3,47	35,2	0,380
7	3,33	3,33	10,4	55,8	0,490
8	1,11	1,11	3,47	45,7	0,439

Ejemplo 30

Se realizó un estudio para evaluar los perfiles de aminoácidos de las proteínas implicadas en la luteína de alto peso molecular de las muestras en el Ejemplo 29. Con el fin de comparar el área pico de SEC, respuesta a una medida independiente de la concentración de proteína, cada una de las muestras fueron fraccionadas por SEC, y las fracciones individuales probadas para aminoácidos. En cada caso, fracciones de 10 x 4-min fueron recolectadas (manualmente), sobre el rango de elución del hidrolizado (de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos), por lo que el volumen de cada fracción fue de 1,6 ml (es decir, 0,4 ml/min x 4 min). Cada fracción fue digerida en ácido (6 M HCl, 110 °C, 22 h), y cada digesto se probó para ocho amino ácidos (arginina [R], serina [S], ASX, [B] = ácido aspártico [D] + asparagina [N], GLX [Z] = ácido glutámico, [E] + glutamina [Q], treonina [T], y glicina [G]) por HPLC de fase inversa (RPLC) de sus derivados de 9-fluorenilmetoxicarbonil (FMOC), utilizando una modificación de métodos conocidos en la materia. Las soluciones muestra y estándar derivatizadas fueron probadas para los derivados de FMOC de los seis amino ácidos por RPLC, usando un sistema HPLC *Agilent* modelo 1100 *(Agilent Technologies*, Wilmington, DE, EUA) con un detector de fluorescencia modelo Agilent G1321A (FLD, *Agilent Technologies*, Wilmington, DE, EUA). El sistema RPLC fue equipado con un d.i. de 4.6 x 250 mm, 5 µm, 120 Å, columna de fase inversa *YMC-Pack ODS-AM* (*Waters*, Milford, MA, EUA), mantenida a 20 °C por un compartimiento de columna termostatizado modelo G1316A (*Agilent Technologies*, Wilmington, DE, EUA). La fase móvil A de RPLC fue 65 % (v/v) de 0,05 M de ácido cítrico, pH 3,0 con NaOH, y 35 % (v/v) de ACN; la fase móvil B de RPLC fue 20 % (v/v) de 0,05 M de ácido cítrico, pH 3,0 con NaOH y 80 % (v/v) de ACN. La velocidad de flujo fue de 0.5 ml/min, y el programa de elución fue como sigue: 0,0–2,0 min, 0 % B; 2,0–25,0 min, 0 % B to 50 % B (linear); 25,1–48,0 min, 100 % B; 48,1–63,0 min, 0 % B. La longitud de onda de excitación de FLD fue de 262 nm, la longitud de onda de emisión fue de 310 nm, y la ganancia se estableció en 10. El volumen de inyección fue de 4 µl. Las concentraciones de R, S, B (D + N), Z (E + Q), T y G en las soluciones de muestra (es decir, preparadas a partir de las fracciones de SEC) se calcularon por regresión lineal de las curvas respectivas, construidas individualmente, estándares.

La tabla que aparece a continuación muestra las proporciones de diferentes aminoácidos de diferentes proteínas y los grupos experimentales. Por ejemplo, NFDM, caseína, suero de leche, así como la proteína presente en la fracción acuosa y la proteína nativa. Como nota, proteína nativa se refiere a proteína monomérica no agregada, que tiene un peso molecular aproximadamente en el rango de 14-25 kDa. El Tubo 1 se refiere a la muestra con la mayor cantidad de ensamble de luteína, mientras que el tubo 6 se refiere a la muestra con la más baja cantidad de luteína. Fueron elegidos para contraste óptimo de la distribución de proteínas individuales dentro del ensamble.

Los datos presentados sugieren que una mayor presencia de caseína está en la fracción de alto peso molecular en comparación con la proteína nativa.

Tabla 15: Análisis de Proteínas Asociadas con el Ensamble

Proporción de aminoácidos, p/p	**GLX/ASX**	**ASX/Gly**	**ASX/Ser**	**ASX/Arg**
NFDM	2,76	3,59	1,39	2,10
Caseína	3,20	3,90	1,23	1,90
Suero	1,58	5,96	2,09	4,42
β-caseína	3,92	1,02	0,44	1,72
Tubo 1, Proteína de alto peso molecular	2,47	1,22	0,53	2,59
Tubo 1, Proteína nativa	1,77	1,41	1,05	5,51
Tubo 6, Proteína de alto peso molecular	2,71	0,97	0,42	1,96
Tubo 6, Proteína nativa	1,76	1,48	1,04	5,32

Ejemplo 31

Se realizó un estudio para evaluar la presencia de proteínas específicas que se asocian con el complejo de luteína de alto peso molecular. Los lotes de polvo nutricional comercialmente representativos (control y MDG incorporado) fueron reconstituidos (152 g/l) y fueron analizados antes y después del centrifugado (31.000 x g/20 °C/2h). Los componentes de estos polvos se enumeran en la tabla del Ejemplo 22. Después se utilizó HPLC de fase inversa para comparar la distribución de las proteínas individuales.

La determinación de las proteínas asociadas con el complejo de luteína fue realizada en un sistema HPLC *Agilent*

modelo 1100 (*Agilent Technologies*, Wilmington, DE, EUA) con un sistema de detección de matriz de diodo (DAD) modelo G1315A (*Agilent Technologies*). El sistema estaba equipado con una columna de fase inversa 250mm × 4.6mm I.D., 5 µm, 120Å, YMC-Pack ODS-AQ (Waters, Milford, MA, EUA). La columna se mantuvo a 40ºC durante el análisis por un compartimiento de columna termostatizada modelo G1316A (*AgilentTechnologies*). Las determinaciones directas de proteínas intactas se realizaron en el mismo sistema equipado con una columna de fase inversa de 250 x 4,6 mm I.D., 5 µm, 300 Å, Jupiter C18 (*Phenomenex*, Torrance, CA, USA), también con la temperatura de la columna mantenida a 40 °C.

El método de HPLC de fase inversa utiliza una elución de gradiente binario, con fases móviles de vacío-desgasificado A (agua, Milli-Q-Plus) y B (650ml 0,02M KH2PO4, pH 2,9, +175 ml de acetonitrilo + 175 ml de isopropanol). El volumen de inyección fue de 2 µl, y el programa de elución fue 0 % B a 0,3 ml/min de 0,0 a 20,0 min, 16 % B a 0,5 ml/min de 20,2 a 40,0 min, 100 % B a 0,5 ml/min de 40,1 a 45,0 min, 0 % B a 0,5 ml/min de 45,1 a 59,0 min y 0 % B a 0,3 ml/min de 59,5 a 60,0 min. El método de proteína intacta también utiliza un gradiente de elución binario, con fases móviles de vacío desgasificado A (agua Milli-Q Plus 800ml + 200ml de acetonitrilo y 0,500 ml de ácido trifluoroacético) y B (250ml de agua Milli-Q Plus + 750ml de acetonitrilo + 0,500 ml de ácido trifluoroacético). El programa de elución, con una velocidad de flujo constante de 0,6 ml/min, fue 0 % B de 0,0 a 5,0 min 0 a 100 % B de 5,0 a 40,0 min, 100 % B de 40,0 a 45,0 min, y 0 % B de 45,0 a 60,0 min. Las longitudes de onda de detección fueron 214 nm y 280 nm, con referencia a 590 nm. El de volumen de inyección fue de 10µl y el tiempo de ejecución fue de 60 min por inyección.

Los resultados demostraron que el producto entero tuvo una significativa presencia reducida de α-caseína nativa en los lotes de MDG. Esto sugiere que puede haber mejor solubilidad de calcio dentro de la composición de MDG. Además, la fracción acuosa de composiciones de MDG tuvo un aumento significativo en la β-caseína, lo que sugiere que dicha proteína puede estar involucrada en el ensamble de luteína de alto peso molecular. La presencia de β-caseína fue confirmada además por la disminución en presencia dentro de la capa de crema.

Tabla 16: Análisis de Proteínas Asociadas con el Conjunto para la Composición Nutricional Comercialmente Representativa

Comparación de muestra	Observación	Interpretación
Producto entero	Se redujo significativamente la presencia de alfa-caseína nativa en A545	Aumento aparente en calcio soluble en A545 (las alfa-caseínas son especialmente sensibles en calcio soluble)
Fracción acuosa (sobrenadante centrifugado)	Se aumentó significativamente la presencia de beta-caseína nativa en A545	Incorporación aparente aumentada de beta-caseína en agua soluble, ensambles de alto peso molecular, por MDG
Capa de crema (proteína extraída)	Niveles ligeramente reducidos de beta-caseína y beta-lactoglobulina nativas en A545	Consistente con la interpretación de comparación de Fracción Acuosa

Ejemplo 32

Se realizó un estudio para investigar los efectos de concentraciones variables de MDG y HOSO, así como la presencia de proteínas diferentes, en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Los sistemas modelo de diversas proteínas: caseinato de sodio y proteína total de leche, concentrado de proteína de suero e hidrolizado de proteína de suero se incorporaron a la composición en 3,7 % en peso de proteína en el sistema. En la tabla a continuación se detallan los detalles de las cantidades de MDG, HOSO y luteína. Luego se centrifugaron las muestras (31.000 x g/20 °C/1 h), y se probaron las fracciones acuosas por SEC. La fase móvil utilizada para SEC fue 70 % de H_2O, 30 % de acetonitrilo y 0.1 % de ácido trifluoracético.

Los datos demostraron que las composiciones de MDG aumentaron el ensamble de luteína y las fracciones de proteínas de alto peso molecular en todos los grupos en comparación con las composiciones de HOSO. La adición de hidrolizado de proteína de suero demostró la mayor cantidad de luteína enlazada. Esto sugiere que puede ser ventajoso tener hidrolizado de proteína de suero dentro de una composición basada en MDG. Este hallazgo es interesante ya que puede ser que la capacidad del hidrolizado de proteína de suero para agregarse sea lo que conduzca a un ensamble de luteína mejorado. Además, las parcelas de SEC para la proteína de leche entera y caseinato de sodio sugieren presencia de caseína en el complejo de luteína.

Tabla 17: Investigación de Sistema modelo III de Formación de Ensamble

Proteína INGREDIENTE	HOSO, g/L	MDG, g/L	Luteína, µg/L	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular,	Fracción Acuosa Proteína >

				mAU-min/mg, 476 nm	137 kDa, g/kg
Caseinato de sodio	6,67	0	6,94	35,6	0,425
	0	6,67	6,94	41,6	0,466
Proteína de Leche total	6,67	0	6,94	40,6	0,908
	0	6,67	6,94	50,7	0,968
Concentrado de Proteína de Suero	6,67	0	6,94	34,4	0,115
	0	6,67	6,94	53,0	0,253
Hidrolizado de Proteína de Suero	6,67	0	6,94	65,9	0,299
	0	6,67	6,94	97,0	0,453

Ejemplo 33

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la fuerza centrífuga relativa (RCF) en el análisis del ensamble de luteína de alto peso molecular en la fase acuosa. Los componentes de estos polvos se enumeran en la tabla del Ejemplo 22. Se centrifugaron las muestras, y se probaron las fracciones acuosas por SEC. La fase móvil utilizada para SEC fue 70 % de H_2O, 30 % de acetonitrilo, 0,1 % de ácido trifluoracético. Las diferentes RCFs utilizadas fueron 1 x g, 484 x g, 1935 x g, 7741 x g y 31.000 x g. Estas variables y otras utilizadas en las composiciones se enumeran en la siguiente tabla. Las composiciones se evaluaron entonces para el ensamble de luteína de alto peso molecular y la presencia de proteína > 137 kDa como se hizo anteriormente, así como el índice de lipófilo enlazado. Se determinó el índice de lipófilo enlazado, un marcador relativo para nutrientes lipófilos en el ensamble de alto peso molecular, como la proporción pico, 280 nm/214 nm para la proteína > 137 kDa.

Los resultados muestran que las composiciones de MDG generaron un ensamble de luteína de alto peso molecular, a través de las FCR, que tiene mayor solubilidad en agua, y/o que es más estable a la tensión externa en comparación con las composiciones de control.

Tabla 18: Análisis de Fuerzas Centrífugas Variables en el Ensamble

Lote de Polvo Nutricional	RCF (20 °C, 2 h)	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
A544	1 xg	1839	5,23	0,299
A545		2056	5,34	0,318
A544	484 xg	1969	5,27	0,306
A545		2274	5,60	0,327
A544	1935 xg	1761	4,92	0,294
A545		2146	5,35	0,322
A544	7741 xg	729	2,74	0,232
A545		1163	3,50	0,277
A544	31.000 x g	244	1,07	0,184
A545		299	0,98	0,228

Ejemplo 34

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del pH, durante el proceso de SEC, en el análisis de la presencia de ensambles de luteína de alto peso molecular. Los componentes de estos polvos se enumeran en la tabla del Ejemplo 22. En este experimento, el SEC de pH neutro fue realizado en muestras de control y MDG. Después las muestras fueron reconstituidas, se analizaron mediante SEC bajo las condiciones mencionadas a continuación. El centrifugado no fue realizado en muestras antes de ejecutarlas en SEC.

Los resultados demuestran que bajo estas condiciones, las composiciones basadas en MDG desempeñaron mejor que los controles en la formación del ensamble de luteína de alto peso molecular, proteínas de alto peso molecular e índice de lipófilo enlazado. Además, este ejemplo demuestra que la diferencia entre las muestras de MDG y el control no es un artefacto de las técnicas analíticas utilizadas para evaluar los ensambles de luteína.

Tabla 18: El Efecto del pH en la Caracterización del Ensamble

	A544 (control)	A545 (MDG)
Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular, mAU-min/mg inyectado	372	419
Proteína de Alto Peso Molecular, g/kg	3,61	3,73
Índice de Lipófilo Enlazado	0,216	0,225

Ejemplo 35

Se realizó un estudio para investigar los efectos de la colina en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Los sistemas modelo de un ingrediente de proteína (concentrado de proteína de suero o NFDM en 3,7 % en peso de proteína), MDG (4,4 g/l) y luteína (6,7 mg/l). Además, diferentes grupos experimentales también tenían lecitina (949 mg/l), colina (45 mg/l) o la combinación de éstos. Luego se centrifugaron las muestras (31.000 x g/20 °C/1 h), y las fracciones acuosas fueron probadas por SEC para el análisis del ensamble de luteína de alto peso molecular, proteínas de alto peso molecular e índice de lipófilo enlazado. Los datos se presentan en la siguiente tabla.

En resumen, la colina tuvo un efecto positivo significativo en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular en los ensambles de concentrado de proteína de suero. Se presume, sin estar ligado a una teoría particular, que la colina siendo un compuesto básico puede interactuar con cadenas laterales de ácido aspártico, que son ácidas. Estas interacciones pueden alterar la configuración tridimensional de la β-lactoglobulina principal de la proteína de suero tal que los dominios hidrófobos sean más accesibles a la enlace de luteína.

Debe señalarse también que la colina puede tener una mejora selectiva de la incorporación de luteína, ya que el índice de lipófilo enlazado en realidad disminuyó, a pesar de que la luteína aumentó, cuando la colina estuvo presente.

Tabla 19: Investigación de Sistema modelo IV de Formación de Ensamble

Tubo	Proteína INGREDIENTE (37 g proteína por kg)	Lecitina, mg/L	Colina, mg/L	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular, mAU-min/mg, 476 nm	Fracción Acuosa Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado (Proporción 280 nm/214 nm)
1	WPC	0	0	31,2	0,105	0,157
2	NFDM	0	0	41,3	0,413	0,118
3	WPC	949	0	40,3	0,143	0,163
4	NFDM	949	0	47,0	0,441	0,123
5	WPC	0	45	58,6	0,295	0,151
6	NFDM	0	45	50,4	0,443	0,131
7	WPC	949	45	61,7	0,338	0,146
8	NFDM	949	45	48,2	0,451	0,126

Ejemplo 36

Se realizó un estudio para examinar las variaciones de los lotes de composición nutricional comercialmente representativa. Las muestras se prepararon como se detalló anteriormente, con la composición con y sin MDG. Se centrifugaron las muestras (7,7741 x g/20 °C/2 h), y las fracciones acuosas fueron probadas por SEC para el análisis del ensamble de luteína de alto peso molecular, proteínas de alto peso molecular e índice de lipófilo enlazado. Los datos se presentan en la siguiente tabla.

En resumen, el ensamble de luteína de alto peso molecular fue 10-30 % mayor en composiciones de MGD en comparación con las composiciones de control. Además, las composiciones de MDG se correlacionaron con un pico de proteínas de alto peso molecular. La masa estimada del pico molecular alto para estos lotes estuvo en el rango de 240 kDa. También hay evidencias que otros nutrientes lipófilos (p. ej., vitamina A, D, E, K, etc.) pueden estar presentes en el ensamble de alto peso molecular.

Tabla 20: Análisis de Composición Nutricional Comercialmente Representativa en la Formación de Ensambles

Lote	017-1	017-2	017-3	017-4	017-5
Adición de Luteína/MDG	Control	PIF, c/ lecitina	PIW	PIF	PIW, c/ colina
Luteína total, mg/kg	2,18	1,99	2,06	1,80	1,88
Ensamble de Luteína, conc.	2236	2464	2815	2844	2845
Ensamble de Luteína, masa	237 kDa	240 kDa	247 kDa	237 kDa	244 kDa
Proteína de Alto Peso Molecular, g/kg	5,93	6,34	6,75	6,92	6,87
Índice de Lipófilo Enlazado	0,301	0,311	0,329	0,327	0,329

Ejemplo 37

Se realizó un estudio para investigar usando un pH neutro como la condición de ejecución de SEC y su posterior efecto en los ensambles de luteína de alto peso molecular durante la separación. Las muestras se prepararon como se detalló anteriormente, con composición con y sin MDG. Las muestras fueron probadas por SEC para el análisis en el ensamble de luteína de alto peso molecular e índice de lipófilo enlazado. El SEC se realizó utilizando HEPES 0,05M, pH 7,0 y una columna de *Superdex Peptide*. Los datos se presentan en la siguiente tabla.

Los resultados indican que el ensamble de luteína de alto peso molecular y las proteínas aumentaron en todos los lotes de MDG en relación con los lotes de control. Este ejemplo es compatible con la integridad de las técnicas analíticas que se utilizan para el análisis del ensamble de luteína.

Tabla 21: El Efecto del pH sobre la Caracterización del Ensamble en la Composición Nutricional Comercialmente Representativa

Lote	017-1	017-2	017-3	017-4	017-5
Adición de Luteína/MDG	Control	PIF, c/ lecitina	PIW	PIF	PIW, c/ colina
Luteína total, mg/kg	2,18	1,99	2,06	1,80	1,88
Ensamble de Luteína, conc.	820	1170	1160	1190	1060
Ensamble de lipófilo, conc.	7820	10.500	11.300	10.800	9510

Ejemplo 38

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de la colina en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular proporcionando colina en puntos variables durante la composición. Mezclas de agua, NFDM, ODM, luteína y cloruro de colina, en donde la colina fue añadida ya sea al MDG y la luteína o a la suspensión de NFDM. Luego se centrifugaron las muestras (31.000 x g/20 °C/1 h), ultrafiltradas a través de un filtro de 100k, y las fracciones acuosas fueron probadas por SEC para el análisis del ensamble de luteína de alto peso molecular, proteínas de alto peso molecular y luteína enlazada a proteína nativa. El sobrenadante fue diluido 1:4 (v/v) antes de ejecutar en SEC, con la fase móvil de SEC (0,05M KH_2PO_4, 0,15M NaCl, pH 7,5). Los diferentes parámetros examinados fueron ensamble de luteína de alto peso molecular, proteína > 137 kDa y proteína de rango media, que corresponde a la luteína enlazada a proteína nativa. Además, se realizó análisis de ultrafiltrado en el ensamble de luteína y métricas de proteínas de alto peso molecular. Los datos se presentan en la siguiente tabla.

El efecto mejorado de la colina sobre la incorporación de luteína en ensambles de alto peso molecular parece ser dependiente del proceso. Específicamente, se encontró que la luteína enlazada fue significativamente mayor cuando la colina fue agregada a la suspensión de NFDM, a diferencia de la adición a MDG y luteína.

Tabla 22: Investigación de Sistema modelo V de Formación de Ensamble

Punto de Adición de Colina	MDG + luteína Añadido	Suspensión de NFDM Añadida
Fracción Acuosa, 214 nm (Métrica de Proteína)	121	190
Fracción Acuosa, 476 nm (bound luteína metric)	0,265	0,330

Fracción Acuosa, 476 nm, Proteína Nativa Rango (Métrica de luteína enlazada a Proteína Nativa)	0,0346	0,0455
100K UF permeado, 214 nm (métrica de Proteína)	44,8	59,7
100K UF permeado, 476 nm (Métrica de luteína)	0,0343	0,0387

Ejemplo 39

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Las diferentes composiciones incluyen diversos ingredientes de proteínas (NFDM, β-lactoglobulina o lactoferrina bovina); cantidades variables de MDG y HOSO, y luteína. Los detalles específicos de las variables mencionadas se enumeran en la siguiente tabla. Luego se centrifugaron las muestras (31.000 x g/20 °C/1 h), y se probaron para luteína enlazada por SEC.

Los resultados demuestran que el ensamble de luteína y métricas de proteína > 137 kDa aumentan con la presencia de MDG dentro de la composición. Curiosamente, la combinación de MDG y HOSO mostró la mayor cantidad de formación de ensamble de luteína y proteína > 137 kDa, en comparación con MDG y HOSO solos. Además, el uso de β-lactoglobulina o lactoferrina bovina, solas, como parte de la composición demostró la capacidad de formar ensambles de luteína y proteína > 137 kDa.

Tabla 23: Investigación de Sistema modelo VI de Formación de Ensamble

Tubo	1	2	3	4	5	6	7	8
Proteína, 37 g proteína/kg	NFDM	NFDM	NFDM	NFDM	NFDM	NFDM	βLG	BLF
MDG, g/kg	6,64	6,62	3,31	1,66	0,826	0	6,62	6,62
HOSO, g/kg	0	0	3,31	4,96	5,79	6,62	0	0
Luteína, mg/kg	5,05	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
MDG/luteína, p/p	1315	655	328	164	81,8	0	655	655
Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	49,4	51,7	**57,4**	**57,9**	50,7	36,4	11,3	18,6
Proteína >137 kDa, g/kg	0,413	0,407	**0,412**	**0,416**	0,393	0,343	0,012	0,018
Índice de Lipófilo Enlazado	0,136	0,137	**0,147**	**0,147**	0,141	0,124	0,270	0,174

Ejemplo 40

Se llevó a cabo un estudio para investigar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Las diferentes composiciones incluyen diferentes ingredientes de proteínas (NFDM, β-lactoglobulina o lactoferrina bovina) a 37 g de proteína por kg, MDG a 6,62 g/kg y luteína a 10,1 mg/kg. La β-lactoglobulina y la lactoferrina bovina fueron probadas con y sin centrifugado. Luego se analizaron las muestras por SEC para el ensamble de luteína de alto peso molecular, proteínas de alto peso molecular (> 137 kDa), con y sin centrifugado. Si las muestras se centrifugaron, se hizo a 31.000 x g/20 °C/1 h. Los detalles de la capacidad de los diferentes grupos experimentales para producir ensambles de luteína de alto peso molecular se muestran en la siguiente tabla.

Los datos revelaron que la β-lactoglobulina y la lactoferrina bovina fueron capaces de formar ensambles de luteína estables, de alto peso molecular. Además, estos ensambles estaban todavía presentes después del centrifugado, demostrando la alta solubilidad/estabilidad de los ensambles de luteína enlazada.

Tabla 24: Efecto de Diferentes Proteínas en la Formación de Ensambles en un Sistema Modelo

Tubo	Proteína (37 g proteína/kg)	Sample prep for SEC	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
2	NFDM	Fracción Acuosa	51,7	0,407	0,137
7	β-LG		11,3	0,012	0,270
8	BLF		18,6	0,018	0,174
7	β-LG	Suspensión Entera	66,4	0,144	0,324
8	BLF		60,5	0,132	0,305

Ejemplo 41

Se llevó a cabo un estudio para examinar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Las muestras fueron sometidas a tratamiento térmico apropiado durante el cual la composición es precalentada a 73,9-85,0 °C (165-185 °F) y luego pasadas a través de homogeneizadores, primero a 6,9 MPa y después a 27,6 MPa (1000 psig y después a 4000 psig) con NFDM en 37 g de proteína/L, con luteína a 10.1 mg/l y con cantidades variables de HOSO y/o MDG. Después de la homogeneización cada variable es sometida a un proceso de alta temperatura-poco tiempo (HTST) de aproximadamente 73,9-85,0 °C (165-185 °F) y una retención de 16 segundos y luego es enfriada a aproximadamente 4,4 °C (40 °F). Todas las muestras fueron después probadas por SEC, ya sea después del centrifugado (31.000 x g/20 °C/1 h) o sin centrifugado. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla.

Los resultados demuestran que la combinación de MDG y HOSO condujo a la mayor cantidad de formación de ensamble de luteína, así como proteína > 137 kDa antes del centrifugado.

Tabla 25: Investigación de Sistema modelo VII de Formación de Ensamble

Tubo	HOSO, g/L	MDG, g/L	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
1	6,62	0	216	0,706	0,258
2	2,21	0	102	0,464	0,195
3	0	6,62	167	0,667	0,226
4	0	2,21	65	0,384	0,165
5	3,31	3,31	195	0,712	0,246
6	4,97	1,65	208	0,747	0,247
Resultados de prueba sin centrifugado					
1	6,62	0	612	2,06	0,258
2	2,21	0	242	1,18	0,198
3	0	6,62	648	2,27	0,246
4	0	2,21	260	1,66	0,165
5	3,31	3,31	**970**	2,96	0,286
6	4,97	1,65	**888**	2,57	0,297

Ejemplo 42

Se llevó a cabo un estudio para examinar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular utilizando un polvo nutricional comercialmente disponible. Las muestras fueron probadas (sin dilución o centrifugación) para luteína enlazada y atributos relacionados por SEC. Los atributos se comparan a continuación y los valores de luteína enlazada (área pico a 476 nm, por mg inyectado) también se comparan en la tabla siguiente.

Los resultados demuestran que la combinación de MDG proporciona la mayor cantidad de las siguientes métricas en relación con los controles. Específicamente, los MDG/colina superaron a todos los otros grupos a través de todas las métricas.

Tabla 26: El Efecto de Diferentes Variables sobre la Formación del Ensamble en una Composición Nutricional

Comercialmente Representativa

Variación	Luteína, mg/kg (como se alimentó)	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
Control	2,47	6995	13,8	0,373
MDG/PIF	2,47	9189	16,3	0,419
MDG/PIW	2,35	10.566	17,8	0,441
MDG/lecitina	2,44	10.298	17,2	0,446
MDG/colina	2,11	10.937	18,1	0,448

Ejemplo 43

Se llevó a cabo un estudio para examinar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Cada variable fue sometida a tratamiento térmico apropiado durante el cual la composición es precalentada a 73,89-85 °C (165-185 °F) y luego pasada a través de homogeneizadores, primero a 6,9 MPa y después a 27,6 MPa (1000 psig y luego a 4000 psig). Después de la homogeneización, cada variable fue sometida a un proceso de alta temperatura-poco tiempo (HTST) de aproximadamente 73,9-85,0 °C (165-185 °F) y un retenida por 16 segundos y después enfriada a aproximadamente 4,4 °C (40 °F). Las muestras fueron homogeneizadas y pasteurizadas con los siguientes parámetros de proteína ("P" = leche descremada en polvo, a 10 % p/p), luteína ("L"), HOSO ("H"), MDG ("M"), lecitina ("Le"), y/o colina ("C"). Estas muestras fueron probadas para luteína enlazada y atributos relacionados por cromatografía por exclusión de tamaño (SEC). Cada variable se probó antes y después del centrifugado (a 31.000 x g / 20C/1h).

Los resultados demuestran que la presencia de MDG condujo a la formación de ensambles de luteína y proteína > 137 kDa.

Tabla 27: Investigación de Sistema modelo VIII de Formación de Ensamble

Variable	Sample	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
PLH	Total	779	2,21	0,293
PLH	Sobrenadante	328 (42 %)	0,97 (44 %)	0,281
PLM	Total	439	1,28	0,273
PLM	Sobrenadante	321 (73 %)	0,90 (75 %)	0,286
PLMLe	Total	845	3,03	0,253
PLMLe	Sobrenadante	239 (28 %)	1,13 (37 %)	0,215
PLMC	Total	432	1,27	0,269
PLMC	Sobrenadante	323 (75 %)	0,98 (77 %)	0,276

Ejemplo 44

Se llevó a cabo un estudio para examinar los efectos de los componentes variables en la formación de ensambles de luteína de alto peso molecular. Las muestras fueron sometidas a tratamiento térmico apropiado durante el cual la composición fue precalentada a 73,9-85,0 °C (165-185 °F) y luego pasadas a través de homogeneizadores, primero a 6,9 MPa y después a 27,6 MPa (1000 psig y luego a 4000 psig) con NFDM en 37 g de proteína/L, con luteína a 10,1 mg/l y con cantidades variables de HOSO y/o MDG. Después de la homogeneización cada variable fue sometida a un proceso de alta temperatura-poco tiempo (HTST) de aproximadamente 73,9-85,0 °C (165-185 °F) y una retención de 16 segundos y luego es enfriada a aproximadamente 4,4 °C (40 °F). Todas las muestras fueron después probadas por SEC, ya sea después del centrifugado (31.000 x g/20 °C/1 h) o sin centrifugado. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla.

Las muestras preparadas con luteína, un lípido (HOSO o MDG) y diferentes niveles de proteína (leche descremada en polvo), fueron probadas para luteína enlazada y atributos relacionados por cromatografía por exclusión de tamaño (SEC). En concreto, los parámetros investigados fueron ensamble de luteína de alto peso molecular, proteína > 137 kDa y el índice de lipófilo enlazado. Los resultados de las muestras preparadas con y sin centrifugado (31.000 x g; 20C; 1h) se comparan a continuación.

Los resultados demuestran que ambos, MDG y HOSO, condujeron a cantidades más altas de formación de conjunto de luteína, proteína > 137 kDa e índice de lipófilo enlazado con cantidades crecientes de proteína. Además, las presencias de MDG resultó en la mayoría de los casos en mayores cantidades de las métricas mencionadas, en relación con HOSO. Curiosamente, los MDG superaron a HOSO más significativamente debido a que la proteína se incrementó a través de todas las métricas.

Tabla 28: Investigación de Sistema modelo VIII de Formación de Ensamble

Tubo	Proteína (NFDM), g/kg	Lípido, 4,4 g/kg	Ensamble de Luteína de Alto Peso Molecular	Proteína > 137 kDa, g/kg	Índice de Lipófilo Enlazado
1	24,1	HOSO	107	2,17	0,103
2	24,1	MDG	122	2,11	0,107
3	48,2	HOSO	218	4,15	0,110
4	48,2	MDG	232	4,15	0,112
5	96,4	HOSO	506	10,1	0,121
6	96,4	MDG	616	11,6	0,125
Probado después de centrifugado a 31.000 x g y a 20 ºC por 1 h					
1	24,1	HOSO	49,8	0,884	0,096
2	24,1	MDG	53,8	1,02	0,098
3	48,2	HOSO	108	2,44	0,102
4	48,2	MDG	118	2,48	0,101
5	96,4	HOSO	287	5,31	0,119
6	96,4	MDG	309	5,47	0,125

Ejemplo 45

Se llevó a cabo un estudio para examinar la presencia de tocoferol dentro del ensamble de luteína de alto peso molecular. Los componentes de los polvos probados se enumeran en la tabla del Ejemplo 22. Todas las muestras fueron formuladas y luego probadas por SEC, después del centrifugado (31.000 x g/20° C/3 h). Los resultados se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 29: Análisis de Tocoferol Dentro del Ensamble

Polvo nutricional	Tocoferoles (α-, γ-, y δ-) en Fracción Acuosa, aproximado
A544 (control)	1,51 mg/kg
A545 (MDG)	1,69 mg/kg

Los resultados demostraron que las fracciones acuosas de polvos nutricionales disponibles comercialmente con tocoferoles con contenido de MDG están a un nivel que es 11 % mayor que las composiciones de control. Las concentraciones de la fracción acuosa (~1,69 y ~1,51 mg/kg, respectivamente) parecen representar una proporción apreciable del tocoferol total dentro de la composición nutricional disponible comercialmente (aproximadamente 20-30 %). La solubilidad del tocoferol proporcionada por los MDG dentro de la composición es contrastante con el límite de solubilidad reportado de la vitamina E en el agua (20,9 mg/kg a 33 °C). Esto sugiere que los ensambles que comprenden MDG mejoran la solubilidad acuosa del tocoferol.

Ejemplo 46

Tabla 30: Análisis de Caseína Asociada con el Ensamble

Sistema de Proteínas	Composición Comercial Actual	Composición
64 % leche desnatada en polvo (NFDM), 36 % WPC	NFDM de ganados Holstein-Friesian	NFDM de ganados Guemsey
Concentración de Proteína Total	2,07 g por 100 kcal	2,07 g por 100 kcal
Concentración β-caseína Total	0,36 g por 100 kcal	0,36 g por 100 kcal

Principal variante genética de β-caseína	A1	A2

La Tabla 31 a continuación muestra información parcial de la composición (contenido de proteína) para una composición nutricional comercial líquida diseñada para las personas con diabetes, en comparación con una composición nutricional ejemplar líquida según las realizaciones divulgadas en este documento. Ambas ilustran el producto nutricional líquido con fuentes variables de caseinatos, y tienen una combinación de caseinato, SPC. La beta-caseína utilizada en la realización a la derecha es derivada de *Bos indicus* y tiene A2 como la variante genética principal.

Tabla 31: Información Parcial de la Composición de la Composición Nutricional Comercialmente Disponible

Sistema de Proteína	**Composición Comercial Actual**	**Composición**
80 % de Caseinatos, 20 % SPC	Caseinatos de leche de *Bos taurus*, ganados Holstein-Friesian	Caseinatos de leche de *Bos indicus*
Concentración de Proteína Total	76 g por litro	76 g por litro
Concentración β-caseína Total	22 g por litro	22 g por litro
Principal variante genética de β-caseína	A1	A2

Una composición nutricional destinada a lactantes y adecuada para utilizar la proteína aquí divulgada se describe en la Tabla 32 a continuación. Los 14 gramos de proteína por litro de composición nutricional comprenden aproximadamente 18 % en peso de beta-caseína bovina.

Tabla 32: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 46 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTE nombre	**Cantidad por lote de 1000 kg**	**Kg/g/mg**
INGREDIENTE agua	Q.S.	Kg
Leche desnatada	**83,00**	Kg
Lactosa	51,82	Kg
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	13,06	Kg
Aceite de soja	10,50	Kg
Aceite de coco	9,256	Kg
Galacto-oligosacáridos	8,630	Kg
Concentrado de proteína de suero	6,075	Kg
5 % Hidróxido de potasio	2,494	Kg
KOH	124,7	g
Citrato de potasio	536,6	g
Carbonato de calcio	449,9	g
Ácido ascórbico	446,9	g
Aceite ARASCO Mortierella Alpina	359,3	g
Lecitina de soja	339,7	g
Myverol 18-06	339,7	g
Nucleótidos-Colina Premezcla	293,2	g
Bitartrato de colina	51,75	g
Monofosfato de Citidina 5'	30,49	g
Monofosfato disódico de guanosina 5'	15,64	g
Monofosfato disódico de uridina 5'	13,15	g
Monofosfato de adenosina 5'	11,60	g
Cloruro de potasio	199,9	g

INGREDIENTE nombre	Cantidad por lote de 1000 kg	Kg/g/mg
Cloruro de magnesio	154,0	g
Premezcla de Vit/Min/Taur	149,9	g
Taurina	45,83	g
m-Inositol	33,28	g
Sulfato de cinc	15,35	g
Niacinamida	9,781	g
Pantotenato de calcio	5,865	g
Sulfato ferroso	5,131	g
Sulfato cúprico	1,800	g
Clorhidrato de Cloruro de Tiamina	1,518	g
Rivoflavina	669,3	g
HCl de Piridoxina	613,1	mg
Ácido Fólico	206,1	mg
Sulfato de Manganeso	174,6	mg
Biotina	59,21	mg
Selenato Sódico	35,51	mg
Cianocobalamina	4,722	mg
Aceite DHASCO Crypthecodinium Cohnii	131,0	g
Cloruro de colina	123,7	g
Seakem GP-359	120,0	g
TriFosfato de Calcio Ultra-Micronizado	103,2	g
Fosfato Potásico Monobásico	90,6	g
Premezcla de Vitamina A, D3, E, K1	64,7	g
Acetato de RRR Aloha-Tocoferol	9,063	g
Palmitato de Vitamina A	1,725	g
Vitamina K1 (Filoquinona)	100,3	mg
Vitamina D3	14,06	mg
Sulfato Ferroso	60,9	g
Carragenina Seakem RLC	60,0	g
Premezcla de Carotenoide	57,1	g
Luteína	119,9	mg
Licopeno	119,9	mg
Beta-Caroteno	25,98	mg
Cloruro de Sodio	40,1	g
Ácido Cítrico (Adyuvante de Proceso)	29,8	g
L-Carnitina	3,62	g
Riboflavina	2,18	g

Una composición nutricional adecuada para utilizar la proteína aquí divulgada se describe en la Tabla 33 a continuación. Los 34 gramos de proteína por litro de composición nutricional comprenden aproximadamente 25 % en peso de beta-caseína bovina.

Tabla 33: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 46 y otras Composiciones Ejemplificadas.

INGREDIENTE	Kg por 1000 Kg
Agua	os,
Sacarosa	75,0
Aislado de proteína de leche (Alapro 4900-Fonterra)	34,9
Aceite de soja	8,0
Aislado de proteína de soja	3,7
Citrato de potasio	3,3
Éster de fitosterol	3,2
Avicel CL611	3,0
Fosfato de Magnesio Dibásico	1,92
N&A Sabor Vainilla	1,80
m-TCP	1,75
N&A Sabor Crema de Leche 32122	1,30
Lecitina de soja	1,0
Cloruro de magnesio	1,15
Cloruro de sodio	0,75
Cloruro de colina	0,53
Ácido ascórbico	0,377
Cloruro de potasio	0,309
Hidróxido de Potasio 45 % (Adyuvante de Proceso)	0,262
Premezcla de WSV	0,185
Almidón de maíz (Adyuvante de Proceso)	0,0631143
Dextrosa (Adyuvante de Proceso)	0,062977
Niacinamida	0,0274725
Pantotenato d-cálcico	0,0177239
Clorhidrato de cloruro de tiamina	0,0045325
Clorhidrato de piridoxina	0,0043625
Riboflavina	0,0035335
Ácido Fólico	0,0006739
Biotina	0,0005467
Cianocobalamina	0,00006318
Carragenina (Viscarin SA-359)	0,180
Premezcla de UTM/TM	0,150
Sulfato de Cinc, Monohidrato	0,0837855
Maltodextrina (Adyuvante de Proceso)	0,0346267
Sulfato de Magnesio, Monohidrato	0,0207663
Ácido cítrico, Anhidro	0,009258
Cloruro de Cromo, Hexahidrato	0,0007288
Molibdato sódico, Dihidrato	0,0005882
Selenato sódico, Anhidro	0,0002465
Premezcla de vitamina ADEK	0,135
Aceite de coco (Adyuvante de Proceso)	0,0799578
Vitamina E (Acetato de dl-Alfa Tocoferol)	0,0495827
Palmitato de Vitamina A	0,0051266
Filoquinona	0,000297

INGREDIENTE	Kg por 1000 Kg
Vitamina D3	0,00003594
Sucralosa líquida (25 %)	0,10
Seakem CM514	0,090
Acesulfame potásico	0,050
Yoduro de potasio	0,00023

En ciertas realizaciones ejemplares aquí divulgadas, las composiciones nutricionales se administran (o consumen) oralmente según sea necesario para proporcionar el nivel de nutrición deseado. En algunas de estas realizaciones, las composiciones nutricionales se administran (o consumen) en la forma de dos porciones diariamente o en una o dos o más dosis divididas diariamente. En ciertas realizaciones, cuando la composición nutricional es un líquido, la porción puede ser de 150 mililitros a 500 mililitros. En otras ciertas realizaciones, cuando la composición nutricional es un líquido, la porción es de 237 mililitros (~8 fl. oz.). En otras realizaciones, cuando la composición nutricional es un líquido, la porción es de 177 mililitros a 414 mililitros (~6 fl. oz. a ~14 fl. oz.). En aún otras realizaciones, cuando la composición nutricional es un líquido, la porción es de 207 mililitros a 266 mililitros (~7 fl. oz. a ~9 fl. oz.). Varios contenidos calóricos se pueden asociar con cada porción de las composiciones nutricionales según la primera, segunda y tercera realizaciones aquí divulgadas, típicamente de 25 a 500 Kcal, incluyendo de 50 a 400 Kcal; 100 a 350 Kcal o 150 a 350 Kcal por porción. Alternativamente, una porción puede ser considerada como cualquier cantidad que se pretenda consumir por ocasión o dentro de una hora o menos.

En la medida en que los términos "incluye" o "incluyendo" se utilizan en la descripción o las reivindicaciones, pretenden ser incluidos de manera similar al término "que comprende" como dicho término se interpreta cuando se utiliza como una palabra de transición en una reivindicación. Además, en la medida en que se utilice el término "o" (por ejemplo, A o B) pretende significar "A o B o ambos." Cuando los solicitantes pretenden indicar "sólo A o B pero no ambos" entonces se utilizará el término "sólo A o B pero no ambos". Por lo tanto, el uso del término "o" en este documento es de uso inclusivo y no exclusivo. *Ver* Bryan A. Garner, *A Dictionary of Modern Legal Usage* 624 (2d. Ed. 1995). También, en la medida en que se utilicen los términos "a" o "hacia" en la descripción o las reivindicaciones, pretenden además significar "en" o "sobre". Además, en la medida en que el término "conectar" se utilice en la descripción o reivindicaciones, pretende significar no sólo "directamente conectado a", sino también "indirectamente conectado a" tal como conectado a través de otro componente o componentes.

Mientras que la presente solicitud se ha ilustrado por la descripción de realizaciones de la misma, y mientras que las realizaciones han sido descritas a detalle considerable, no es la intención de los solicitantes restringir o de ninguna manera limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas a dicho detalle.

Ejemplos 47-53

Los Ejemplos 47-49 muestran las fórmulas para lactantes en polvo a base de soja de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla 34. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 34: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 47-49 y otras Composiciones Ejemplificadas.

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Jarabe de maíz	504,1	504,1	504,1
Aislado de proteína de soja (5 % DH)	144,8	144,8	144,8
Aceite de girasol	112,5	112,5	112,5
Sacarosa	98,3	98,3	98,3
Aceite de soja	83,9	83,9	83,9
Aceite de coco	75,6	75,6	75,6
Fructooligosacáridos	17	17	17
Citrato de potasio	16,5	16,5	16,5
Fosfato de calcio	16,4	16,4	16,4
Cloruro de sodio	3,8	3,8	3,8
Aceite de ácido araquidónico	3	3	3

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Cloruro de magnesio	2,8	2,8	2,8
L-Metionina	1,7	1,7	1,7
Ácido ascórbico	1,1	1,1	1,1
Aceite de ácido docosahexaenoico	1,1	1,1	1,1
Aceite de MDG	621,0 g	590,3 g	558,9 g
Luteína	945,0 mg	346 mg	1,1 g
Cloruro de colina	507,7 g	507,7 g	507,7 g
Taurina	457,5 g	457,5 g	457,5 g
Inositol	353,0 g	353,0 g	353,0 g
Palmitato de ascorbilo	347,5 g	347,5 g	347,5 g
Sulfato ferroso	319,2 g	319,2 g	319,2 g
Tocoferoles mixtos	157,2 g	157,2 g	157,2 g
L-Carnitina	112,7 g	112,7 g	112,7 g
Niacinamida	97,9 g	97,9 g	97,9 g
Acetato de d-alfa-tocoferol	78,8 g	78,8 g	78,8 g
D-Pantotenato cálcico	58,7 g	58,7 g	58,7 g
Zinc	56,0 g	56,0 g	56,0 g
Hierro	16,9 g	16,9 g	16,9 g
Tiamina	15,2 g	15,2 g	15,2 g
Palmitato de Vitamina A	14,8 g	14,8 g	14,8 g
Cobre	7,2 g	7,2 g	7,2 g
Riboflavina	6,7 g	6,7 g	6,7 g
Clorhidrato de piridoxina	6,1 g	6,1 g	6,1 g
Ácido fólico	2,1 g	2,1 g	2,1 g
Yoduro de potasio	1,1 g	1,1 g	1,1 g
Filoquinona	857,1 mg	857,1 mg	857,1 mg
Vitamina D3	47 mg	103,7 mg	324 mg
Licopeno	980,0 mg	980,0 mg	980,0 mg
Biotina	592,5 mg	592,5 mg	592,5 mg
Beta-Caroteno	215,6 mg	215,6 mg	215,6 mg
Selenio	147,0 mg	147,0 mg	147,0 mg
Cianocobalamina	71,3 mg	71,3 mg	71,3 mg

Los Ejemplos 50-52 muestran las fórmulas para lactantes en polvo a base de leche de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla 35. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 35: Ingredientes de la Composición Nutricional para los Ejemplos 50-52 y otras Composiciones Ejemplificadas.

Ingrediente	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Leche descremada	2057,3	2057,3	2057,3
Lactosa	414,1	414,1	414,1
Aceite de girasol	111,1	111,1	111,1
Aceite de soja	83,3	83,3	83,3
Aceite de coco	74,6	74,6	74,6
Galactooligosacáridos	72,3	72,3	72,3
Concentrado de proteína de suero	49,4	49,4	49,4

Ingrediente	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Hidrolizado de proteína de suero (< 25 % DH)	5,6	5,6	5,6
Citrato de potasio	3,4	3,4	3,4
Aceite de ácido araquidónico	2,9	2,9	2,9
Carbonato de calcio	2,6	2,6	2,6
Hidróxido de Potasio	2,3	2,3	2,3
Lecitina de soja	1,7	1,7	1,7
Aceite de ácido docosahexaenoico	1,6	1,6	1,6
Ácido ascórbico	1,5	1,5	1,5
Bitartrato de Colina	1,2	1,2	1,2
Cloruro de magnesio	1,2	1,2	1,2
Aceite de MDG	1,1	1,044	0,99
Luteína	2,65 g	1,5 g	364 mg
Cloruro de sodio	1	1	1
Taurina	428 g	428 g	428 g
L-Triptófano	277 g	277 g	277 g
Monofosfato de Citidina 5'	257 g	257 g	257 g
Mio-Inositol	257 g	257 g	257 g
Palmitato de Ascorbilo	200 g	200 g	200 g
Monofosfato disódico de guanosina 5'	187 g	187 g	187 g
Monofosfato disódico de uridina 5'	163 g	163 g	163 g
Monohidrato de sulfato ferroso	130,6 g	130,6 g	130,6 g
Acetato de RRR-alfa-tocoferol	119,7 g	119,7 g	119,7 g
Tocoferol-2	106,7 g	106,7 g	106,7 g
Monohidrato de sulfato de zinc	104 g	104 g	104 g
Monofosfato de adenosina 5'	98 g	98 g	98 g
Sulfato Ferroso	88 g	88 g	88 g
Tocoferoles mixtos	77 g	77 g	77 g
Niacinamida	59 g	59 g	59 g
L-Carnitina	43 g	43 g	43 g
D-Pantotenato cálcico	42 g	42 g	42 g
Palmitato de retinilo	13 g	13 g	13 g
Sulfato de cobre	11 g	11 g	11 g
Clorhidrato de tiamina	9 g	9 g	9 g
Clorhirdrato de piridoxina	5 g	5 g	5 g
Riboflavina	5 g	5 g	5 g
Monohidrato de sulfato de manganeso	3g	3 g	3 g
Ácido fólico	796 mg	796 mg	796 mg
Beta-Caroteno	770 mg	770 mg	770 mg
Filoquinona	618 mg	618 mg	618 mg
Yoduro de potasio	550 mg	550 mg	550 mg
D-Biotina	238 mg	238 mg	238 mg
Selenato sódico	117 mg	117 mg	117 mg
Vitamina D3	50 mg	93 mg	295 mg
Cianocobalamina	8 mg	8 mg	8 mg

El Ejemplo 53 ilustra una fórmula para lactante líquida a base de leche lista para consumir de la presente divulgación, cuyos ingredientes se enumeran en la Tabla 36. Todas las cantidades de ingredientes se enumeran como kg por lote de 1000 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 36: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 53 y otras Composiciones Ejemplificadas.

Ingrediente	Ejemplo 7
Agua	Q.S.
Lactosa	48,2
Leche descremada	22,1
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	13,3
Aceite de soja	10,2
Aceite de coco	9,7
Galactooligoscáridos	9,4
Concentrado de proteína de suero	6,3
Hidróxido de potasio	166 g
Carbonato de calcio	747 g
Citrato de potasio	650 g
Ácido ascórbico	610 g
Ácido araquidónico oil	410 g
Monoglicéridos destilados	347 g
Lecitina	350 g
Monofosfato de citidina 5’	32,8 g
Monofosfato disódico de guanosina 5’	16,8 g
Monofosfato disódico de uridina 5’	14,1 g
Monofosfato de adenosina 5’	12,5 g
Aceite de ácido docosahexaenoico	225 g
Aceite de MDG	210 g
Fosfato potásico	185 g
Taurina	57 g
Mio-inositol	48 g
L-triptófano	19 g
Niacinamida	6 g
D-Pantotenato cálcico	5 g
Clorhidrato de tiamina	1,4 g
Rivoflavina	1,3 g
Clorhidrato de piridoxina	750 mg
Ácido fólico	145 mg
D-biotina	36 mg
Cianocobalamina	5,4 mg
Carragenina	175 g
Citrato de sodio	174 g
Cloruro de sodio	145 g
Cloruro de magnesio	126 g
Sulfato ferroso	66,5 g
Cloruro de colina	45 g
Acetato de vitamina E	21 g

Ingrediente	Ejemplo 7
Palmitato de vitamina A	2 g
Filoquinona	131,6 mg
Vitamina D3	16 mg
Sulfato de magnesio	32 g
Sulfato de zinc	17,9 g
L-carnitina	5,5 g
Sulfato cúprico	2 g
Luteína	160 mg
Beta-caroteno	80 mg
Sulfato de manganeso	110 mg

Ejemplo 54

En este Ejemplo, el efecto de utilizar un componente de aceite de MDG activado o una premezcla protegida por MDG en la absorbancia de los triglicéridos y ácidos grasos en una composición nutricional es evaluado y comparado con la absorbancia de los triglicéridos y los ácidos grasos en una composición nutricional sin aceite de MDG. Los ácidos grasos que fueron medidos para esta prueba incluyeron ácido palmítico, ácido linoléico y ácido alfa-linoléico.

Se probaron las siguientes composiciones nutricionales:

Control de Aceite de Triglicéridos (AET-C): el aceite de cártamo de alto contenido oleico se añadió a la suspensión de proteína en grasa antes de la adición al resto de la composición;

Premezcla protegida por MDG (AET-1): El aceite de MDG se premezcló con lecitina durante 5 minutos; esta premezcla se añadió a la suspensión de proteína en grasa para formar una premezcla protegida por MDG antes de la adición al resto de la composición;

Componente de aceite de MDG activado (AET-2): El aceite de MDG se añadió a la suspensión de proteína en agua para formar un componente de aceite de MDG antes de la adición al resto de la composición;

Aceite de MDG, no activado (AET-3): El aceite de MDG se añadió a la suspensión de proteína en agua antes de la adición al resto de la composición; y

Componente de aceite de MDG con colina activado (AET-4): El aceite de MDG se premezcló con colina durante 5 minutos; esta premezcla se añadió a la suspensión de proteína en agua para formar un componente de aceite de MDG antes de la adición al resto de la composición.

Tabla 37: Ingredientes de la Composición Nutricional para el Ejemplo 54 y otras Composiciones Ejemplificadas.

ID de muestra	AET-C		AET-1		AET-2		AET-3		AET-4	
	Cantidad /1000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad	Cantidad/1 000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad
INGREDIENTE Nombre:										
Agua	Q.S.	kg	Q.S.	Kg	Q.S.	kg	Q.S.	kg	Q.S.	kg
Lactosa	49,27	kg	49,27	Kg	49,27	kg	49,27	kg	49,27	kg
Leche desnatada en polvo	22,06	kg	22,06	Kg	22,06	kg	22,06	kg	22,06	kg
Aceite de cártamo de alto contenido oleico	13,44	kg	12,78	Kg	12,78	kg	12,78	kg	12,78	kg
Aceite de soja	10,06	kg	9,57	Kg	9,57	kg	9,57	kg	9,57	kg
Aceite de coco	9,60	kg	9,13	Kg	9,13	kg	9,13	kg	9,13	kg
Galactooligo sacáridos	9,40	kg	9,40	Kg	9,40	kg	9,40	kg	9,40	kg
Concentrado de proteína de suero	6,31	kg	6,31	Kg	6,31	kg	6,31	kg	6,31	kg

ID de muestra	AET-C		AET-1		AET-2		AET-3		AET-4	
	Cantidad /1000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad	Cantidad/1 000 kg	Unidad	Cantidad/ 1000 kg	Unidad
Aceite de MDG	0	kg	1,62	Kg	1,62	kg	1,62	kg	1,62	kg
Ácido ascórbico	611,99	g	611,99	G	611,99	g	611,99	g	611,99	g
Carbonato de calcio	559,70	g	559,70	G	559,70	g	559,70	g	559,70	g
Citrato de potasio	545,40	g	545,40	G	545,40	g	545,40	g	545,40	g
Aceite ARASCO Mortierella Alpina	395,30	g	395,30	G	395,30	g	395,30	g	395,30	g
Hidróxido de potasio, 45 %	368,00	g	368,00	G	368,00	g	368,00	g	368,00	g
Lecitina	346,99	g	346,99	G	346,99	g	346,99	g	346,99	g
Myverol	346,99	g	346,99	G	346,99	g	346,99	g	346,99	g
Premezcla de Nucleótidos-Colina	314,15	g	314,15	G	314,15	g	314,15	g	314,15	g
Aceite de DHASCO Crypth. Cohnii	208,80	g	208,80	G	208,80	g	208,80	g	208,80	g
Premezcla de Vitamina /Mineral /Taurina	176,00	g	176,00	G	176,00	g	176,00	g	176,00	g
Carragenina	175,26	g	175,26	G	175,26	g	175,26	g	175,26	g
Citrato de sodio	163,00	g	163,00	G	163,00	g	163,00	g	163,00	g
Cloruro de sodio	145,30	g	145,30	G	145,30	g	145,30	g	145,30	g
Cloruro de magnesio	126,50	g	126,50	G	126,50	g	126,50	g	126,50	g
Fosfato potásico dibásico	117,60	g	117,60	G	117,60	g	117,60	g	117,60	g
Sulfato ferroso	66,50	g	66,50	G	66,50	g	66,50	g	66,50	g
Cloruro de colina	44,97	g	44,97	G	44,97	g	44,97	g	44,97	g
Vitamina A, D3, E, K1	35,80	g	35,80	G	35,80	g	35,80	g	35,80	g
Sulfato de magnesio	27,40	g	27,40	G	27,40	g	27,40	g	27,40	g
Sulfato de zinc	17,90	g	17,90	G	17,90	g	17,90	g	17,90	g
Luteína	12,35	g	12,35	G	12,35	g	12,35	g	12,35	g
L-carnitina	5,50	g	5,50	G	5,50	g	5,50	g	5,50	g
Sulfato cúprico	1,90	g	1,90	G	1,90	g	1,90	g	1,90	g
Sulfato de manganeso	110,00	mg	110,00	Mg	110,00	mg	110,00	mg	110,00	mg
Ácido cítrico	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Yoduro de potasio	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Selenato sódico	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	
Cloruro de potasio	Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario		Según sea necesario	

Ratas Sprague Dawley macho con peso entre 280 y 330 gramos fueron alimentadas con *Purina Rat Chow* normal

comercialmente disponible durante una semana. Después las ratas se mantuvieron en ayuno durante la noche antes de la cirugía y, bajo anestesia, se realizó una laparotomía y el conducto linfático intestinal fue canulado según el procedimiento de Tso et al., "*The Absorption of Lipid and Lipoprotein Synthesis," Lipid Research Methodology*, Capítulo 5: 191-216 (1984) Alan R. Liss, Inc., NY, NY, incorporado en este documento por referencia al grado consistente con el mismo. La arteria mesentérica superior fue aislada, pero no ocluida. Se colocó un tubo de infusión de silicio (1.6 mm OD) en el estómago para infusión futura de una muestra. Se cerró la incisión fúndica mediante una sutura de cadena. A las ratas se les permitió recuperarse durante 24 horas antes de comenzar la infusión.

Las ratas fueron asignadas al azar para recibir una de las cinco composiciones nutricionales siendo probadas. (El número de ratas en cada grupo, por ejemplo "(n=7)", se muestra en la llave para la Figura 18.) Los animales fueron infundados intragástricamente 24 horas después de la cirugía con 3 ml de sus respectivas compasiones nutricionales de prueba.

La linfa se recolectó en tubos previamente enfriados durante 1 hora para medir los niveles de ayuno de triglicéridos, ácido palmítico, ácido linoléico, y ácido alfa linoléico antes de iniciar las infusiones de la composición nutricional. La linfa después se recolectó en tubos previamente enfriados cada hora durante 6 horas después de iniciar la infusión. Al final del experimento, las ratas fueron sacrificadas por exsanguinación.

Los lípidos de la linfa se extrajeron y analizaron para triglicéridos, ácido palmítico, ácido linoléico y ácido alfa-linoléico utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (*Craft Technologies*, Wilson, NC).

La Figura 18 muestra la producción linfática de triglicéridos durante un período de 6 horas después de la infusión de las composiciones nutricionales líquidas. La Figura 19 muestra la absorción linfática de ácido palmítico durante un período de 6 horas después de la infusión de las composiciones nutricionales líquidas. La Figura 20 muestra la absorción linfática de ácido linoléico durante un período de 6 horas después de la infusión de las composiciones nutricionales líquidas. La Figura 21 muestra la absorción linfática de ácido alfa-linoléico durante un período de 6 horas después de la infusión de las composiciones nutricionales líquidas.

Como se muestra en la Figura 18, la producción linfática media de triglicéridos en ayuno para todos los grupos varió entre aproximadamente 2,0 y 3,5 mg/h. En todos los grupos, la producción linfática de triglicéridos aumentó después de que la infusión de cada composición nutricional empezó y alcanzó una producción máxima de aproximadamente 8 a aproximadamente 17,5 mg/h dos horas después de iniciada la infusión. El grupo de control (AET-C) y el grupo que recibió aceite de MDG que no estaba activado (AET-3) demostró aumentos modestos en la producción linfática de triglicéridos, con una producción de triglicéridos de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mg/h dos horas después de iniciar la infusión. Sin embargo, los grupos que recibieron un componente de MDG activado (AET-2 y AET-4) o una premezcla protegida por MDG (AET-1) mostraron mayor producción linfática de triglicéridos, con una producción de triglicéridos de aproximadamente 13 a aproximadamente 17,5 mg/h dos horas después de iniciar la infusión de las composiciones nutricionales.

Como se muestra en la FIG. 18, la producción linfática media de triglicéridos en ayuno para todos los grupos varió entre aproximadamente 2,0 y 3,5 mg/h. En todos los grupos, la producción linfática de triglicéridos aumentó después de que la infusión de cada composición nutricional empezó y alcanzó una producción máxima de aproximadamente 8 a aproximadamente 17,5 mg/h dos horas después de iniciada la infusión. El grupo de control (AET-C) y el grupo que recibió aceite de MDG que no estaba activado (AET-3) demostró aumentos modestos en la producción linfática de triglicéridos, con una producción de triglicéridos de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mg/h dos horas después de iniciar la infusión. Sin embargo, los grupos que recibieron un componente de MDG activado (AET-2 y AET-4) o una premezcla protegida por MDG (AET-1) mostraron mayor producción linfática de triglicéridos, con una producción de triglicéridos de aproximadamente 13 a aproximadamente 17,5 mg/h dos horas después de iniciar la infusión de las composiciones nutricionales.

La Figura 20 muestra la absorción linfática de ácido linoléico durante 6 horas después de la infusión de las cinco composiciones nutricionales. La absorción linfática del ácido linoléico aumentó en todos los grupos durante las primeras dos horas y cayó a un estado estacionario desde aproximadamente 4 a 6 horas después de que inició la infusión de las composiciones nutricionales. Sin embargo, hubo un marcado aumento en la absorción linfática de ácido linoléico dos horas después de iniciar la infusión para las composiciones nutricionales que contiene alguna forma de aceite de MDG (AET-1 a ET-4), cuando se compara con la composición nutricional que contiene el control de triglicéridos sin aceite de MDG (AET-C).

La Figura 21 muestra la absorción linfática de ácido alfa-linoléico durante 6 horas después de la infusión de las cinco composiciones nutricionales. La absorción linfática del ácido alfa-linoléico aumentó en todos los grupos durante las primeras dos horas y cayó a un estado estacionario desde aproximadamente 4 a 6 horas después de que inició la infusión de las composiciones nutricionales. Sin embargo, hubo un marcado aumento en la absorción linfática de ácido alfa-linoléico dos horas después de iniciar la infusión para las composiciones nutricionales que contiene alguna forma de aceite de MDG (AET-1 a ET-4), cuando se compara con la composición nutricional que contiene el control de triglicéridos sin aceite de MDG (AET-C).

Ejemplo 55

En este Ejemplo, las composiciones nutricionales evaluadas en el Ejemplo 1 son aún más probadas para luteína que no es solubilizada por la grasa en las composiciones nutricionales. Las cinco composiciones, AET-C, AET-1, AET-2, AET-3 y AET-4 fueron cada una sometidas a centrifugado a alta velocidad (31.000 x g; 20 °C; 4h). La fracción acuosa de cada composición nutricional centrifugada se diluyó 2:8 con agua, y las fracciones acuosas diluidas se filtraron a través de membranas de PTFE de 0,45 µm. La absorbancia visible de las fracciones acuosas diluidas fue medida a 476 nm (un máximo de absorbancia de luteína). Las lecturas de absorbancia (enlazadades de miliabsorbancia por gramo de fracción acuosa (mAU/g)) se reportan en la Tabla 3 siguiente, junto con una clasificación de la respuesta de luteína *in vivo* para las mismas composiciones probadas en el Ejemplo 1.

Tabla 38: Relación entre la Luteína en la Fracción Acuosa con Respuesta *in vivo*

ID de muestra	Absorbancia, mAU/g, 476 nm	Clasificación de respuesta de luteína *in vivo*
AET-C	57,6	1 (respuesta más baja)
AET-1	62,7	4
AET-2	61,3	3
AET-3	59,4	2
AET-4	64,9	5 (respuesta más alta)

Como puede verse en la tabla, los valores de absorbancia se correlacionan con los resultados *in vivo* en que cada composición nutricional que comprende una premezcla activada de MDG (AET-2 y AET-4) o una premezcla protegida por MDG (AET-1) tienen valores más altos de absorbancia de luteína que la composición nutricional de control (AET-C) o la composición nutricional que no comprende una premezcla activada (AET-3). Más luteína está presente en la fracción acuosa de las composiciones nutricionales que comprenden una premezcla activada de MDG o una premezcla protegida por MDG. Por lo tanto, la biodisponibilidad relativa de luteína, como se demostró por la prueba *in vivo*, se predijo de manera precisa por pruebas *in vitro* utilizando este método.

Ejemplo 56

En este Ejemplo, el efecto sobre la biodisponibilidad de DHA en las composiciones nutricionales que contienen una premezcla activada de MDG o una premezcla protegida por MDG se evalúa y compara con la biodisponibilidad de DHA que está en las composiciones nutricionales sin la premezcla activada de MDG o la premezcla protegida por MDG.

Se siguió un protocolo similar para infusión animal y recolección de linfa como se describe en el Ejemplo 1, incluyendo la infusión de las mismas composiciones nutricionales (por ejemplo, composiciones AET-C, AET-1, AET-2, AET-3 y AET-4). Los lípidos de linfa se extrajeron y analizaron para concentración de DHA utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento. La Figura 22 muestra el cambio en la producción linfática de DHA con el tiempo. Hubo un aumento importante en los niveles linfáticos de DHA desde los niveles iniciales (ayuno) a los niveles de DHA en las 6 horas siguientes a la infusión de las composiciones nutricionales que contienen una premezcla activada (AET-2) o una premezcla protegida por MDG (AET-1). En comparación, la composición nutricional de control (AET-C) y la composición nutricional que no comprende una premezcla activada (AET-3) mostró sólo un aumento modesto en los niveles linfáticos de DHA con el tiempo.

Ejemplo 57

Se realizó un estudio para comparar un polvo nutricional comercialmente representativo con y sin MDG. Los lotes de polvo nutricional (control y MDG) se reconstituyeron (152 g/l), centrifugaron (31.000 x g/20 °C/4h), y la concentración de MDG en la fracción acuosa de las muestras se calculó por determinación de HPLC de monolinoleína y monooleína, y se representó como mg de MDG por kg de fracción acuosa.

Tabla 39: Presencia de MDG en la Fracción Acuosa Después del Centrifugado de la Composición Nutricional

Lote	08/15/13	09/19/13	11/05/13	02/15/14
AET-C (sin MDG)	<70	<40	<20	NT (no probado)
AET-1	144	120	NT	NT
AET-2	NT	150	NT	NT

AET-3	**NT**	**90**	**118**	**NT**
AET-4	**178**	**140**	**115**	**NT**
AET4-5	**NT**	**NT**	**127**	**NT**
A455 (SIN MDG)	**NT**	**NT**	**NT**	**< 10**
A456	**NT**	**NT**	**NT**	**30**
A457	**NT**	**NT**	**NT**	**40**
A458	**NT**	**NT**	**NT**	**40**

Se detectó una presencia medible de MDG en las fracciones acuosas de todas las muestras de MDG, y una ausencia de MDG en la fracción acuosa de todos los lotes de control se verificó por análisis de LC/UV. La relevancia de los datos es que (a) MDG está presente en la Fracción Acuosa (a pesar de su muy baja solubilidad en agua) y que (b) la concentración de MDG generalmente está correlacionada con la disponibilidad de luteína *in vivo*.

Ejemplo 58

Se realizó un estudio para investigar la distribución de luteína y MDG dentro de las composiciones nutricionales. Las muestras se prepararon utilizando homogeneización a 150/20 bar, y después se centrifugaron a 100.000 x g durante 1 hora. Las diferentes capas (por ejemplo, crema, acuosa, y granulado) después se analizaron para la presencia de luteína y MDG.

Los resultados demuestran que las composiciones nutricionales que comprenden MDG proporcionaron MDG y luteína dentro de la fase acuosa, en donde estas moléculas tienen solubilidad en agua muy limitada. Específicamente, se encontró que la luteína y los MDG estaban presentes en la fase acuosa, después del centrifugado, a aproximadamente 4 % en peso y aproximadamente 8 % en peso de la composición nutricional, respectivamente. Esto sugiere que la luteína encontrada en la fase acuosa está asociada con complejos solubles en agua. Cabe señalar que el granulado contenía aproximadamente 1 % de la luteína, lo que sugiere que la luteína podría estar asociada también con un ensamble sedimentable.

Ejemplo 59

Se realizó un estudio para investigar la dispersabilidad/solubilidad de MDG (mono- y diglicéridos) en varias preparaciones acuosas como se evaluó por HPLC. Los MDG se añadieron a agua a 95 °C, TA, y después las muestras se sometieron a centrifugado de alta velocidad a 20 °C, y se reportan en la siguiente tabla.

Tabla 40: El MDG Por Sí Solo Tiene Solubilidad Limitada en la Fracción Acuosa

Preparación de MDG	MDG Soluble, como mg por kg	MDG Soluble, como % de MDG total
Suspensión 1,00% (p/p) MDG en 95 °C agua	1980	19,8 %
Filtrado a temperatura ambiente de suspensión 1,00% (p/p) MDG	~32	~0,32 %
Sobrenadante centrifugado del filtrado a temperatura ambiente	~16	~0,16 %

El MDG presente después del centrifugado estuvo muy limitado, y es contrastante con el MDG presente en la fase acuosa después del centrifugado de la composición nutricional. Esto sugiere que la solubilidad del MDG, junto con el compuesto lipófilo, aumenta en las composiciones nutricionales que comprenden MDG, al menos un compuesto lipófilo, y al menos una proteína hidrófoba.

Ejemplo 60

Se realizó un estudio para investigar aún más la distribución de luteína y MDG dentro de la composición nutricional. Las muestras incluyeron MDG/luteína/agua; MDG/luteína/NFDM/agua; MDG/luteína/WPC/agua; y MDG/agua.

Las premezclas se proporcionaron como sigue: en muestras que contenían luteína, la luteína se calentó por 2h a 50 °C con agitación. En las muestras que contenían MDG (GMO-40) y luteína, la luteína se añadió al MDG y se calentó a 50-60 °C y se mezcló durante 10 minutos. En las muestras que contenían proteína, se añadió leche descremada en polvo al agua (50-60 °C) con agitación y se le permitió hidratarse durante aproximadamente 10 min.

Las muestras se prepararon como sigue: para la solución 1, se calentó el agua a 50-60 °C, y se añadió luteína en mezcla de GMO-40 y turrax (30 seg, 10000 rpm); para la solución 2, el NFDM se colocó en solución de agua calentada

a 50-60 °C, y se añadió luteína en mezcla de GMO-40 y turrax (30 seg, 10000 rpm); para la solución 3, se calentó el agua a 50-60 °C, y se añadió mezcla de GMO-40 y turrax (30 seg, 10000 rpm). Las soluciones se enumeran en la siguiente tabla como X.1, en donde 1 es la solución.

Tabla 41: Detalles del Lote para el Ejemplo 60

Muestra	**MDG+luteína**	**MDG+luteína+NFDM**		**MDG+luteína+WPC**	**MDG**
	3,1	**3,2**	**3,2-1**	**3,2-2**	**3,3**
luteína	0,0695	0,0601	0,0601	0,0601	0
GMO-40	9,18	7,94	7,94	7,94	9,18
Leche en polvo (leche en polvo desnatada, NFDM)	0	107,98	107,98	0	0
Concentrado de proteína de suero 80 (WPC)	0	0	0	107,98	0
agua	790,75	684,02	684,02	684,02	790,82
TOTAL [g]	800	800	800	800	800

Las muestras se formularon como se detalla anteriormente, y después se caracterizaron por ultrafiltración con varias membranas, y también fueron ultracentrifugadas a varios tiempos y velocidades (por ejemplo, 100.000 x g, 4,500 x g, y 1.000 x g). Los detalles de los diferentes métodos de centrifugado/filtrado se detallan a continuación.

Velocidad de Centrifugado: 1000 x g, tiempo de centrifugado: 15 min, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: tubo Cellstar de 50 ml de Greiner bio-one, diámetro del tubo: 23 mm, cantidad de producto en el tubo: 45 ml, centrífuga: tipo 5810 R de *Eppendorf*, aislamiento de fase acuosa por jeringa a través de la capa de crema.

Velocidad de Centrifugado: 4500 x g, tiempo de centrifugado: 15 min, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: tubo Cellstar de 50 ml de Greiner bio-one, diámetro del tubo: 23 mm, cantidad de producto en el tubo: 45 ml, centrífuga: tipo 5810 R de *Eppendorf*, aislamiento de fase acuosa por jeringa a través de la capa de crema.

Velocidad de Centrifugado: 100.000 x g, tiempo de centrifugado: 1h, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: Tubos de centrífuga *Ultra Clear* de *Beckmann Coulter*, tamaño del tubo: 14 x 89 mm, cantidad de producto en el tubo: 11.3 g, centrífuga: tipo L - 90K de *Beckmann Coulter*, aislamiento de fase acuosa congelando el tubo con el contenido en nitrógeno líquido y cortando la parte con la fase de suero incluyendo la pared del tubo seguido por descongelamiento del contenido de esta parte del tubo.

Membrana: Enlazadades de filtro de centrifugado de *Amicon Ultra*; 100 kDa y 10 kDa, Velocidad de Centrifugado: 4000g, Tiempo de centrifugado: 30 min, temperatura de centrifugado: 20 °C, tubos de centrífuga: tubo Cellstar de 50 ml de Greiner bio-one, diámetro del tubo: 23 mm, cantidad de producto en el tubo: 45 ml, Centrífuga: tipo 5810 R de *Eppendorf*, Aislamiento de suero retirando el filtro del tubo y decantando el filtrado.

Velocidad de centrifugado (*Lumifuge*): 1000 g, Tiempo de centrifugado: 255 min, Factor de luz: 1, Temperatura de centrifugado: 20 °C, Lumifuge: tipo Centrífuga *lumiview* 110 de LUM Gmbh.

Después del centrifugado y/o ultrafiltración, las muestras se analizaron para la presencia de luteína, y MDG dentro de las diferentes fases.

El análisis de luteína se hizo por RP-HPLC-DAD y el análisis de MDG se hizo por RP-HPLC-UV-ELSD. En el análisis de MDG, las muestras se prepararon como sigue: las muestras se pesaron a 0,15 g en un 20ml frasco medidor; la solución se agitó en un agitador magnético en la campana del horno; 15,0 ml o 13,5 ml, 80 % de acetona + 20 % de cloroformo se añadieron con un cilindro medidor.

Agitar la solución durante 10 minutos en un agitador magnético en un baño de agua a ±50 °C (agua tibia del grifo); la solución se sonicó durante 10 minutos a temperatura ambiente; 1,5 ml de la muestra se centrifugaron en un tubo centrífugo de 1,5 ml, 10 min a 20.000 x g; 20 ul del sobrenadante se inyectaron en la columna de HPLC. La espectroscopía UV de las muestras se realizó con barridos de longitud de onda (200-900 nm a intervalos de 5 nm) a 20 °C utilizando un Espectrofotómetro *Cary 4000 UV-Vis (Varian BV).* Todas las mediciones se llevaron a cabo en cubetas de cuarzo con una longitud de trayectoria de 1 mm.

Cualitativamente, las muestras sin proteína resultaron en cantidades más apreciables de luteína precipitada a lo largo del lateral de los matraces de muestra. Esto sugiere que hay una interacción entre la luteína, la proteína hidrófoba y el MDG para lograr el ensamble soluble en agua.

En el análisis de ultrafiltración, nada de luteína o MDG pasó a través del filtro de 100 kDa, esto pasó en todas las muestras (Figura 23).

Los resultados también demostraron que la presencia de proteína resultó en más luteína y MDG en la fase acuosa. Además, al comparar WPC con NFDM, el WPC resultó en más luteína y MDG en la fase acuosa. Puede haber diferentes características de partículas (por ejemplo, el tamaño) para el lote de WPC, lo que resulta en una mayor distribución de luteína y MDG en la fase acuosa, con respecto a NFDM.

Centrifugado a 100.000 x g: la luteína sólo se encontró en la fase acuosa de las muestras que contiene proteína; la luteína inapreciable se encontró en las fases acuosas de las muestras que contiene sólo luteína y MDG.

Centrifugado a 4,500 x g: cantidades similares de luteína se encontraron en la fase acuosa de las muestras que contienen NFDM y WPC. Más MDG se encontró en la fase acuosa de las muestras que contienen WPC que en las de NFDM. Adicionalmente, las concentraciones de luteína y MDG en la fase acuosa fueron considerablemente más altas que aquellas de los sistemas libres de proteína centrifugados a 1.000 x g.

Centrifugado a 1.000 x g: resultó en cantidades considerablemente mayores de luteína en la fase acuosa de las muestras con NFDM, que sin éste. Específicamente, se encontró ~20 % de luteína en la fase acuosa a esta velocidad de centrifugado. En general, los datos sugieren que hay una interacción entre la luteína, la proteína hidrófoba y el MDG para lograr el ensamble soluble en agua.

Tabla 42: Análisis de Centrifugado/Ultrafiltración de Lotes Variables de MDG

Muestra	3.1		3.2		3.2-1		3.2-2		3.3	
	Luteína	MDG	Luteína	MDG	Luteína	MDG	Luteína	MDG	Luteína	MDG
Ultrafiltración	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.a.	n.a.
Método de centrifugado A (1000g)	0,1	0,047	3,3	3,572	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.a	0,234
Método de centrifugado B (4500g)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,6	1,967	1,6	3,01	n.d.	n.d.
Método de centrifugado d C (100,000 g)	n.a.	n.a	0,2	1,59	n.d.	n.d.	n.d.		n.a.	n.a
Muestra general					13,1	7,33	15,4	8,44		

Ejemplo 61

Se realizó un estudio para investigar el efecto de la vida útil en los lotes de MDG. Diferentes lotes de MDG incluyeron, lote de 18 meses, de 24 meses (AET-1) y el control. Los diferentes lotes de MDG se examinaron en el modelo linfático como se describió en el Ejemplo 20.

Los resultados demuestran que el lote más antiguo de abundancia se desempeñó a niveles similares a los del lote más reciente en la biodisponibilidad de la luteína (Figura 24). Esto sugiere que el ensamble de la composición nutricional es estable durante al menos 24 meses.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición nutricional que tienen al menos un compuesto lipófilo que tienen biodisponibilidad mejorada, el método comprende los pasos de:
proporcionar una premezcla que comprende un ensamble que comprende al menos una proteína hidrófoba que tiene un valor del índice de gran hidropaticidad promedio (GRAVY) de -0,5 a 0, una combinación de monoglicéridos y diglicéridos ("MDG") y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble (i) es soluble en agua; y (ii) tiene un tamaño de 60 kDa a 1000 kDa;
añadir la premezcla a una solución acuosa para formar una premezcla activada, en donde la premezcla no se añade a los aceites o a las grasas distintos de MDG antes de añadirse a la solución acuosa; y
añadir la premezcla activada a la composición nutricional.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el ensamble tiene un tamaño de 60 kDa a 400 kDa.

3. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto lipófilo es un carotenoide, una vitamina soluble en lípidos, un antioxidante lipófilo, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAs) o combinaciones de los mismos.

4. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto lipófilo es luteína, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, ácido docosahexaenoico (DHA) o combinaciones de los mismos.

5. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, en donde la premezcla se calienta a una temperatura de 49 °C (120 °F) durante aproximadamente 10 minutos.

6. Un método para preparar una composición nutricional que tiene al menos un compuesto lipófilo que tiene biodisponibilidad mejorada, el método comprende los pasos de:
proporcionar una premezcla que comprende un ensamble que comprende al menos una proteína hidrófoba que tiene un valor del índice de gran hidropaticidad promedio (GRAVY) de -0,5 a 0, una combinación de monoglicéridos y diglicéridos ("MDG") y al menos un compuesto lipófilo, en donde el ensamble (i) es soluble en agua; y (ii) tiene un tamaño de 60 kDa a 1000 kDa;
añadir la premezcla a una solución que contiene grasa para formar una premezcla protegida; y
añadir la premezcla protegida a la composición nutricional.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, en donde el ensamble tiene un tamaño de 60 kDa a 400 kDa.

8. El método de conformidad con las reivindicaciones 6 o 7, en donde el compuesto lipófilo es un carotenoide, una vitamina soluble en lípidos, un antioxidante lipófilo, una fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAs) o combinaciones de los mismos.

9. El método de conformidad con la reivindicación 8, en donde el compuesto lipófilo es luteína, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, ácido docosahexaenoico (DHA) o combinaciones o cualquier combinación de los mismos.

10. El método de conformidad con las reivindicaciones 6 a 9, en donde la premezcla se calienta a una temperatura de 49 °C (120 °F) durante aproximadamente 10 minutos.

FIG. 1

Velocidad de flujo linfático por hora durante 6 horas

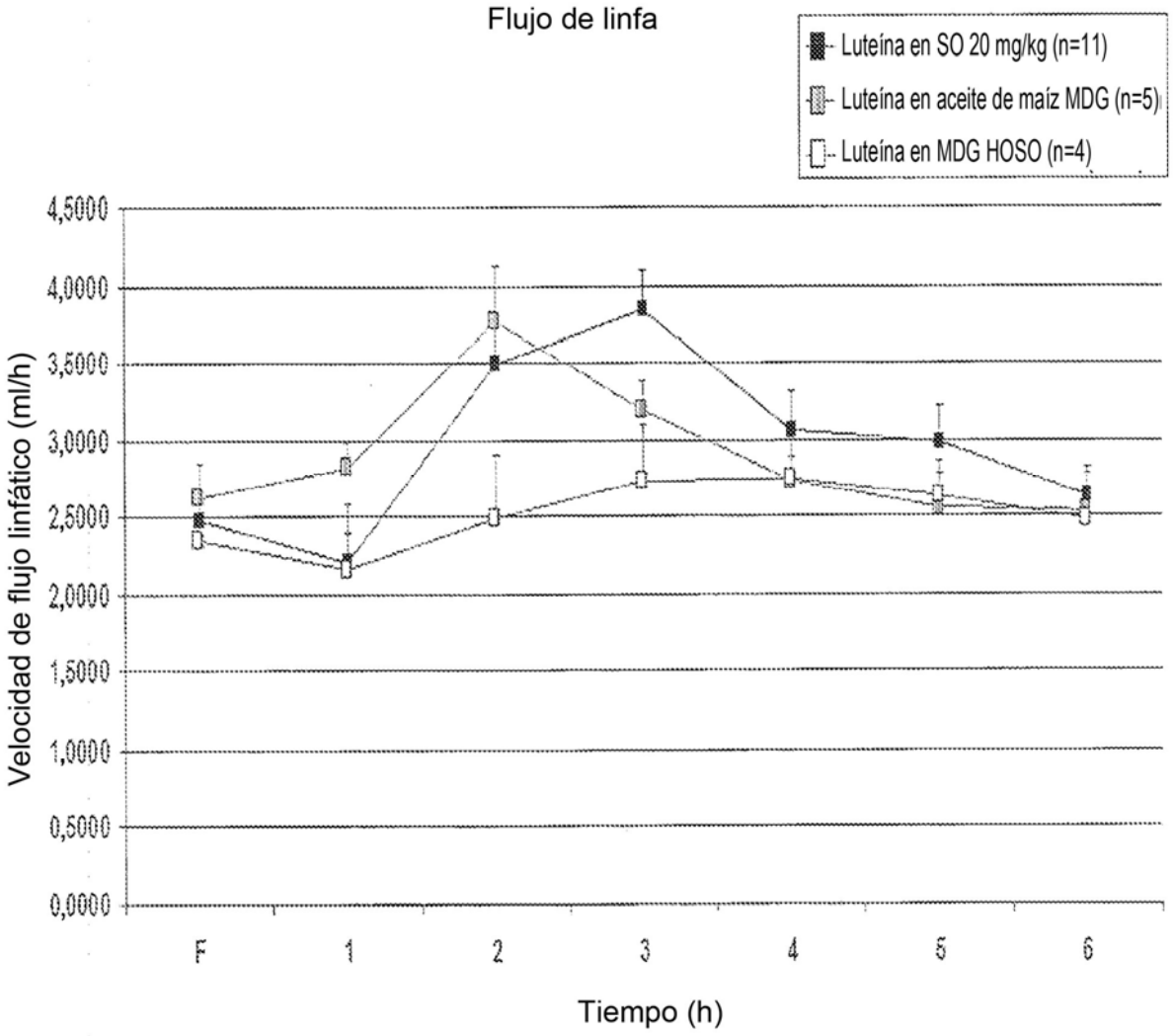


FIG. 2

Producción linfática de luteína por hora durante 6 horas

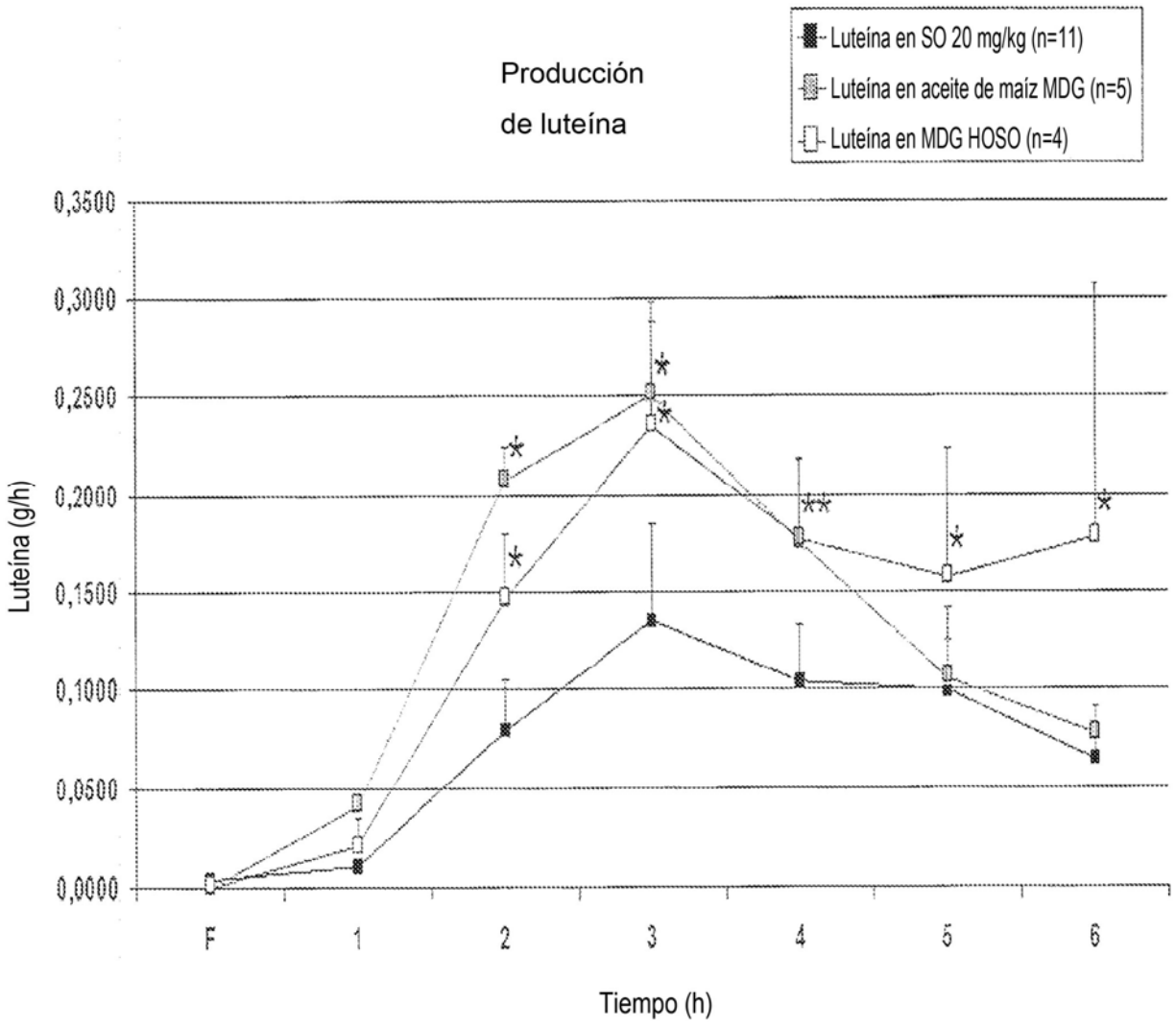


FIG. 3

Absorción linfática de luteína durante 6 horas

(Área bajo la curva)

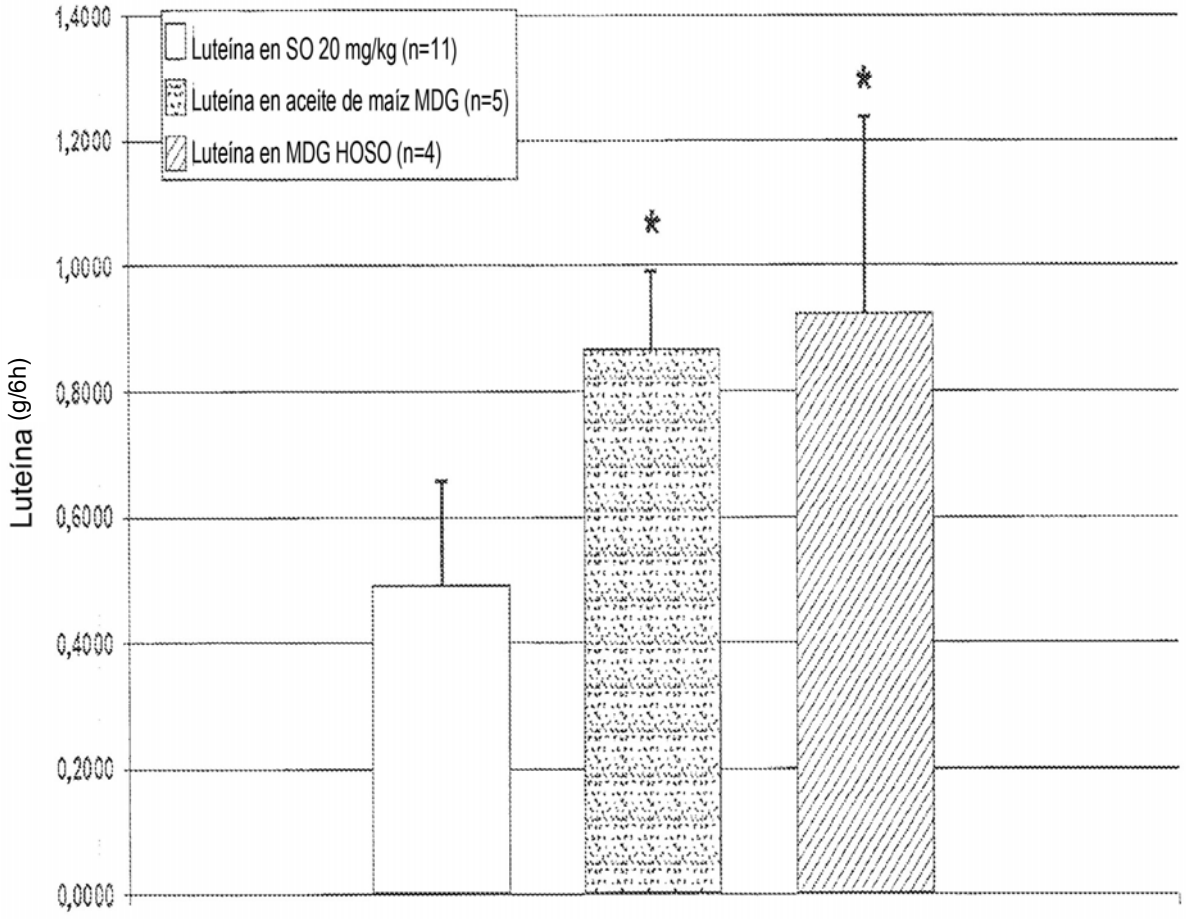


FIG. 4

Cambio porcentual en absorción linfática de luteína durante 6 h (AUC) en comparación con el control (luteína en SO)

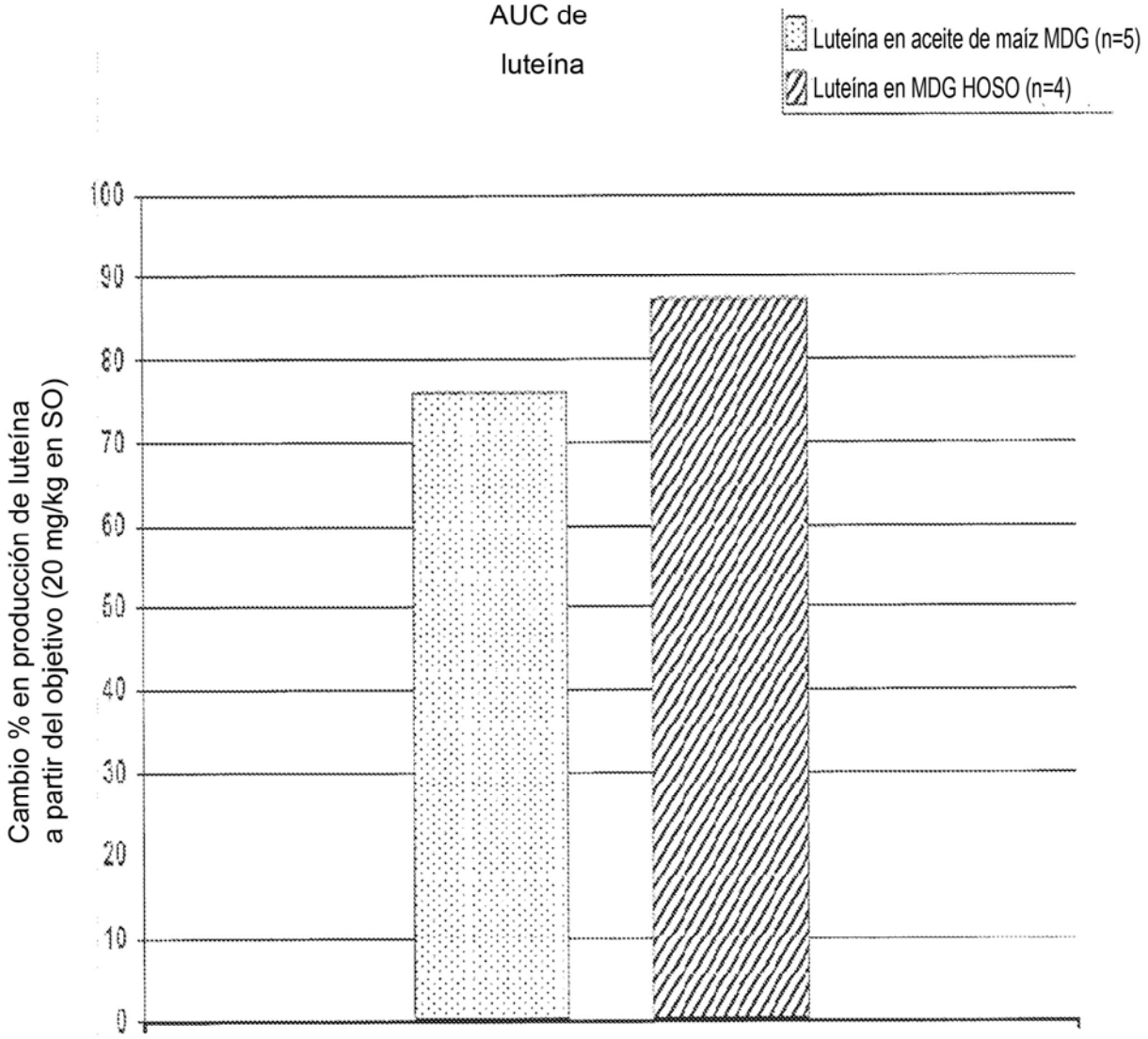


FIG. 5

Velocidad de flujo linfático por hora durante 8 horas

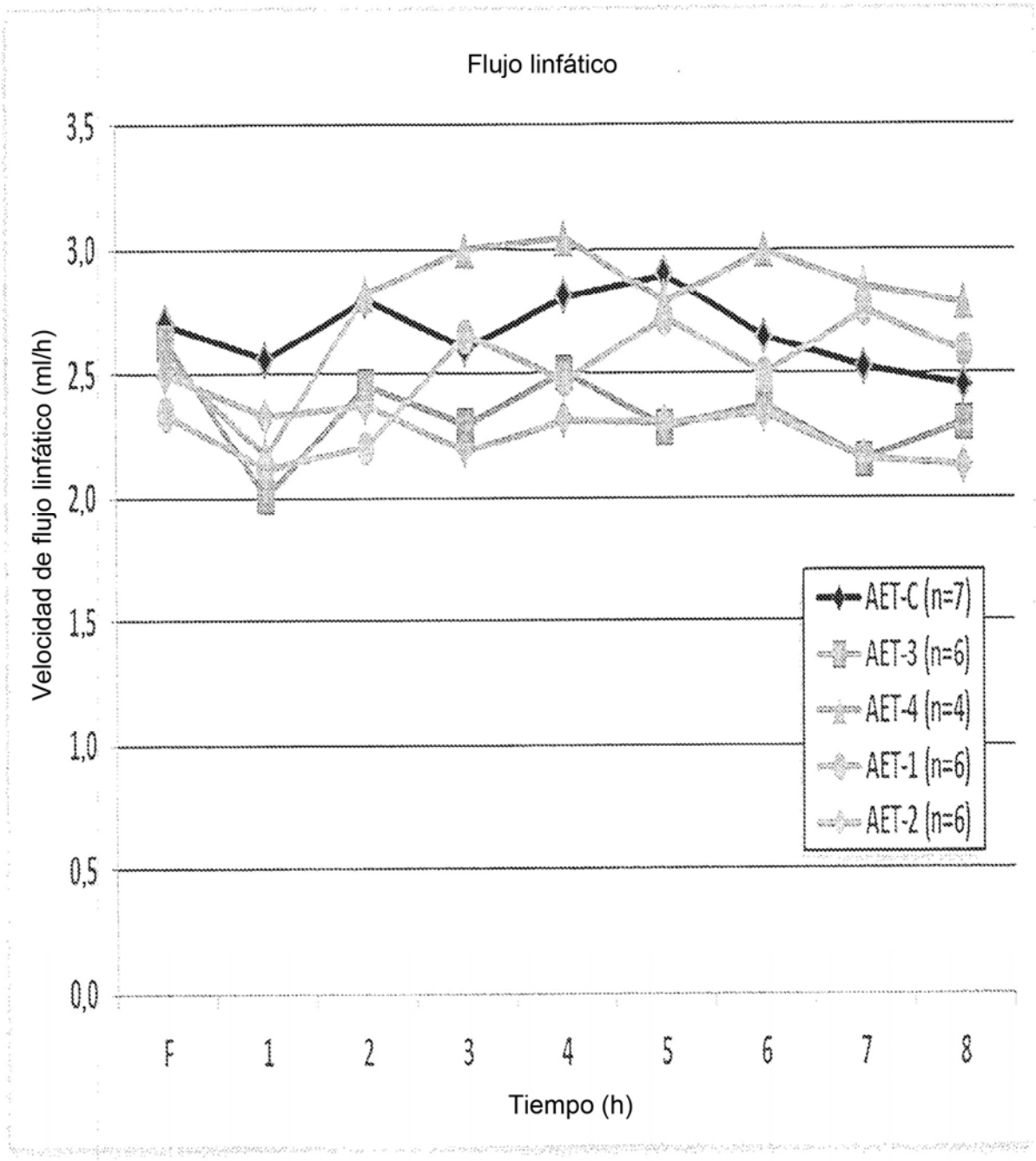


FIG. 6

Producción linfática de luteína por hora durante 8 horas

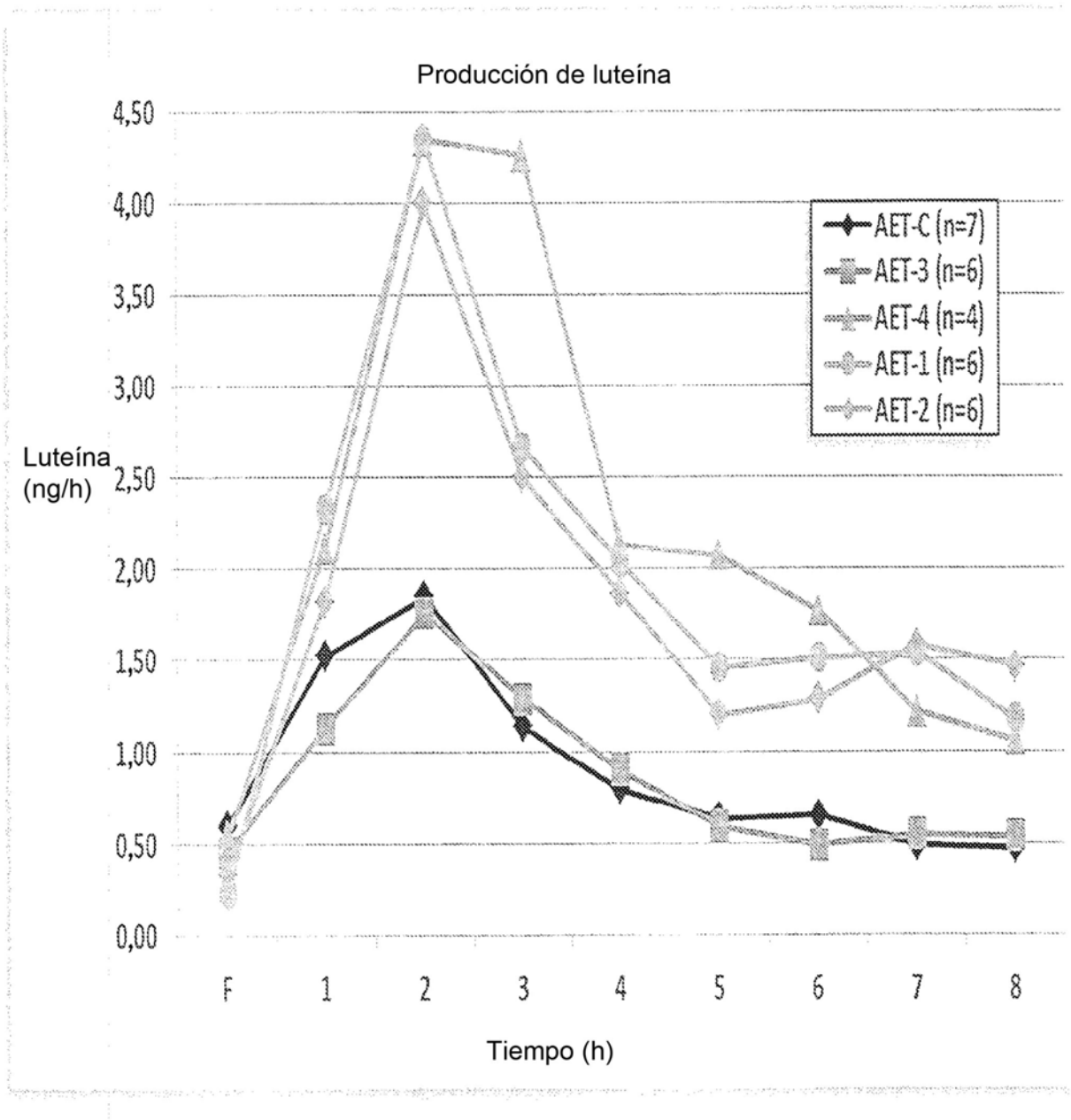


FIG. 7

Absorción linfática de luteína durante 6 y 8 horas
(Área bajo la curva)

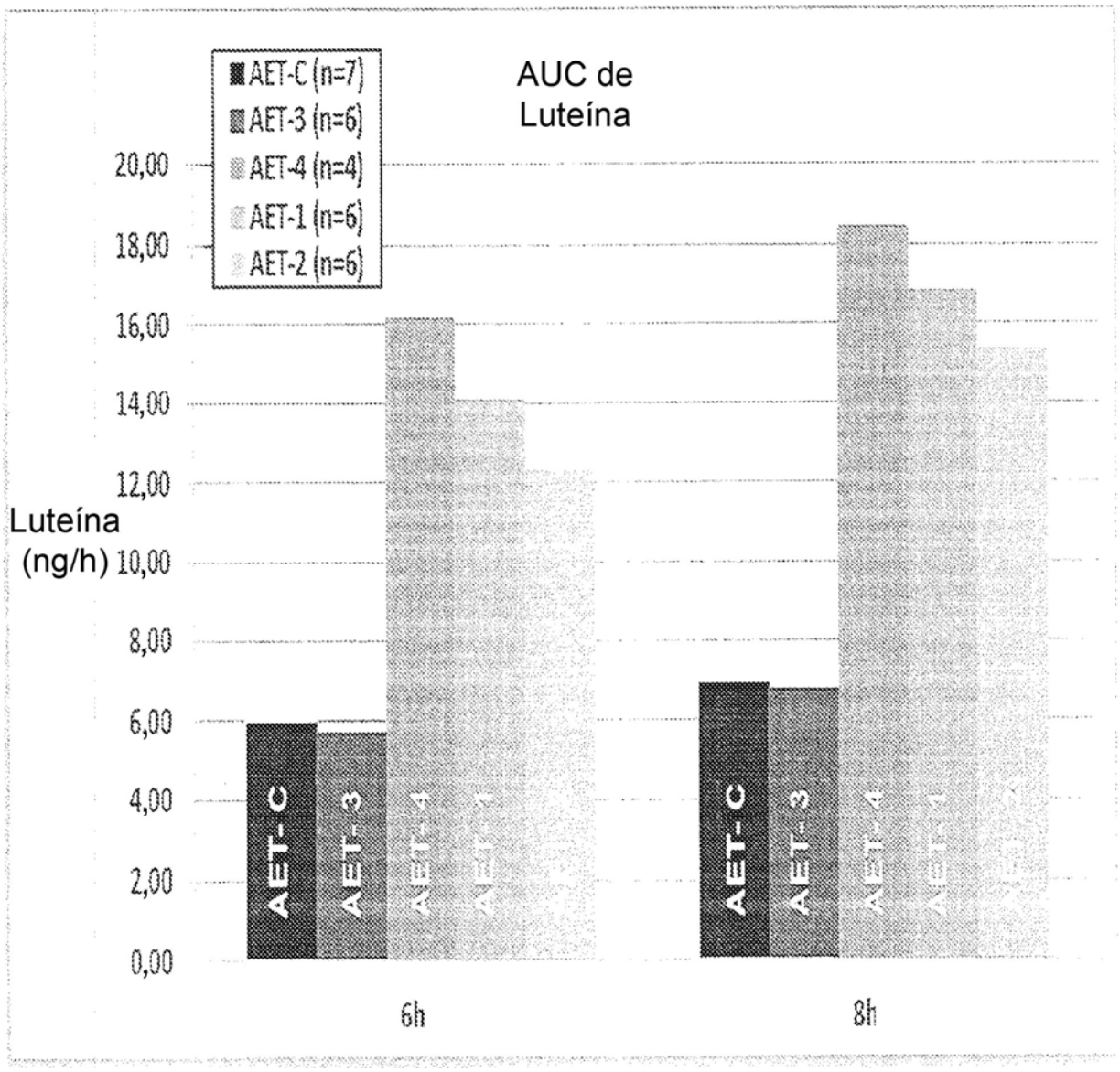


FIG. 8

Cambio porcentual en la absorción linfática de luteína durante 6 y 8 horas frente al control

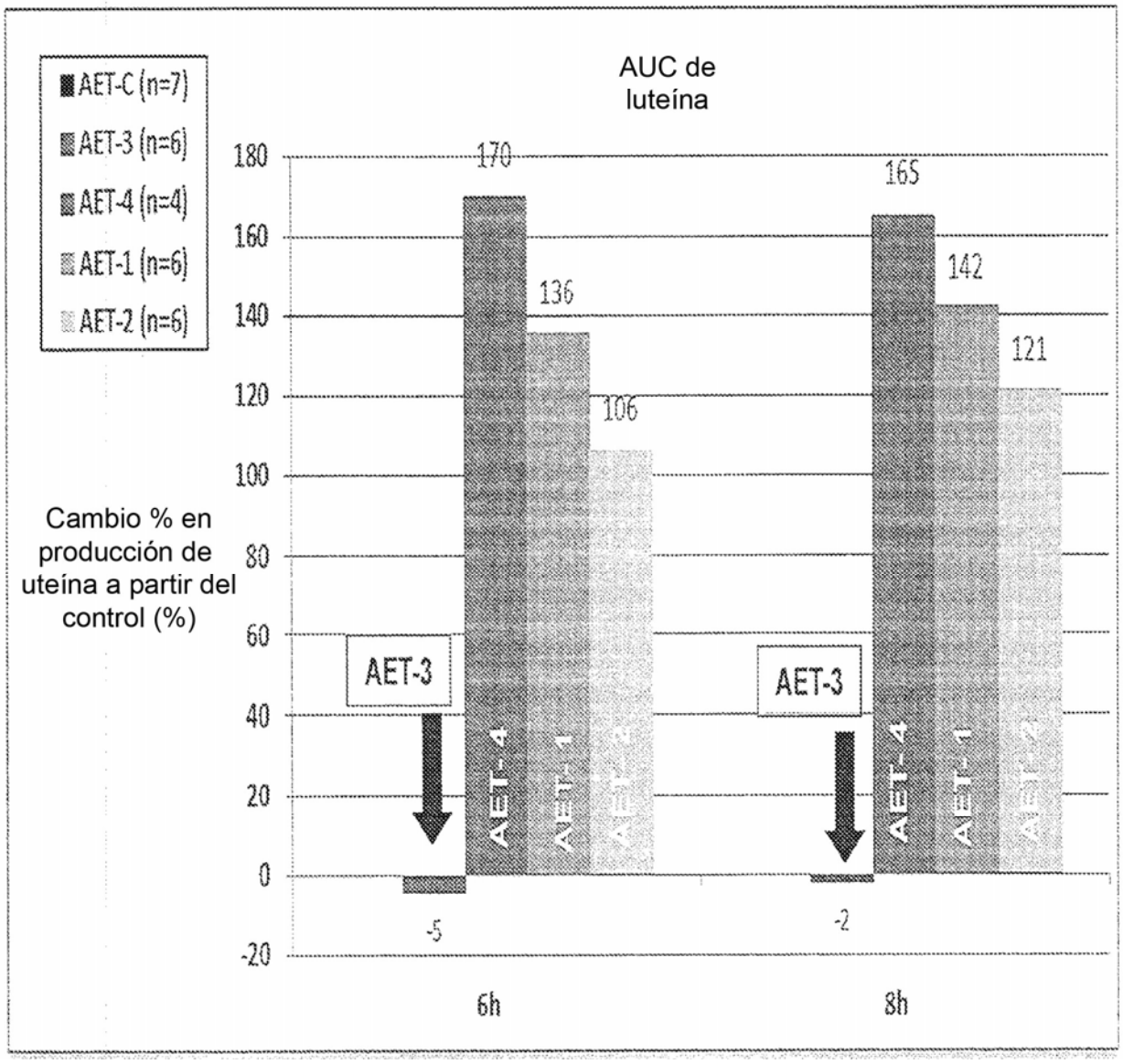


FIG. 9

Producción linfática de triglicéridos por hora durante 6 horas

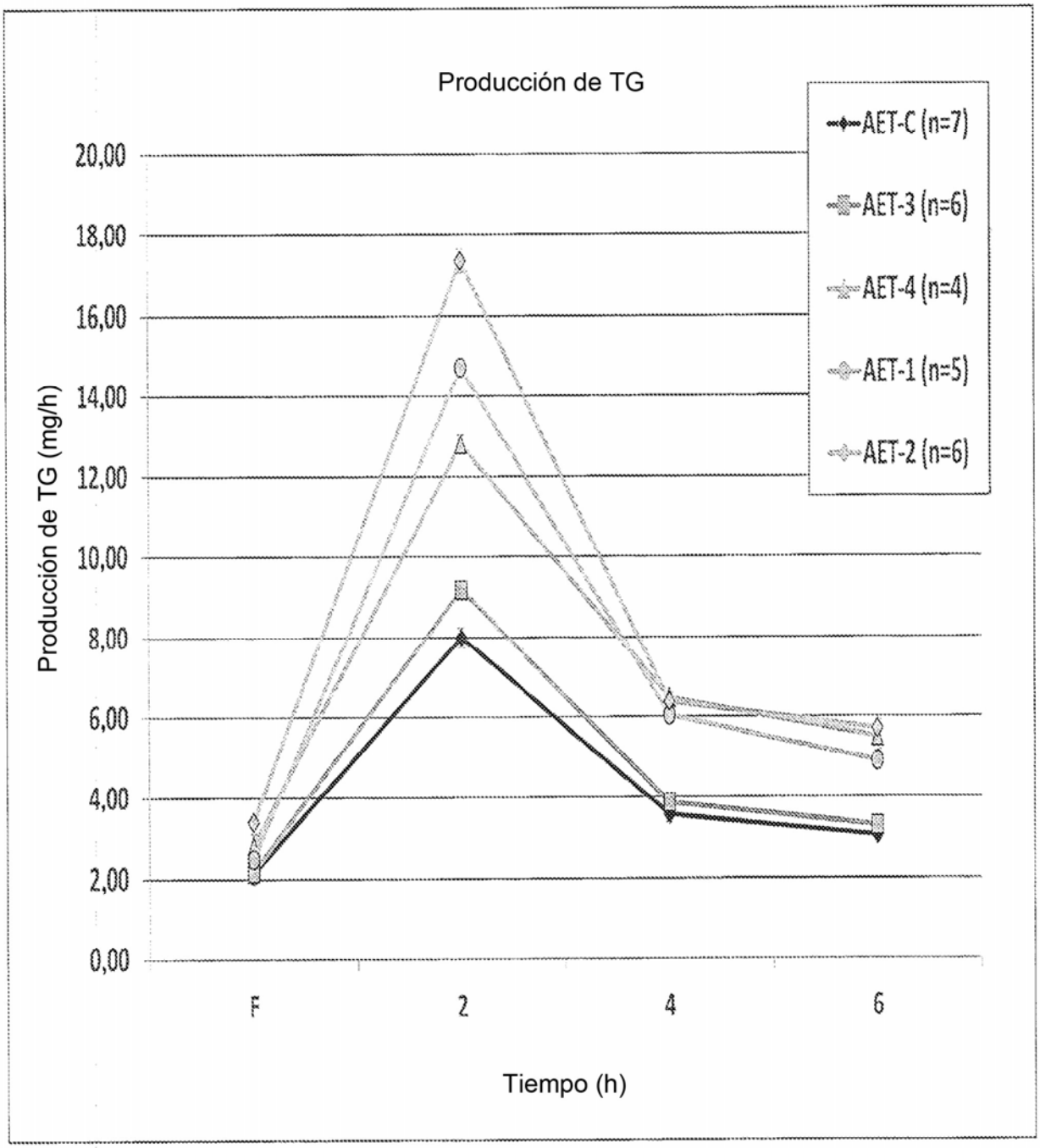


FIG. 10

Producción linfática de fosfolípidos por hora durante 6 horas

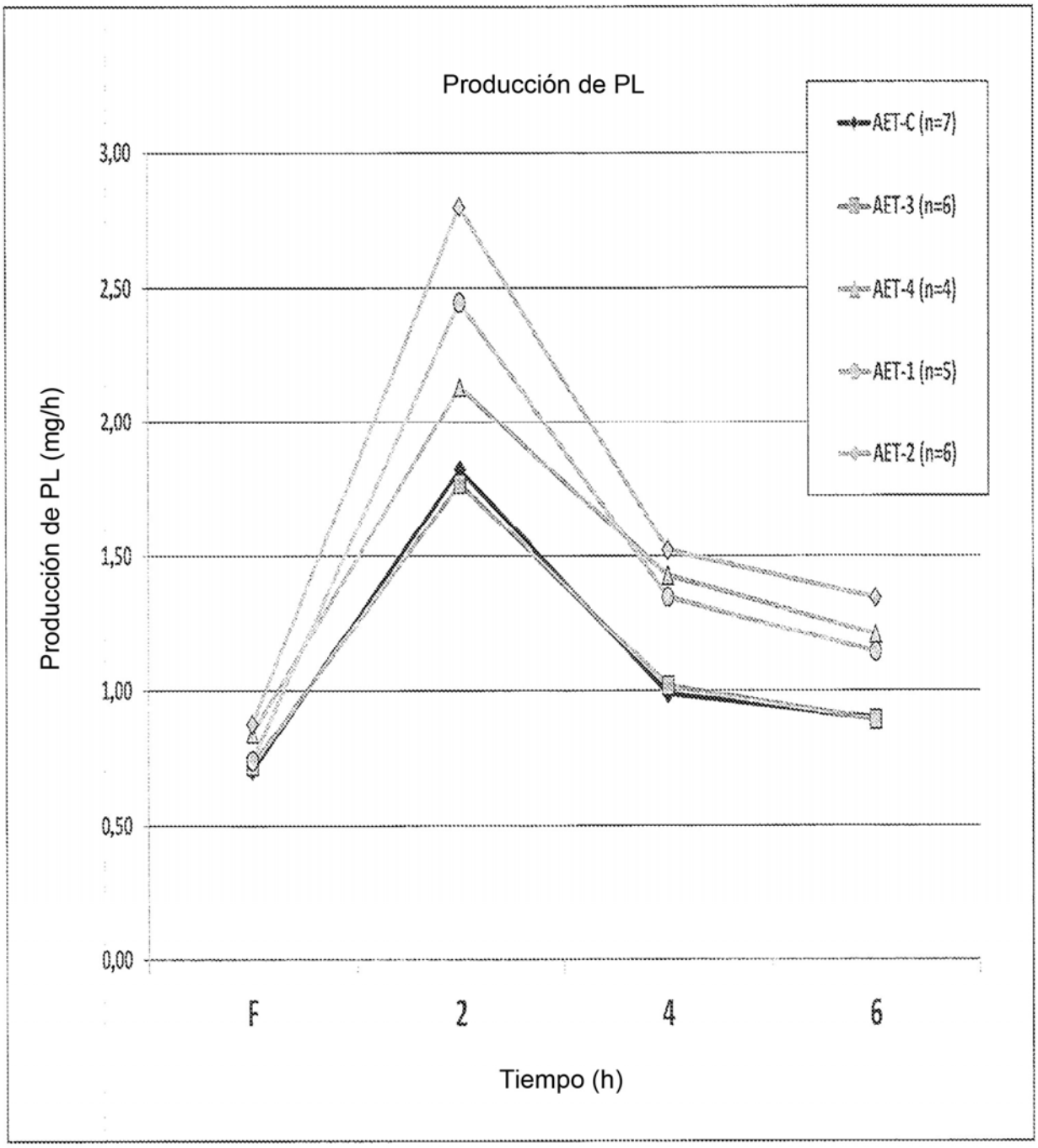


FIG. 11

Cambio en la absorción linfática de ARA durante 8 horas

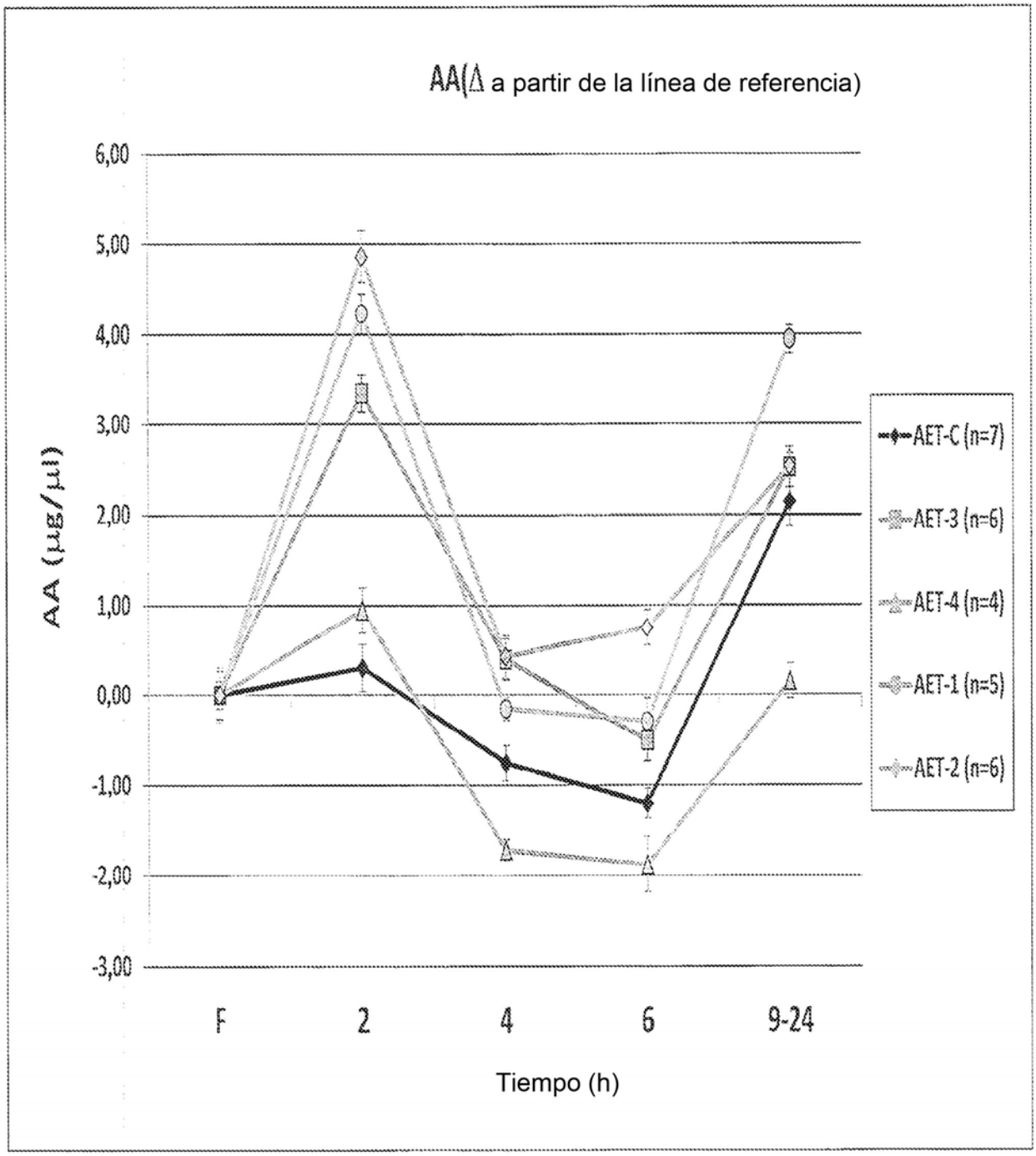
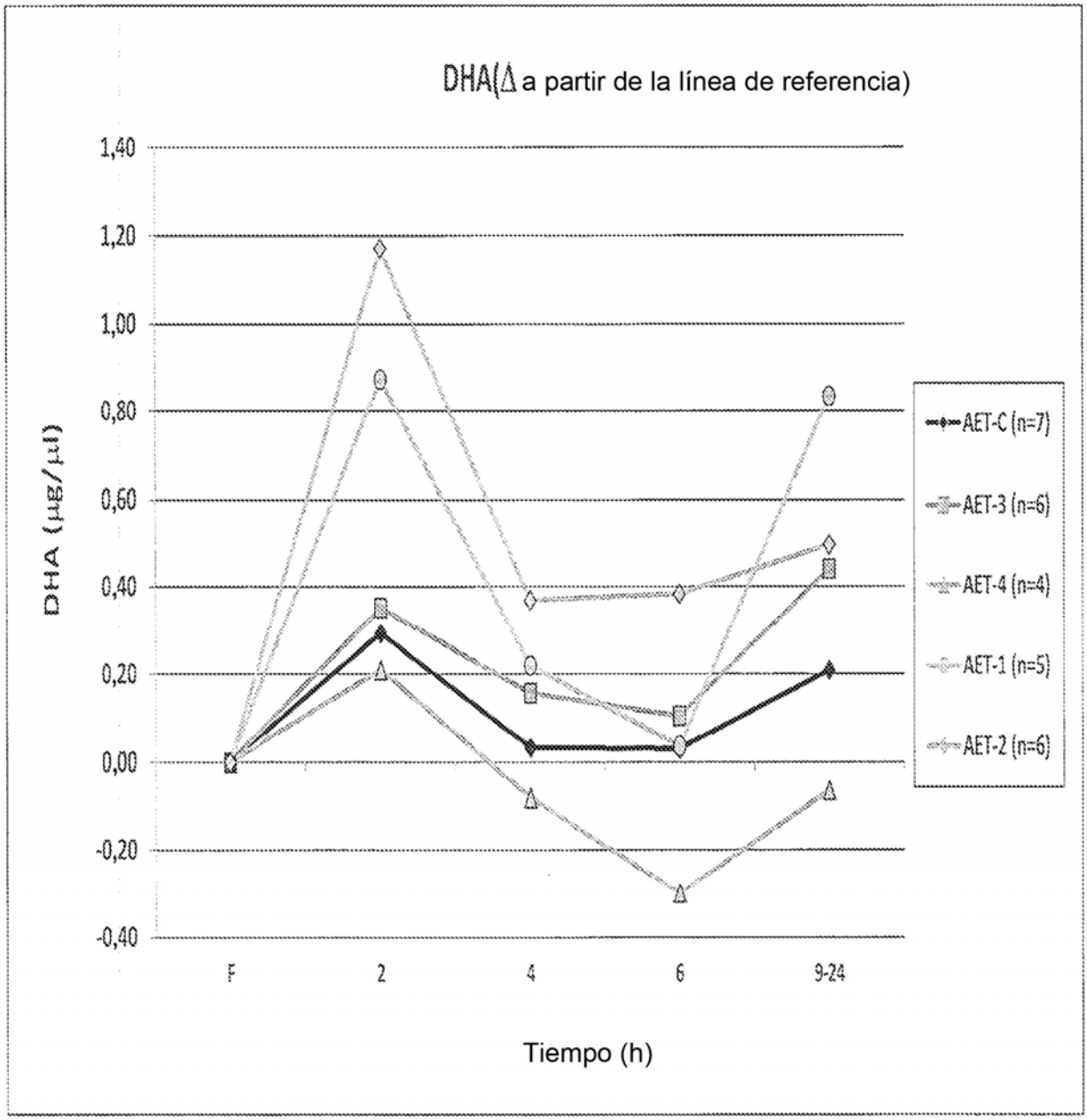


FIG. 12

Cambio en la absorción linfática de DHA durante 8 horas



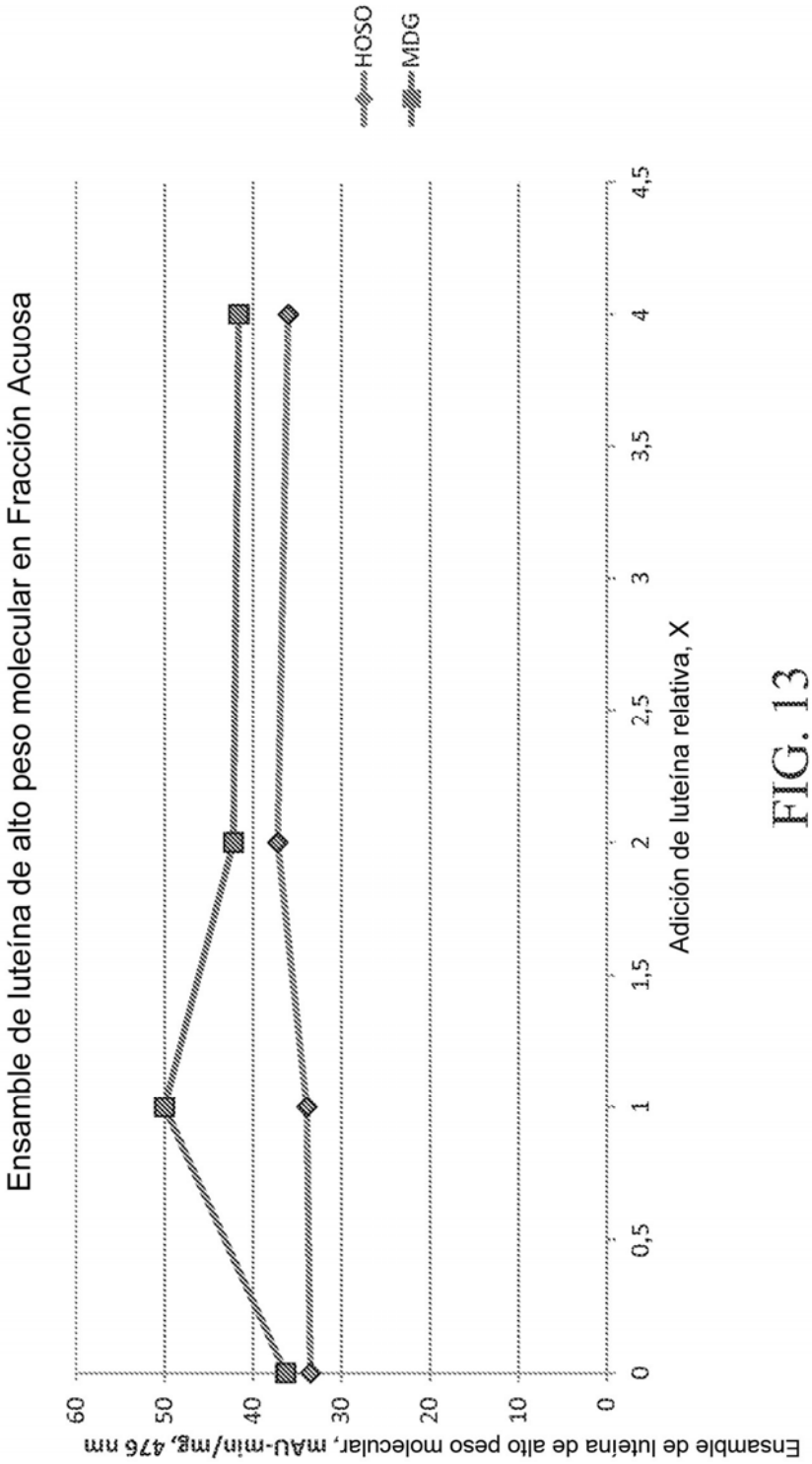

Ensamble de luteína de alto peso molecular en Fracción Acuosa
Ensamble de luteína de alto peso molecular, mAU-min/mg, 476 nm
60
50
40
30
20
10
0
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
4,5
Adición de luteína relativa, X
HOSO
MDG

FIG. 13

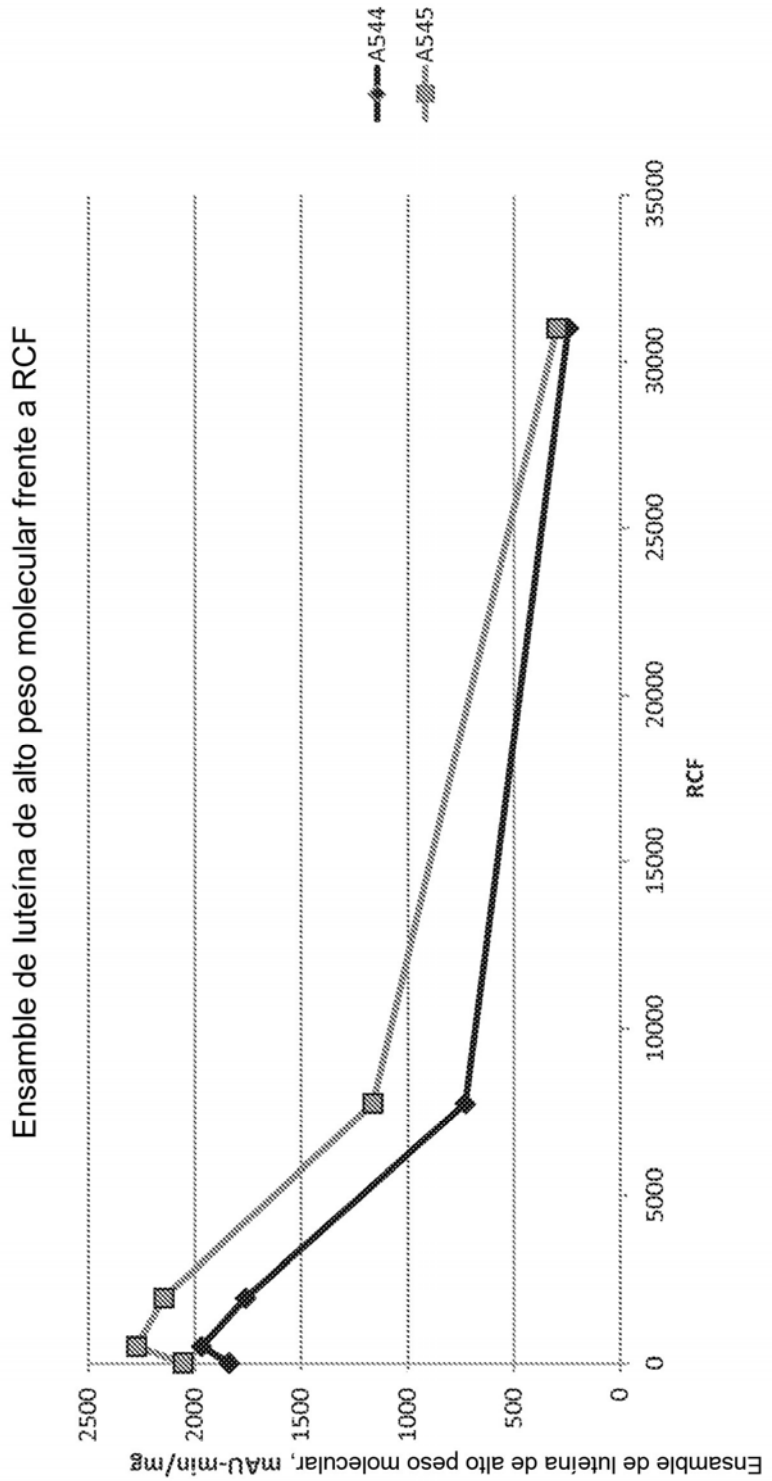

Ensamble de luteína de alto peso molecular frente a RCF
A544
A545
Ensamble de luteína de alto peso molecular, mAU-min/mg
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000
RCF

FIG. 14

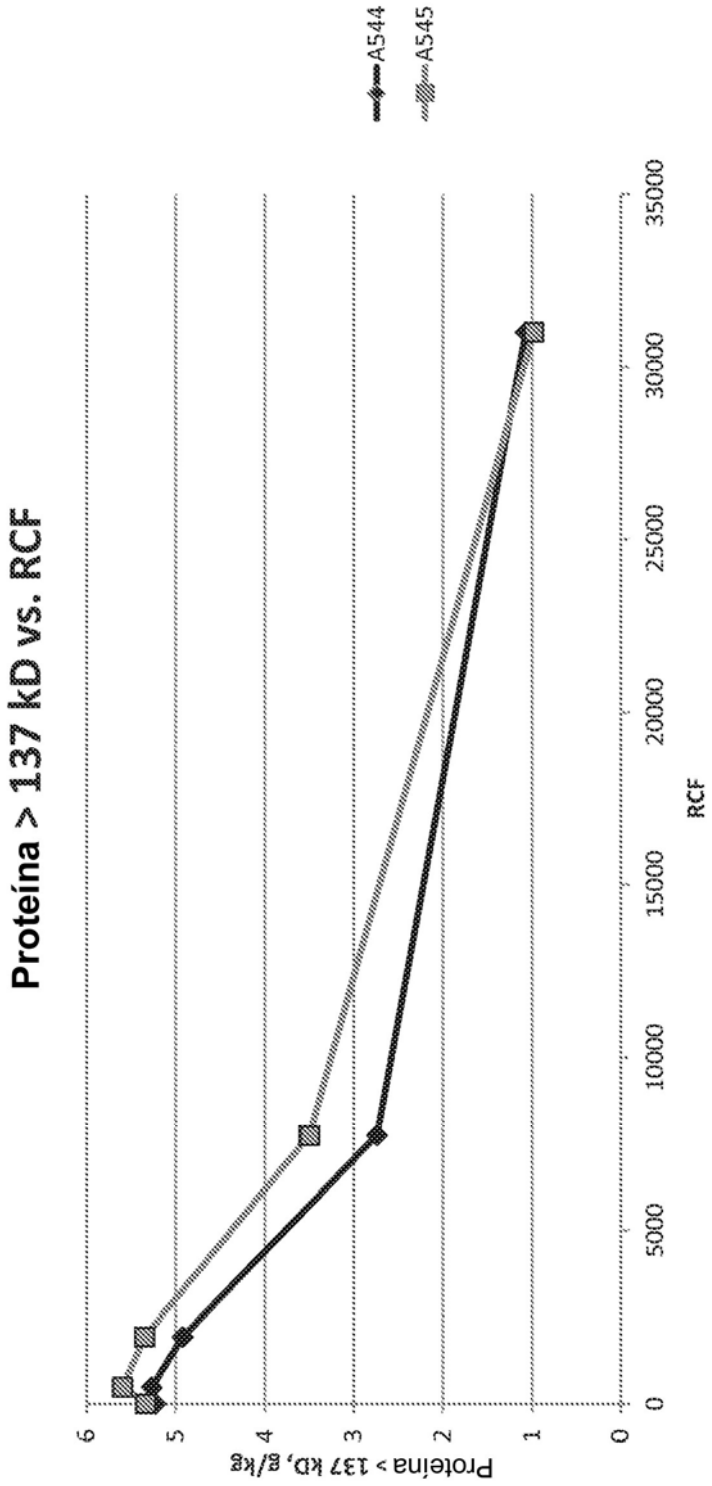

Proteína > 137 kD vs. RCF
A544
A545
Proteína > 137 kD, g/kg
RCF
0
1
2
3
4
5
6
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000

FIG. 15

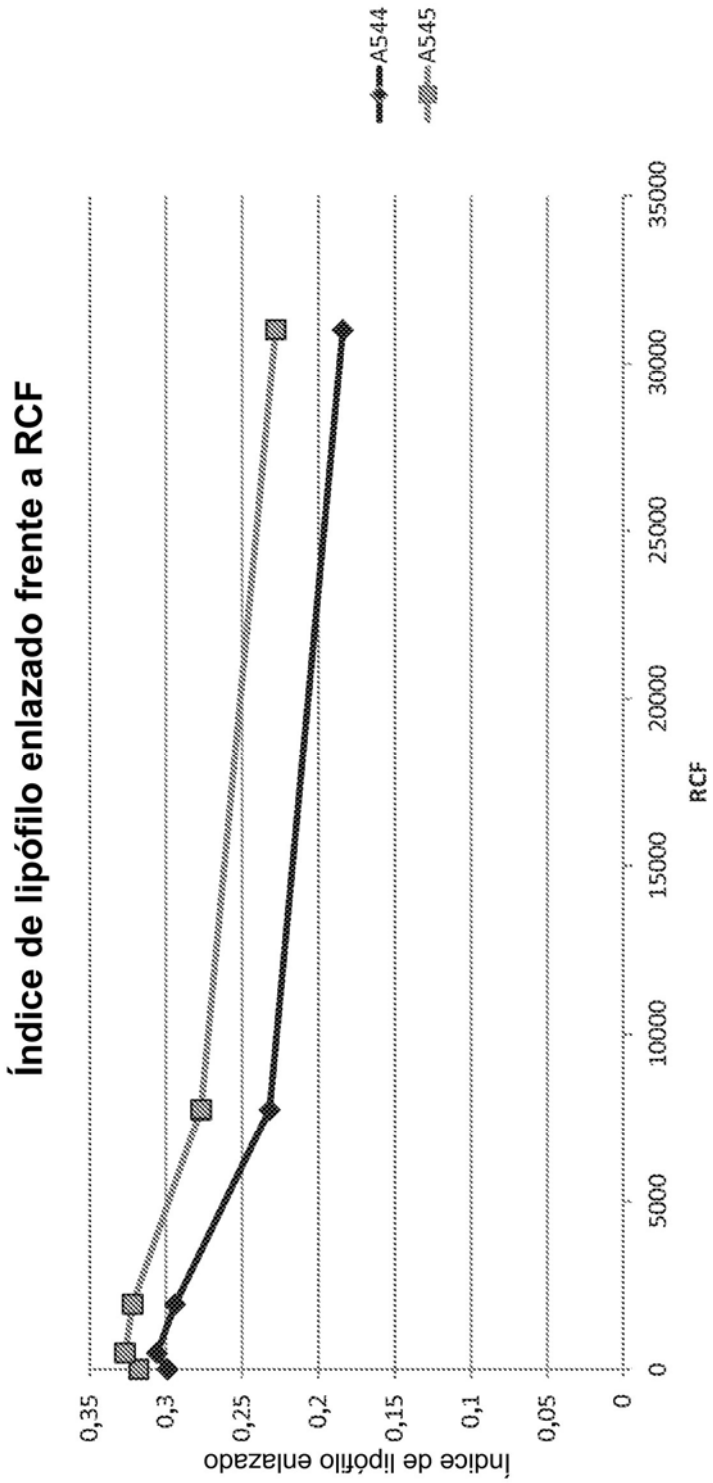

Índice de lipófilo enlazado frente a RCF
Índice de lipófilo enlazado
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000
RCF
A544
A545

FIG. 16

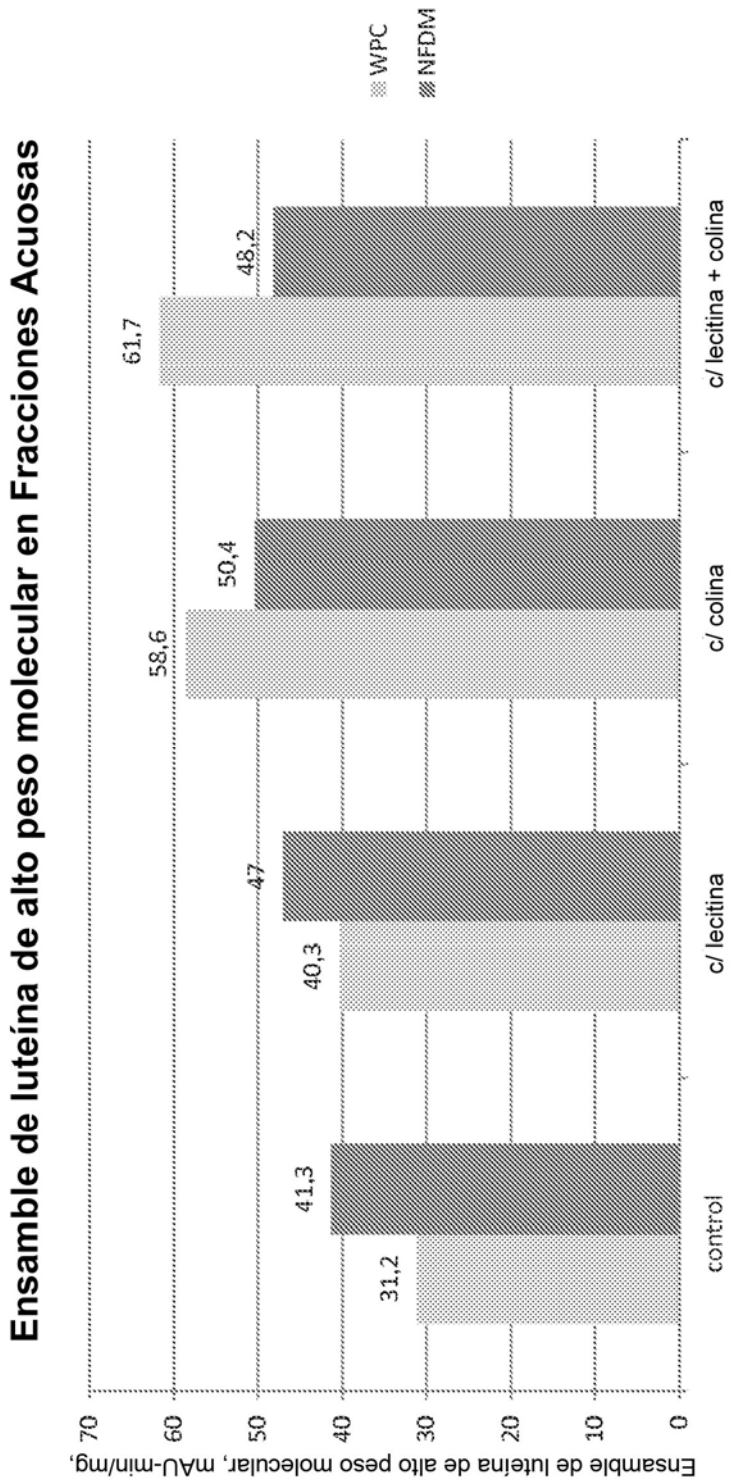

Ensamble de luteína de alto peso molecular en Fracciones Acuosas
Ensamble de luteína de alto peso molecular, mAU-min/mg,
70
60
50
40
30
20
10
0
31,2
41,3
40,3
47
58,6
50,4
61,7
48,2
control
c/ lecitina
c/ colina
c/ lecitina + colina
WPC
NFDM

FIG. 17

Producción linfática de triglicéridos por hora durante 6 horas

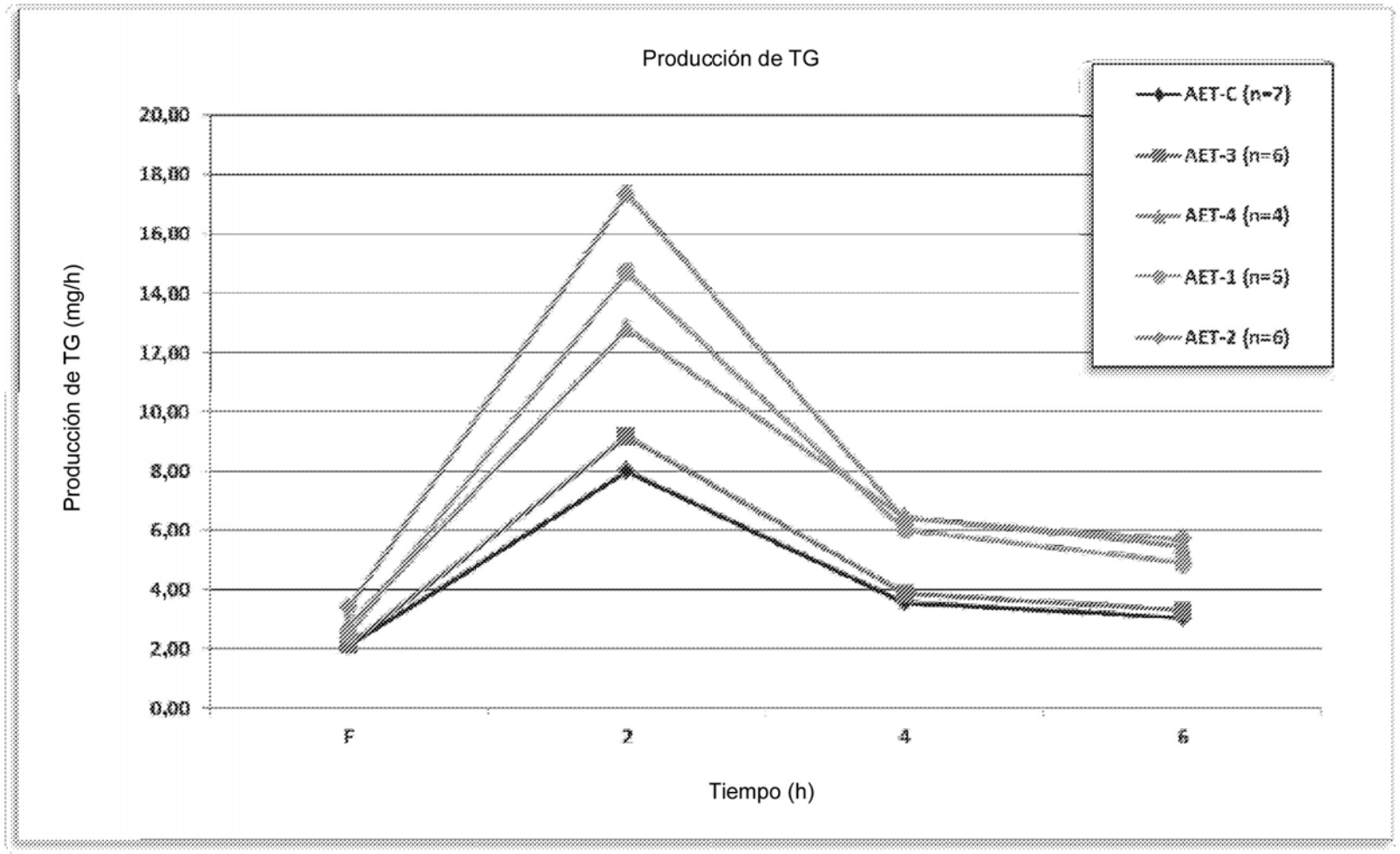


FIG. 18

Absorción linfática de ácido palmítico

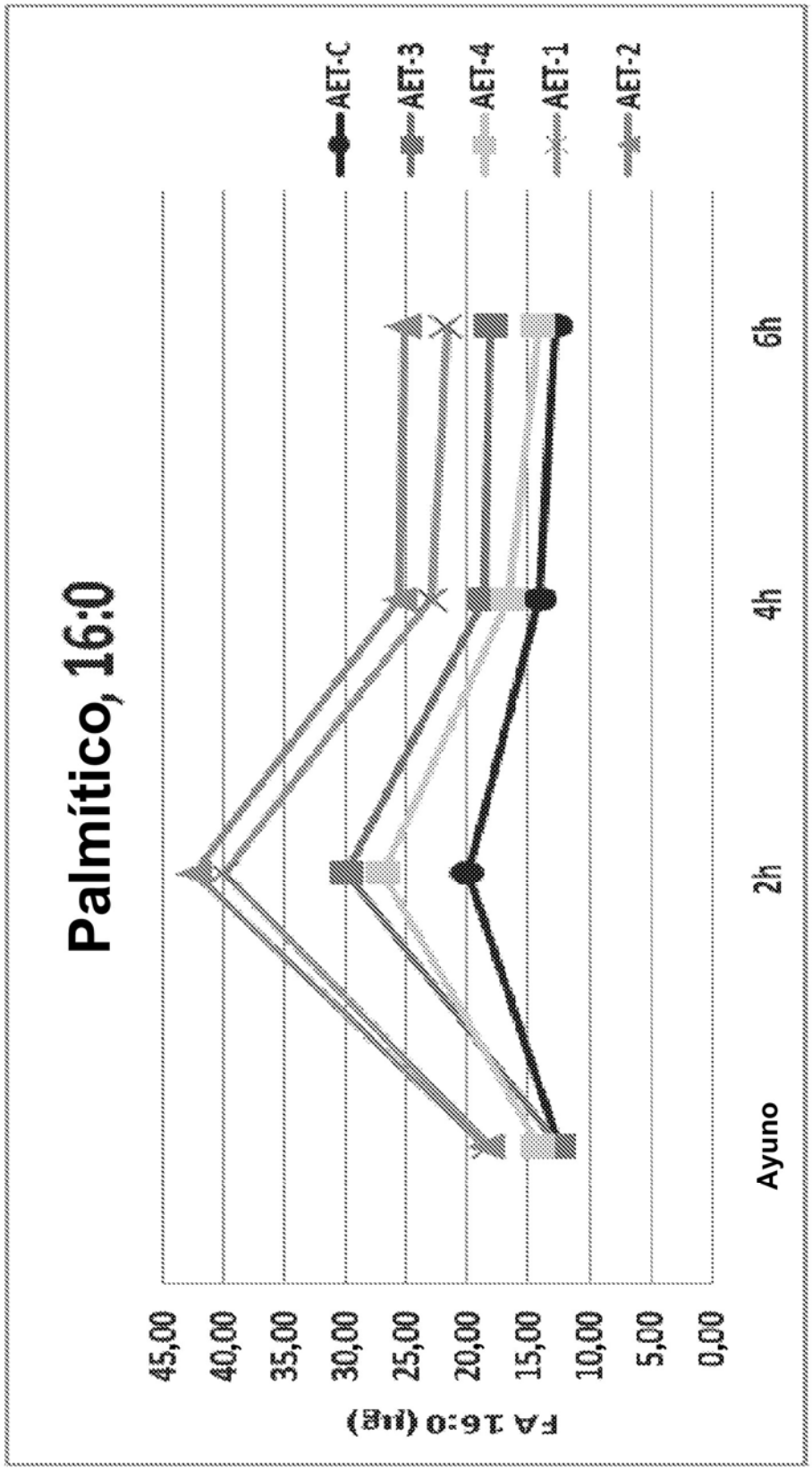


FIG. 19

Absorción linfática de ácido linoleico

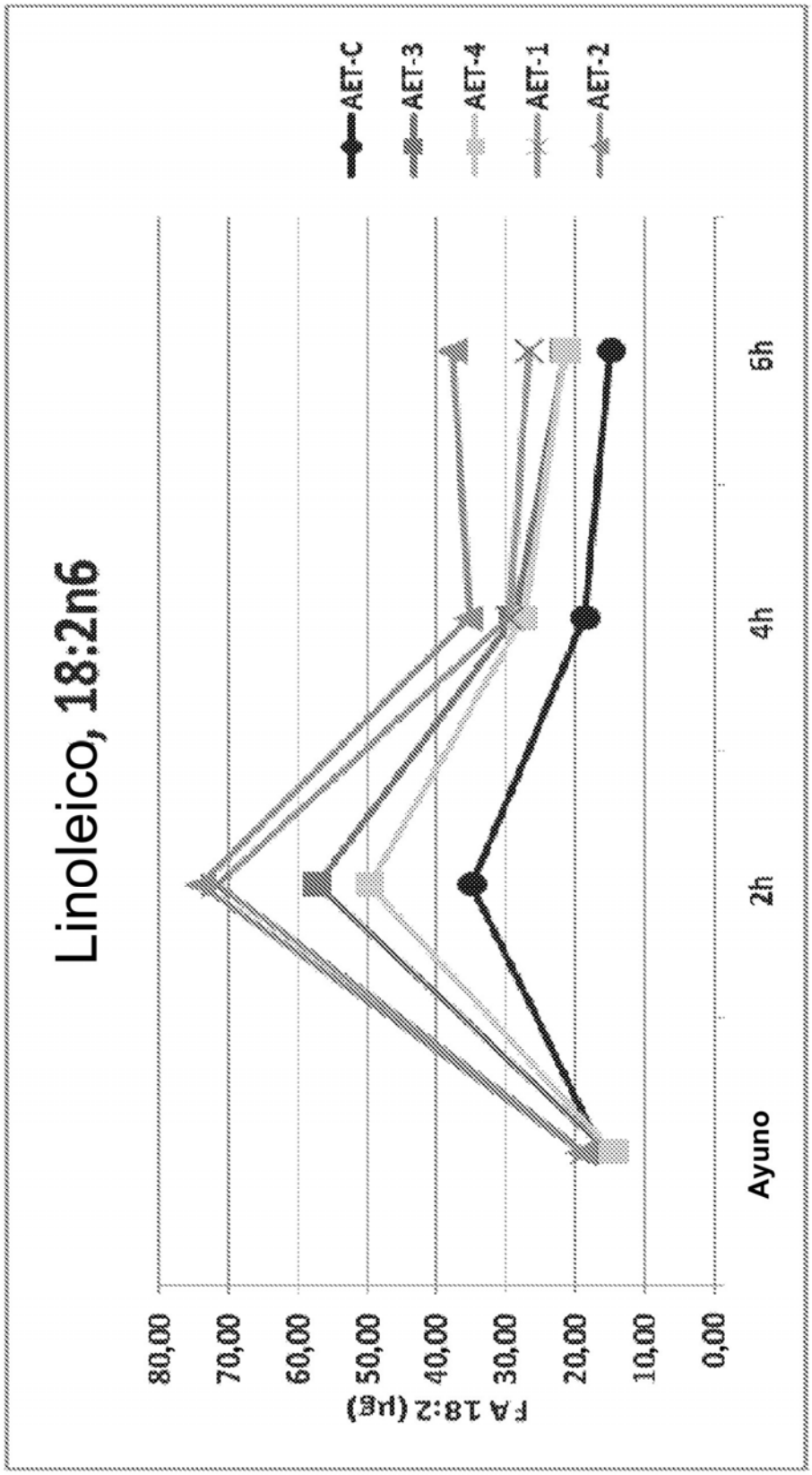


FIG. 20

Absorción linfática de ácido linolénico

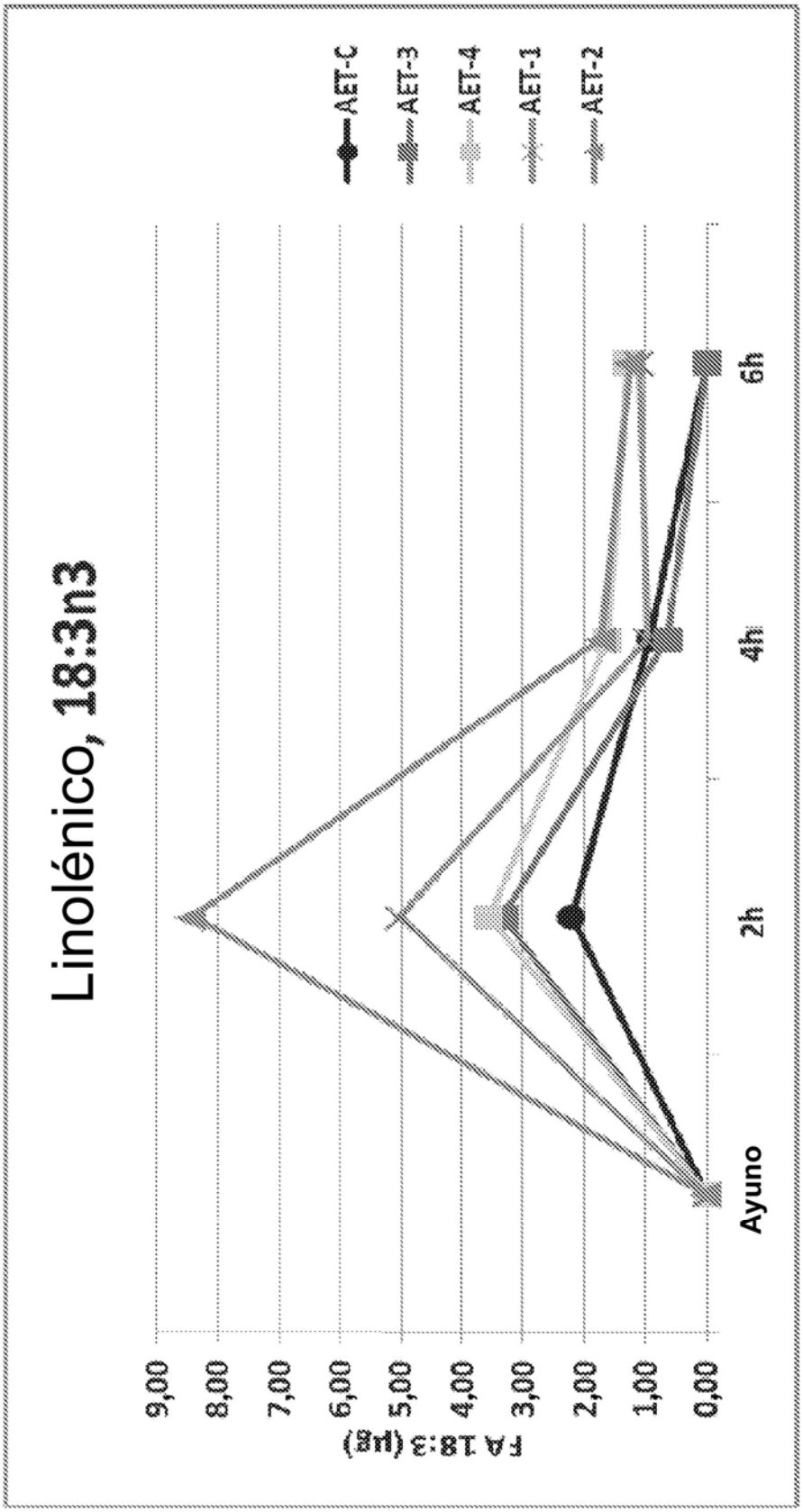


FIG. 21

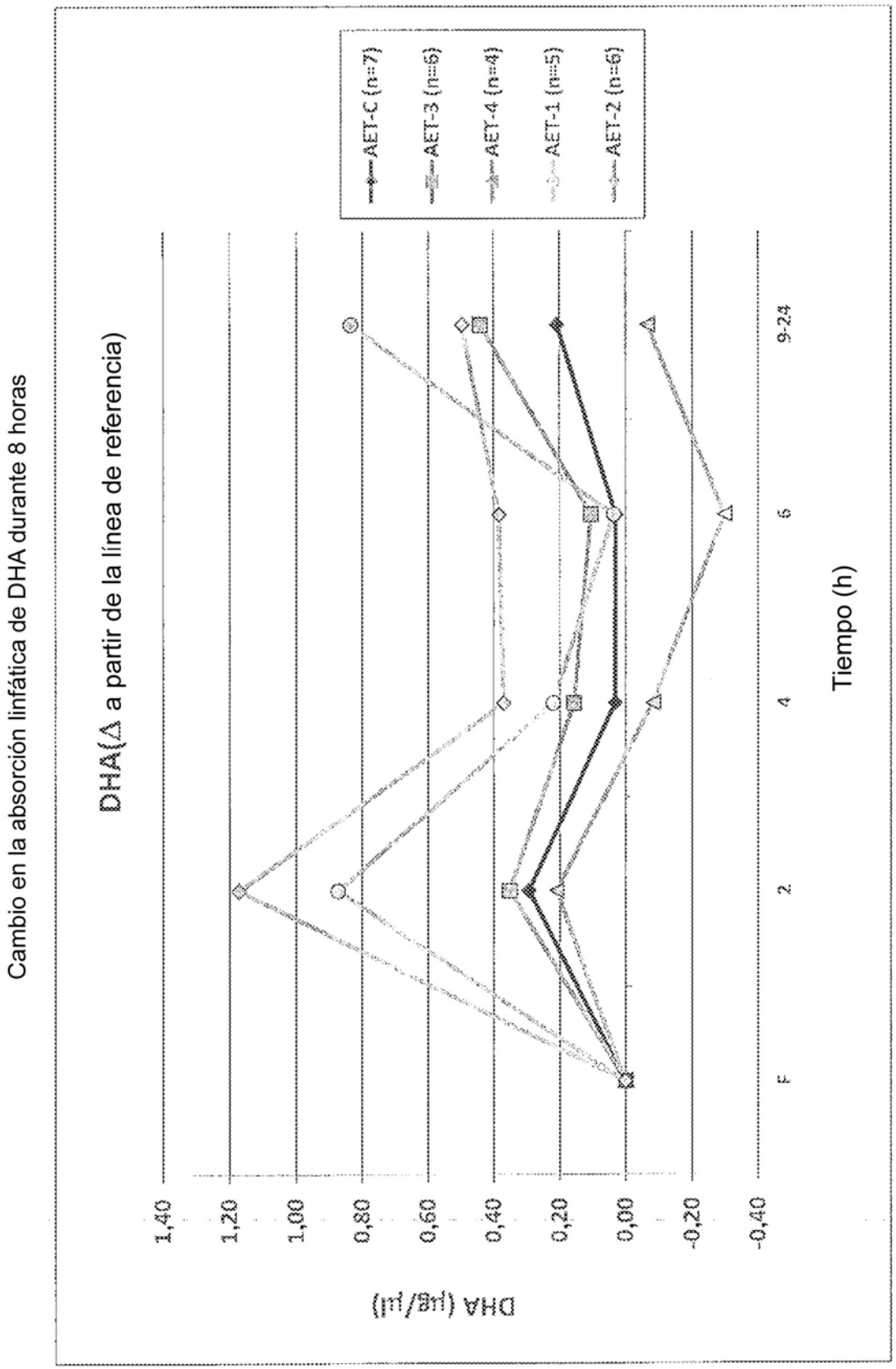

Cambio en la absorción linfática de DHA durante 8 horas
DHA(Δ a partir de la línea de referencia)
AET-C (n=7)
AET-3 (n=6)
AET-4 (n=4)
AET-1 (n=5)
AET-2 (n=6)
DHA (µg/µl)
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
-0,20
-0,40
F
2
4
6
9-24
Tiempo (h)

FIG. 22

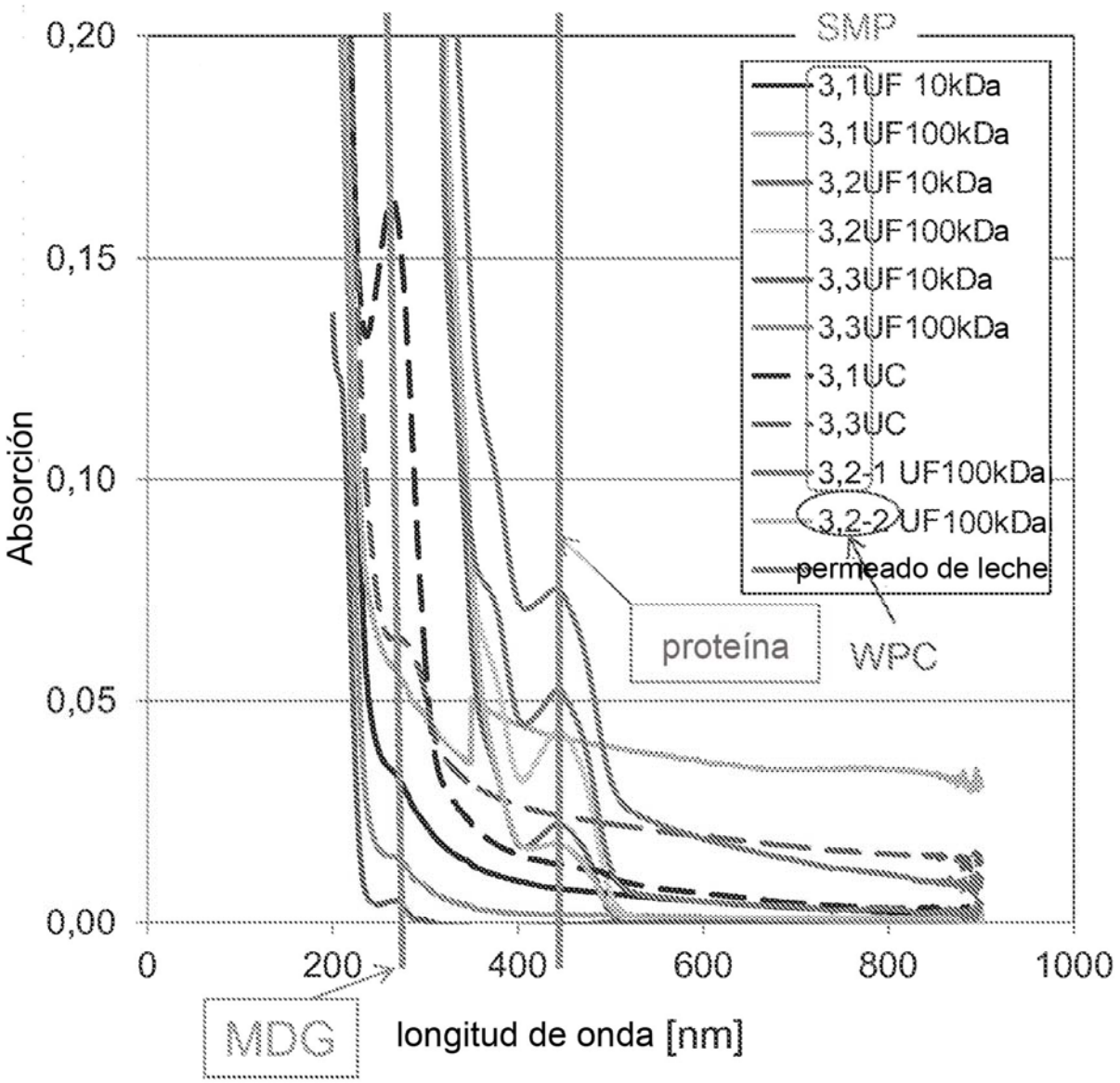

SMP
0,20
0,15
0,10
0,05
0,00
Absorción
0
200
400
600
800
1000
longitud de onda [nm]
3,1UF 10kDa
3,1UF100kDa
3,2UF10kDa
3,2UF100kDa
3,3UF10kDa
3,3UF100kDa
3,1UC
3,3UC
3,2-1 UF100kDa
3,2-2 UF100kDa
permeado de leche
proteína
WPC
MDG

FIG. 23

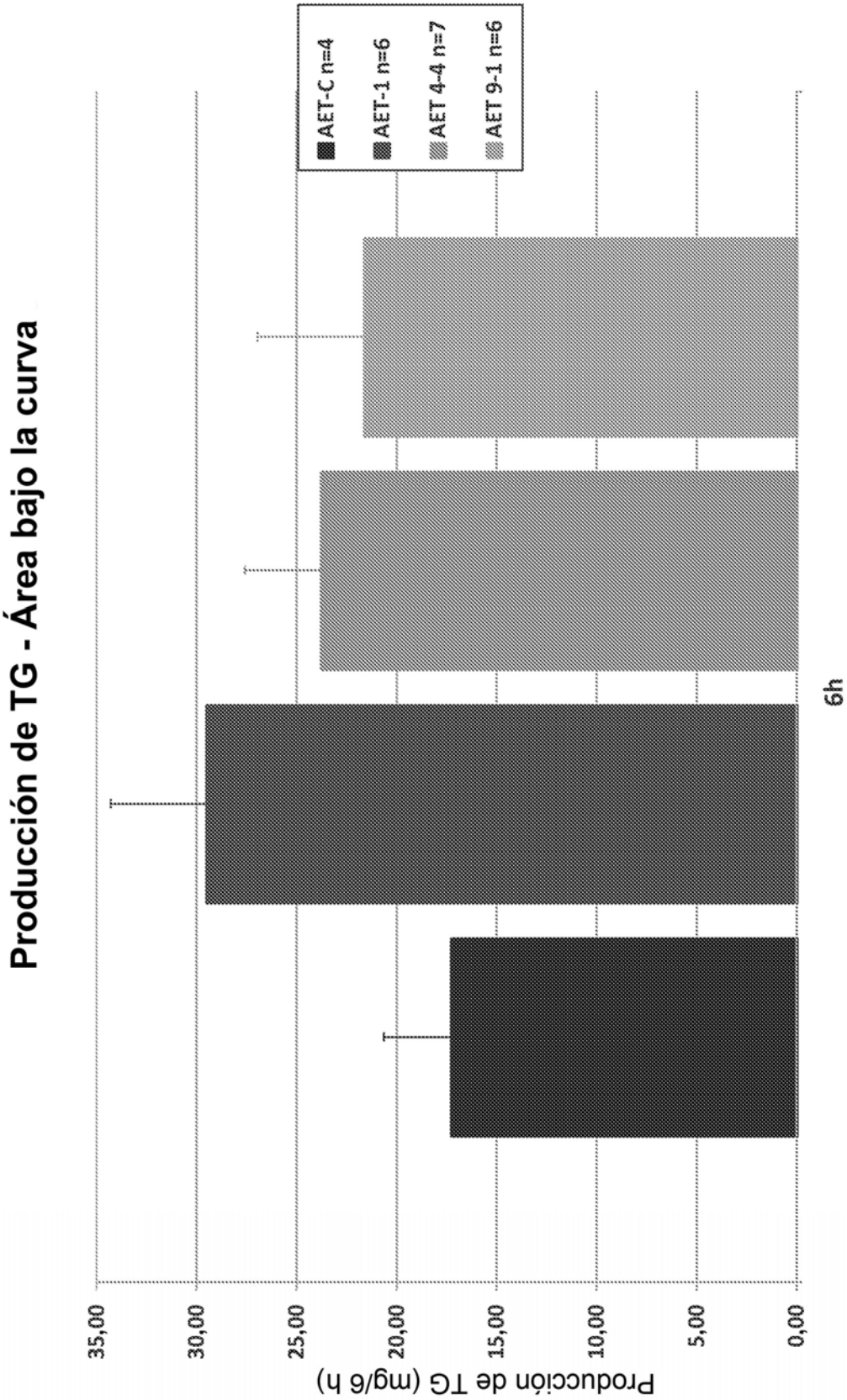

Producción de TG - Área bajo la curva
Producción de TG (mg/6 h)
35,00
30,00
25,00
20,00
15,00
10,00
5,00
0,00
AET-C n=4
AET-1 n=6
AET 4-4 n=7
AET 9-1 n=6
6h

FIG. 24