

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 946**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2009 E 09722985 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2268160**

54 Título: **Emulsiones que comprenden un derivado de PEG de tocoferol**

30 Prioridad:

16.06.2008 US 132424 P

20.03.2008 US 70381 P

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

01.03.2013

73 Titular/es:

**VIRUN, INC. (100.0%)
21118 Commerce Pointe Drive
City of Industry, CA 91789, US**

72 Inventor/es:

BROMLEY, PHILIP, J.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 396 946 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

Emulsiones que comprenden un derivado de PEG de tocoferol

5 Campo de la invención

Se proporcionan composiciones y métodos para preparar alimentos y bebidas que contienen aditivos, tales como nutracéuticos, farmacéuticos y complementos.

10 Antecedentes

Los compuestos no polares no se disuelven fácilmente en soluciones acuosas, tales como agua o cualquier otro disolvente polar. Un número de compuestos no polares se usan en composiciones para ingestión humana, por ejemplo, farmacéuticos, nutracéuticos y/o complementos de la dieta. Son ejemplares de los compuestos no polares usados en tales composiciones vitaminas y minerales, ácidos grasos y otros compuestos no polares, agentes activos no polares e ingredientes activos no polares.

El documento US2006/0088558 describe una composición de concentrado de Vitamina E y TPGS líquido, teniendo el concentrado un porcentaje significativamente mayor de TPGS por volumen unitario que las formulaciones de TPGS líquidas tradicionales mientras que proporcionan el TPGS en una forma líquida que puede usarse en geles blandos o mezclado con agua para producir concentraciones deseadas para uso comercial en complementos, bebidas, preparaciones farmacéuticas etc.

El documento WO96/36316 describe composiciones de preconcentrado farmacéutico autoemulsionantes que comprenden: (a) un compuesto medicinal lipófilo, (b) succinato de polietilenglicol 1000 de d-alfa-tocoferol (TPGS) y (c) una fase lipófila así como composiciones farmacéuticas que comprenden tales preconcentrados en combinación con una cantidad suficiente de agua para producir una emulsión estable.

El documento US2005/208082 describe una emulsión acuosa en la que la fase líquida de la emulsión incluye una combinación de una concentración terapéuticamente eficaz de un lipófilo como una concentración de Vitamina E y TPGS y una concentración de ácido linoleico. La presencia de ácido linoleico aumenta el efecto de solubilización de Vitamina E y TPGS en el lipófilo y, de esta manera, reduce la cantidad de Vitamina E y TPGS que de lo contrario se requeriría en la emulsión acuosa.

Debido a la mala solubilidad en agua, la inclusión de compuestos no polares en productos para consumo humano, por ejemplo, complementos, alimentos y bebidas, a menudo es un desafío. Las composiciones disponibles que contienen compuestos no polares, particularmente composiciones acuosas que contienen compuestos no polares, y los métodos para formular tales composiciones están limitadas. De esta manera, sigue habiendo una necesidad de desarrollar composiciones que contengan compuestos no polares y métodos para preparar las composiciones. Por consiguiente, entre los objetos de este documento está proporcionar composiciones, incluyendo composiciones acuosas, que contengan compuestos no polares y métodos para preparar las composiciones.

Sumario

La presente invención proporciona un concentrado líquido de nanoemulsión que comprende:

- un derivado de PEG de Vitamina E en una cantidad entre el 16% y el 30% en peso del concentrado;
- un disolvente polar en una cantidad entre el 60% y el 79% en peso del concentrado;
- un ingrediente activo no polar que contiene un compuesto o compuestos seleccionados entre uno cualquiera o más de ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos conjugados, compuestos de Coenzima Q10 y fitoesteroles; y
- el ingrediente activo no polar está presente en una cantidad entre el 5% y el 10% en peso del concentrado.

Se proporcionan primeras composiciones (concentrados) que contienen compuestos no polares, incluyendo concentrados líquidos de nanoemulsión. Se proporcionan también métodos que usan tales primeras composiciones para preparar otras composiciones, tales como bebidas y otros líquidos acuosos, en los que las primeras composiciones están diluidas para formar composiciones líquidas de dilución. Se proporcionan también composiciones líquidas de dilución que contienen la bebida u otro líquido acuoso y el concentrado diluido. Los concentrados contienen dispersiones y/o pueden usarse para preparar dispersiones, de cantidades eficaces de aditivos, tales como compuestos no polares, incluyendo ingredientes activos no polares tales como nutracéuticos, farmacéuticos y complementos, tales como ácidos grasos esenciales, incluyendo ácidos grasos poliinsaturados, tales como ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos conjugados y otros ácidos grasos; fitoquímicos, incluyendo fitoesteroles; otros aceites y coenzimas, incluyendo Coenzima Q10 y otros aditivos basados en aceite. Las cantidades en las composiciones diluidas resultantes son eficaces para complementar la dieta. Las composiciones proporcionadas en este documento son dispersiones estables sin separación de fases y/u otros cambios.

Por ejemplo, las composiciones proporcionadas incluyen concentrados que contienen ingredientes activos no polares, tensioactivos y disolventes polares en cantidades a las que la dilución del concentrado en un medio acuoso tal como una bebida, en una cantidad particular (por ejemplo, cualquiera de las cantidades especificadas, concentraciones y diluciones de los concentrados y cualquiera de las cantidades de los ingredientes activos no polares descritos a continuación en este documento), produce una composición líquida de dilución que contiene cantidades eficaces del ingrediente activo no polar y que tiene una o más propiedades deseables. Las composiciones proporcionadas incluyen adicionalmente composiciones líquidas de dilución, incluyendo las composiciones líquidas de dilución fabricadas a partir de los concentrados, que contienen medios acuosos, ingredientes activos no polares en cantidades eficaces y disolventes polares que tienen las propiedades deseadas. La cantidad del concentrado y/o cantidad del ingrediente activo no polar puede estar especificada. Las propiedades deseadas incluyen transparencia de las composiciones líquidas de dilución tales como composiciones que son transparentes o casi tan transparentes como el medio acuoso en ausencia del concentrado y/o en ausencia del ingrediente activo no polar; tamaño de partícula, tal como un tamaño de partícula menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, menor de 100 nm o menor de aproximadamente 100 nm, menor de 50 nm o menor de aproximadamente 50 nm, o menor de 25 nm o menor de aproximadamente 25 nm, como máximo o como promedio; turbidez, tal como un valor en Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU) menor de 200 o de aproximadamente 200; menor de 100 o aproximadamente 100, menor de 50 o aproximadamente 50, menor de 30 o aproximadamente 30, menor de 25 o aproximadamente 25, o menor de 10 o aproximadamente 10; y la ausencia de partículas visibles, cristales visibles, separación de fases y/o formación de anillo.

Los concentrados proporcionados son concentrados líquidos de nanoemulsión, que contienen tensioactivos, compuesto o compuestos no polares (que típicamente son un ingrediente activo no polar que difiere del tensioactivo) y un disolvente polar (por ejemplo, agua u otro líquido acuoso comestible, tal como un disolvente prótico polar, tal como un alcohol dihidrico o trihidrico, por ejemplo, propilenglicol y glicerina (glicerol)).

La cantidad de compuesto no polar en el concentrado está entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 10% o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, el o aproximadamente el 5, 5,2, 5,25, 6, 7, 8, 9 o 10% en peso del concentrado.

Los tensioactivos en los concentrados proporcionados tienen un valor del Equilibrio Hidrófilo Lipófilo (HLB) de entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, tal como entre 15 o aproximadamente 15 y 18 o aproximadamente 18, por ejemplo, a o aproximadamente 15, 16, 17 o 18.

Los tensioactivos incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) de Vitamina E, como se define en las reivindicaciones.

La cantidad de tensioactivo o tensioactivos en el concentrado está entre el 16% o el aproximadamente el 16% y el 30% o el aproximadamente el 30% en peso del concentrado, por ejemplo, el o aproximadamente el 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30% en peso (p/p) del concentrado.

En algunos ejemplos, la cantidad de tensioactivo o tensioactivos en el concentrado está entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 26% o aproximadamente el 26% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 26% o aproximadamente el 26% o entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 18% o aproximadamente el 18%. En algunos ejemplos, la cantidad de tensioactivo o tensioactivos en el concentrado es de o aproximadamente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o 26% en peso (p/p) del concentrado, tal como por ejemplo, 17,75%, 20,25%, 20,5%, 22,7% o 25,2% (p/p) del concentrado.

La cantidad de disolvente polar en el concentrado está entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 79% o aproximadamente el 79% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, a o aproximadamente 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 o 79% en peso (p/p) del concentrado.

En un ejemplo, la cantidad de disolvente polar en el concentrado está entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 79% o aproximadamente el 79%, entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 75% o aproximadamente el 75%, entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 76% o aproximadamente el 76%, entre el 68% o aproximadamente el 68% y el 76% o aproximadamente el 76% en peso (p/p) del concentrado. Por ejemplo, la cantidad de disolvente polar en el concentrado puede ser de o aproximadamente 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 o 80% en peso (p/p) del concentrado, tal como de o aproximadamente 74,25%, de o aproximadamente 75,8%, de o aproximadamente 68,9%, de o aproximadamente 71,74%, de o aproximadamente 63,94%, de o aproximadamente 68,79%, de o aproximadamente 68,29%, de o aproximadamente 69,02%, o de o aproximadamente 71,49% en peso (p/p) del concentrado.

Entre los tensioactivos derivados de PEG están los derivados de PEG de Vitamina E, tales como tensioactivos de derivados de tocoferol y tocotrienol, en los que el resto Vitamina E representa la región hidrófoba del tensioactivo, y está fijada, a través de un engarce, a un resto tal como un resto polietilenglicol (PEG). Los tensioactivos derivados de Vitamina E ejemplares incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos derivados de tocoferol, incluyendo derivados de polialquilenglicol de tocoferol, típicamente derivados de polietilenglicol (PEG) de tocoferol, tales como diésteres de polietilenglicol de tocoferol (TPGD), por ejemplo, succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), análogos de

TPGS, homólogos de TPGS y derivados de TPGS. Los tensioactivos ejemplares incluyen también otros derivados de PEG que tienen propiedades similares, por ejemplo, derivados de PEG de esteroides, por ejemplo, un colesterol o un sitoesterol (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de los derivados de PEG desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443) y derivados de PEG de otras vitaminas solubles en grasa, por ejemplo, algunas formas de Vitamina A (por ejemplo, Retinol) o Vitamina D (por ejemplo, Vitamina D1-D5).

Los tensioactivos incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) de Vitamina E, por ejemplo, un diéster de tocoferol polietilenglicol (TPGD). En un ejemplo, el TPGD se selecciona entre polietilenglicol de sebacato de tocoferol, polietilenglicol de dodecanodioato de tocoferol, polietilenglicol de suberato de tocoferol, polietilenglicol de azelaato de tocoferol, polietilenglicol de citraconato de tocoferol, polietilenglicol de metilcitraconato de tocoferol, polietilenglicol de itaconato de tocoferol, polietilenglicol de maleato de tocoferol, polietilenglicol de glutarato de tocoferol, polietilenglicol de glutaconato de tocoferol y polietilenglicol de ftalato de tocoferol. En otro ejemplo, el tensioactivo de TPGD es un succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), tal como TPGS-1000 y/o un d-a TPGS. En otro ejemplo, el tensioactivo es un análogo de TPGS. En un aspecto, el tensioactivo es un homólogo de TPGS, tal como, por ejemplo, un homólogo de TPGS que difiere de un compuesto precursor de TPGS por adición o retirada de una o más unidades metileno, por ejemplo, $-(CH_2)_n-$.

Los restos PEG en los tensioactivos derivados de PEG, incluyendo restos PEG en los derivados de PEG de Vitamina E, incluyen restos PEG seleccionados entre uno cualquiera o más de PEG-OH, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H, PEG metilados (m-PEG) y PEG ramificados, e incluyen restos PEG que tienen un peso molecular entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 20.000 kDa o de aproximadamente 20.000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 6000 kDa o de aproximadamente 6000 kDa, por ejemplo, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 2000 kDa o de aproximadamente 2000 kDa, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1500 kDa o aproximadamente 1500 kDa, o entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1000 kDa o aproximadamente 1000 kDa.

Los compuestos no polares ejemplares en las composiciones proporcionadas (incluyendo los concentrados líquidos de nanoemulsión) son ingredientes activos no polares que incluyen, aunque sin limitación, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos conjugados, Coenzima Q10 (por ejemplo, ubidecarenona), fitoesteroides y extractos de saw palmetto. Los ingredientes activos no polares incluyen, por ejemplo, compuestos no polares que contienen ácido Docosahexaenoico (DHA) y/o ácido Eicosapentaenoico (EPA), ácido Alfa-Linolénico (ácido α -Linolénico; ALA), ácido linolénico conjugado (CLA) y ácido gamma-linolénico (GLA), incluyendo, aunque sin limitación, aceite de pescado, aceite de algas, aceite de linaza, aceite de borraja y extracto de saw palmetto.

Los ingredientes activos no polares incluyen, aunque sin limitación, compuestos que contienen cualquier nutracéutico o farmacéutico y/o aceite soluble en grasa, tal como, por ejemplo, fármacos, hormonas, vitaminas, nutrientes, incluyendo cualquier otro compuesto lipófilo que contenga ácidos grasos esenciales, por ejemplo, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), incluyendo, por ejemplo, ácidos grasos omega-3, por ejemplo, ácidos grasos omega-3 naturales y sintéticos, por ejemplo, compuestos que contienen ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados omega-3, incluyendo ácido Eicosapentaenoico (EPA) (20:5 ω 3), ácido Docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω 3), ácido Eicosatetraenoico (24:4 ω 3); ácido Docosapentaenoico (DPA, ácido Clupanodónico) (22:5 ω 3), ácido 16:3 ω 3; 24:5 ω 3, y/o ácido nisínico (24:6 ω 3), que pueden incluir, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de algas, aceite de krill, aceite de cáñola, aceite de linaza, aceite de semilla de soja y aceite de nuez; compuestos que contienen ácidos grasos omega-3 de cadena corta, por ejemplo, ácido Alfa-Linolénico (ácido α -Linolénico; ALA) (18:3 ω 3) (por ejemplo, aceite de linaza) y ácido Estearidónico (18:4 ω 3); ésteres de un ácido graso omega-3 y glicerol, por ejemplo, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; ésteres de ácido graso omega-3 y un alcohol primario, por ejemplo, ésteres metílicos de ácido graso y ésteres de ácido graso; precursores de aceites de ácido graso omega-3, por ejemplo, precursor EPA, precursor DHA; derivados tales como derivados poliglicolizados o derivados de polioxietileno; aceites que contienen los ácidos grasos omega-3, por ejemplo, aceite de pescado (por ejemplo, aceite marino), incluyendo por ejemplo, concentrados de aceite de pescado altamente purificado, aceite de perilla, aceite de krill y aceite de algas (por ejemplo, aceite de microalgas); compuestos que contienen ácidos grasos omega-6, por ejemplo, compuestos que contienen ácidos Linoleico (18:2 ω 6) (un ácido graso de cadena corta), ácido Gamma-linolénico (GLA) (18:3 ω 6), ácido Dihomo gamma linolénico (DGLA) (20:3 ω 6), ácido Eicosadienoico (20:2 ω 6), ácido Araquidónico (AA) (20:4 ω 6), ácido Docosadienoico (22:2 ω 6), ácido Adrénico (22:4 ω 6) y/o ácido Docosapentaenoico (22:5 ω 6), por ejemplo, aceite de borraja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de pepitas de uva, aceite de cacahuete, aceite de onagra por ejemplo, aceite de onagra vespertina (*Oenothera biennis*), aceite de pepitas de grosella negra, aceite de semilla de cáñamo, extracto de espirulina, aceite de cártamo, aceite de sésamo y aceite de semilla de soja;

compuestos que contienen otros ácidos grasos, por ejemplo, triglicéridos, incluyendo triglicéridos de cadena media, lípidos polares, por ejemplo, lípidos de éter, ácido fosfórico, colina, ácidos grasos, glicerol, glicolípidos, triglicéridos y fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol); extracto de saw palmetto; y linoleato de etilo; y aceites herbales, por ejemplo, aceites de ajo y escoridina; ácidos grasos saturados de cadena corta (4:0-10:0), ácido Láurico (12:0), ácido Mirístico (14:0), ácido Pentadecanoico (15:0), ácido Palmítico (16:0), ácido Palmítoleico (16:1 ω 7), ácido Heptadecanoico (17:0), ácido Esteárico (18:0), ácido Oleico (18:1 ω 9), ácido

Araquídico (20:0);

compuestos que contienen micronutrientes, por ejemplo, vitaminas, minerales, cofactores por ejemplo, coenzimas tales como coenzima Q, por ejemplo, coenzima Q10 (CoQ10, denominada también ubiquinona, por ejemplo, ubidecarenona o una forma reducida de CoQ10, por ejemplo, ubiquinol), extracto tumérico (por ejemplo, cucuminoídes), extracto líquido de saw palmetto (por ejemplo, aceite de saw palmetto) extracto de equináceas, extracto de bayas de espino, extracto de ginseng, ácido lipoico (por ejemplo, ácido tióctico), palmitato de ascorbilo, extracto de kava, hierba de San Juan (por ejemplo, hipérico, hierba Klamath, hierba de la cabra en celo), extracto de quercetina, deshidroepiandrosterona, indol-3-carbinol;

compuestos que contienen carotenoides, incluyendo hidrocarburos y derivados alcohólicos oxigenados de hidrocarburos, por ejemplo, beta caroteno, complejos de carotenoides mixtos, luteína, licopeno, Zeaxantina, Criptoxantina, por ejemplo, beta-critoxantina, beta caroteno, complejos de carotenoides mixtos, astaxantina, bixina, cantaxantina, capsantina, capsorrubina, apo-carotenal, beta-12'-apo-carotenal, beta-caroteno, "Caroteno" (mezcla de alfa y beta-caroteno), gamma caroteno, beta critoxantina, ciolerritrina, zeaxantina, ésteres de miembros que contienen hidroxilo o carboxilo de los mismos;

compuestos que contienen vitaminas solubles en grasa, por ejemplo, Vitaminas A, D, E y K y provitaminas correspondientes y derivados de vitaminas tales como ésteres con una acción parecida a la de la vitamina A, D, E o K, por ejemplo; retinol (vitamina A) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, éster de palmitato de retinol y otros ésteres de retinol, y calciferol (vitamina D) y sus derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos y precursores de vitamina D, d-alfa tocoferol (vitamina E) y derivados de los mismos, incluyendo derivados farmacéuticos de los mismos, por ejemplo, Tocotrienoles, acetato de d-alfa tocoferol y otros ésteres de d-alfa tocoferol y palmitato de ascorbilo, una versión soluble en grasa de vitamina C;

compuestos que contienen fitoquímicos, incluyendo fitoestrógenos por ejemplo, genisteína y daidzeína, por ejemplo, isoflavonas, por ejemplo, isoflavonas de soja, flavonoides, fitoalexinas, por ejemplo, Resveratrol (3,5,4'-trihidroxitilbeno), extracto de clavo rojo y fitoesteroles;

compuestos que contienen fármacos solubles en lípidos, incluyendo formas naturales y sintéticas de fármacos inmunosupresores tales como Ciclosporina, inhibidor de proteasa tal como Ritonavir, antibióticos macrólidos y anestésicos solubles en aceite tales como Propofol, formas naturales y sintéticas de hormonas esteroideas, por ejemplo, estrógenos, estradiolos, progesterona, testosterona, cortisona, fitoestrógenos, deshidroepiandrosterona (DHEA), hormonas del crecimiento y otras hormonas;

compuestos que contienen ácidos solubles en aceite y alcoholes, por ejemplo, ácido tartárico, hidroxianisol butilado de ácido láctico, hidroxitolueno butilado, lignina, esteroides, compuestos polifenólicos, orizanol, colesterol, fitoesteroides, flavonoides tales como, aunque sin limitación, quercetina y resveratol y dialil disulfuros.

Los ingredientes activos no polares incluyen ingredientes que contienen ácidos grasos poliinsaturados, tales como compuestos que contienen uno o más de ácidos grasos omega-3, incluyendo ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido alfa-linolénico (ALA) (por ejemplo, aceites de pescado, aceites de krill, aceites de algas y/o aceites de linaza), ácidos grasos omega-6 tales como ácido gamma-linolénico (GLA) (por ejemplo, aceites de borraja); aceites grasos conjugados (por ejemplo, ácido linoleico conjugado (CLA)) y extractos de saw palmetto; e ingredientes que contienen coenzimas tales como coenzima Q, por ejemplo, Coenzima Q10 (por ejemplo, ubidecarenona); e ingredientes que contienen fitoesteroides y combinaciones de los mismos.

En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), o una combinación de los mismos. En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene DHA en una cantidad entre el 20% o aproximadamente el 20% y el 90% o aproximadamente el 90%; entre el 25% o aproximadamente el 25% y el 85% o aproximadamente el 85%; entre el 35% o aproximadamente el 35% y el 70% o aproximadamente el 70%; o entre el 25% o aproximadamente el 25% y el 40% o aproximadamente el 40% en peso (p/p), del ingrediente activo no polar. En otro aspecto, el ingrediente activo no polar contiene EPA en una cantidad entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 15% o aproximadamente el 15%; entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 13% o aproximadamente el 13%; o entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 10% o aproximadamente el 10% en peso (p/p) o del ingrediente activo no polar. En un aspecto, la cantidad de EPA no es mayor del 10% o aproximadamente el 10% o no mayor del 13% o aproximadamente el 13% en peso (p/p) del ingrediente activo no polar. Por ejemplo, los ingredientes activos no polares incluyen aceite de pescado y aceite de algas que contienen cualquiera de estos porcentajes de EPA y/o DHA.

En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene ácido alfa-linolénico (ALA). En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene ALA en una cantidad de al menos el 50% o aproximadamente el 50% en peso (p/p) del ingrediente activo no polar, tal como entre el 50% o aproximadamente el 50% y el 80% o aproximadamente el 80%, o entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 75% o aproximadamente el 75% en peso (p/p) del ingrediente activo no polar. Por ejemplo, los ingredientes activos no polares incluyen aceites de linaza que contienen cualquiera de estos porcentajes de ALA.

En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene ácido gamma-linolénico (GLA). En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene GLA en una cantidad de al menos el 22% o aproximadamente el 22% en peso (p/p) del ingrediente activo no polar. Por ejemplo, los ingredientes activos no polares incluyen un aceite de borraja que contienen GLA en una cantidad de al menos el 22% o aproximadamente el 22% en peso (p/p) del aceite de borraja.

En algunos ejemplos, el concentrado contiene más de un ingrediente activo no polar, por ejemplo, dos o más ingredientes activos no polares, tales como cualquier compuesto no polar descrito en este documento. En un ejemplo, la cantidad total de ingrediente o ingredientes activos no polares está entre aproximadamente el 5% y el 10% en peso del concentrado, por ejemplo, cuando el peso combinado del ingrediente activo no polar y el ingrediente o ingredientes activos no polares adicionales no es mayor de aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado.

Los disolventes polares contenidos en los concentrados incluyen disolventes polares próticos y polares apróticos y típicamente son disolventes polares próticos tales como disolventes polares que tienen una constante dieléctrica mayor de 15 o aproximadamente 15 o igual a 15 o aproximadamente 15, o una constante dieléctrica entre 20 o aproximadamente 20 y 90 o aproximadamente 90, tal como entre 20 o aproximadamente 20 y 80 o aproximadamente 80 (por ejemplo, a o aproximadamente o al menos a o aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 5, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, o 81); y disolventes polares que tienen un índice de polaridad de entre a o aproximadamente 3 y a o aproximadamente 9 o un momento bipolar entre en o aproximadamente 1,8 y a o aproximadamente 2,8. Los disolventes polares incluyen agua y alcoholes, tales como alcoholes monohídricos, dihídricos, trihídricos y otros alcoholes, y típicamente alcoholes distintos de alcoholes monohídricos, alcoholes que tienen dos o más grupos hidroxilo tales como alcoholes dihídricos (dos grupos hidroxilo) y trihídricos (tres grupos hidroxilo). Los disolventes polares incluyen, aunque sin limitación, glicerina, etilenglicoles tales como propilenglicol, etilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol y trimetilenglicol. Los disolventes polares pueden incluir adicionalmente polietilenglicoles de bajo peso molecular (PEG) tales como PEG con pesos moleculares de o aproximadamente o menores de o aproximadamente, 600, 400 o 200 kDa. En algunos ejemplos, el disolvente polar es agua, glicerina o propilenglicol.

Los concentrados proporcionados pueden contener uno o más ingredientes adicionales. En un ejemplo, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo en una cantidad suficiente para estabilizar el concentrado, en comparación con la ausencia del co-tensioactivo. En un aspecto, el co-tensioactivo es un fosfolípido, tal como, aunque sin limitación, una fosfatidilcolina. En un ejemplo, la cantidad de co-tensioactivo, por ejemplo, fosfolípido está entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado.

En otro ejemplo, el concentrado contiene adicionalmente un conservante, en una cantidad suficiente para conservar el concentrado, en comparación con la ausencia del conservante. Son ejemplares de los conservantes naturales, tales como alcohol bencílico y conservantes que contienen alcohol bencílico. En un ejemplo, la cantidad de conservante está entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, de o aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1% en peso del concentrado. En un ejemplo, la cantidad de alcohol bencílico está entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, a o aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1% en peso del concentrado.

En otro ejemplo, el concentrado contiene un disolvente no polar, por ejemplo, un disolvente no polar que disuelve el ingrediente activo no polar y difiere del mismo. Típicamente, la cantidad de disolvente no polar es suficiente para disolver el ingrediente activo no polar, por ejemplo, entre el 1% o aproximadamente el 1% y el 6% o aproximadamente el 6%, por ejemplo, el o aproximadamente el 1, 2, 3, 4, 5, o 6% en peso (p/p) del concentrado. El disolvente no polar típicamente es un aceite, tal como cualquier aceite adecuado para disolver el ingrediente no polar. Son ejemplares de los disolventes no polares aceite de Vitamina E, aceite de linaza, aceite de girasol y aceites vegetales y otros aceites.

En otro ejemplo, el concentrado contiene un estabilizador de emulsión. Típicamente, el estabilizador de emulsión se incluye en el concentrado en una cantidad suficiente para estabilizar el concentrado. Los estabilizadores de emulsión incluyen, aunque sin limitación, composiciones que contienen una combinación de gomas, tales como el estabilizador de emulsión de marca Saladizer®. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión contiene una o más gomas de guar, goma de xantano y alginato sódico. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión contiene goma guar, goma de xantano y alginato sódico.

En otro ejemplo, los concentrados contienen aromas. Típicamente, el aroma o aromas se incluyen en una cantidad suficiente para potenciar el sabor del concentrado, el olor del concentrado o una combinación de los mismos, en comparación con la ausencia del aroma. Los aromas incluyen, aunque sin limitación, aromas que contienen aceite de limón y D-limoneno o una combinación de los mismos, o cualquier otro aroma conocido, tal como los aromas descritos en este documento.

En otro ejemplo, cuando los concentrados contienen agua como el disolvente polar, por ejemplo, los concentrados contienen ajustadores del pH. Típicamente, el ajustador del pH contiene un ácido o una base en una cantidad suficiente para afectar al pH del concentrado en comparación con la ausencia del ajustador del pH. Los ajustadores del pH incluyen, aunque sin limitación, ácido cítrico y ácido fosfórico.

Los concentrados proporcionados incluyen, aunque sin limitación, concentrados que contienen ingredientes activos no polares que contienen PUFA, tales como ácidos grasos omega-3, ácido graso omega-6, ácido graso conjugado e ingredientes activos no polares que contienen ácido de saw palmetto.

5 En un ejemplo, el concentrado proporcionado contiene un ingrediente activo no polar que es un aceite de pescado que contiene ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (por ejemplo, un aceite de pescado que contiene un 10% de EPA y un 70% de DHA; un aceite de pescado que contiene aproximadamente un 13% de EPA y aproximadamente un 13% de DHA; o un aceite de pescado que contiene un 40% de EPA y un 20% de DHA), un tensioactivo que es succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS) o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS), y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar del aceite de pescado es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo es el o aproximadamente el 18% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 74,25% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad del ingrediente activo no polar del aceite de pescado es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o análogo de TPGS tensioactivo es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad del ingrediente activo no polar del aceite de pescado es de o aproximadamente 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico; un conservante de alcohol bencílico; y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y/o aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina.

25 En otro ejemplo, el concentrado proporcionado contiene un ingrediente activo no polar que es un aceite de algas, tal como un aceite de algas que contiene un 35% de DHA, un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar del aceite de algas es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o un tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 18% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 75,81% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de aceite de algas es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es de o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar del aceite de algas es el o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 63,94% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto de este ejemplo, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico; un conservante de alcohol bencílico; un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón.

45 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que es aceite de linaza (por ejemplo, uno que contiene el 50% o el 55% de ácidos grasos omega-3, por ejemplo, el 50% o el 55% de ácido alfa-linolénico (ALA)), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de aceite de linaza es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad del TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad del agua es el o aproximadamente el 71,74% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar del aceite de linaza es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es de aproximadamente 25,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de aceite de linaza es el o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico; un conservante de alcohol bencílico y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es aceite de Vitamina E u otro aceite.

65 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que es aceite de linaza (por ejemplo, uno que contiene 50% o 55% de ácidos grasos omega-3, por ejemplo, 50% o 55% de ALA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS), y un disolvente polar que es glicerina. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar del aceite de linaza es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente

el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de glicerina es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico.

5 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que es aceite de linaza (por ejemplo, uno que contiene el 50% o 55% de ácidos omega 3, por ejemplo, el 50% o 55% de ALA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS), y un disolvente polar que es propilenglicol. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad del ingrediente activo no polar del aceite de linaza es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de propilenglicol es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico.

15 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que contiene ácido gamma linolénico (GLA) (por ejemplo, un aceite de borraja que contiene GLA, por ejemplo, 22% de GLA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene GLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o el tensioactivo análogo de TPGS es el aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 71,74% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene GLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene GLA es el o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico. Un conservante de alcohol bencílico y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es un aceite de Vitamina E u otro aceite.

30 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que contiene ácido gamma linolénico (GLA) (por ejemplo, un aceite de borraja que contiene GLA, por ejemplo, al 22%), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es glicerina. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene GLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de glicerina es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico.

40 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que contiene ácido gamma linolénico (GLA) (por ejemplo, un aceite de borraja que contiene GLA, por ejemplo, al 22%), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es propilenglicol. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene GLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de propilenglicol es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico.

50 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que contiene ácido linoleico conjugado (CLA) (por ejemplo, 80% de CLA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene CLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 71,74% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene CLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene CLA es el o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico, un conservante de alcohol bencílico y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es un aceite de Vitamina E u otro aceite.

65 En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que contiene ácido linoleico (CLA) (por ejemplo, 80% de CLA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y

un disolvente polar que es glicerina. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene CLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de glicerina es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene

5

En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar como ácido linoleico conjugado (CLA) (por ejemplo, 80% de CLA), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS), y un disolvente polar que es propilenglicol. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar que contiene CLA es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de propilenglicol es el o aproximadamente el 69,02% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico.

10

En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar que es un extracto de saw palmetto (por ejemplo, uno que contiene entre el o aproximadamente el 85% y el o aproximadamente el 90% de ácidos grasos), un tensioactivo que es TPGS o un análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo de TPGS) y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de extracto de saw palmetto del ingrediente activo no polar es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 71,74% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de extracto de saw palmetto es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 25,2% en peso (p/p) del concentrado y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En otro aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de extracto de saw palmetto es el o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado; la cantidad de TPGS o tensioactivo análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20,2% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,79% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico, un conservante de alcohol bencílico y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es aceite de Vitamina E u otro aceite.

15

20

25

30

Los concentrados proporcionados incluyen adicionalmente concentrados que tienen ingredientes activos no polares de coenzima Q.

35

En un ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar de Coenzima Q10 (CoQ10) (por ejemplo, el compuesto comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona)), un TPGS o tensioactivo análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo), y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de CoQ10 es el o aproximadamente el 5% en peso (p/p) del concentrado, la cantidad de TPGS o análogo de TPGS es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 71,74% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico, un conservante de alcohol bencílico, y un ajustador del pH que es ácido cítrico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es un aceite de Vitamina E u otro aceite.

40

45

En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar de Coenzima Q10 (CoQ10) (por ejemplo, el compuesto comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona)), un TPGS o un tensioactivo análogo de TPGS (por ejemplo, homólogo), y un disolvente polar que es glicerina. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar CoQ10 es el o aproximadamente el 5,25% en peso (p/p) del concentrado, la cantidad de TPGS o análogo de TPGS es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de glicerina es el o aproximadamente el 71,89% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es un aceite de Vitamina E u otro aceite.

50

55

En otro ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar de Coenzima Q10 (CoQ10) (por ejemplo, el compuesto comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona)), un TPGS o un tensioactivo análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo), y un disolvente polar que es propilenglicol. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad del ingrediente activo no polar de CoQ10 es el o aproximadamente el 5,25% en peso (p/p) del concentrado, la cantidad de TPGS o análogo de TPGS es el o aproximadamente el 17,75% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de propilenglicol es el o aproximadamente el 71,89% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico. En otro aspecto, el

60

65

concentrado contiene adicionalmente D-limoneno y aromas de aceite de limón. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es un aceite de Vitamina E u otro aceite.

5 En un ejemplo, el concentrado contiene un ingrediente activo no polar de fitoesterol o fitoesteroles, un TPGS o tensioactivo análogo de TPGS (por ejemplo, un homólogo), y un disolvente polar que es agua. En un aspecto de este ejemplo, la cantidad de ingrediente activo no polar de fitoesterol o fitoesteroles es el o aproximadamente el 5,25% en peso (p/p) del concentrado, la cantidad de TPGS o análogo de TPGS es el o aproximadamente el 20% en peso (p/p) del concentrado, y la cantidad de agua es el o aproximadamente el 68,29% en peso (p/p) del concentrado. En un aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un conservante de alcohol bencílico y un
10 estabilizador de emulsión que es una combinación de goma de xantano, goma guar y/o alginato sódico. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un co-tensioactivo de fosfatidilcolina. En otro aspecto, el concentrado contiene adicionalmente un disolvente no polar que es aceite de linaza u otro aceite.

15 En algunos ejemplos, el concentrado se formula basándose en las propiedades deseadas de las composiciones de dilución resultantes generadas diluyendo el concentrado en un líquido acuoso. Típicamente, el concentrado se forma de manera que puede diluirse en un medio acuoso para producir una composición líquida de dilución que tiene uno, más de uno, todos o una combinación de las siguientes propiedades:

20 En un ejemplo, el concentrado se formula de manera que la dilución de una cierta cantidad del concentrado en una cierta cantidad de medio acuoso produce una composición líquida de dilución que tiene un tamaño de partícula deseado, típicamente un tamaño de partícula que no es mayor que un tamaño de partícula particular o es menor que un tamaño de partícula particular. El tamaño de partícula especificado puede expresarse como el tamaño de partícula medio, o un tamaño de partícula más grande en el medio acuoso. Por ejemplo, puede desearse que la
25 composición líquida de dilución contenga menos de un tamaño de partícula particular como promedio o como máximo. Por ejemplo, el concentrado puede formularse de manera que la dilución de al menos 0,5 gramos (g) o aproximadamente 0,5 g, al menos 1 g o aproximadamente 1 g, al menos 2 g o aproximadamente 2 g, al menos 5 g o aproximadamente 5 g, o al menos 10 g o aproximadamente 10 g del concentrado en o aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de un medio acuoso; o dilución del concentrado en un medio acuoso, a una dilución no mayor de 1:10 o aproximadamente 1:10, no mayor de 1:25 o aproximadamente 1:25, no mayor de 1:50 o
30 aproximadamente 1:50, no mayor de 1:100 o aproximadamente 1:100, no mayor de 1:250 o aproximadamente 1:250 o no mayor de 1:500 o aproximadamente 1:500; o la dilución del concentrado en un medio acuoso para formar una composición líquida de dilución que contiene al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, al menos 35 mg o aproximadamente 35 mg, al menos 50 mg o aproximadamente 50 mg o al menos 100 mg o aproximadamente 100 mg, al menos 250 mg o aproximadamente 250 mg, o al menos 500 mg o aproximadamente 500 mg del ingrediente
35 activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de la composición líquida de dilución, produce una composición de dilución líquida que tiene un tamaño de partícula menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, menor de 100 nm o menor de aproximadamente 100 nm, menor de 50 nm o menor de aproximadamente 50 nm o menos de 25 nm o menor de aproximadamente 25 nm, como máximo o como promedio.

40 En otro ejemplo, el concentrado se formula de manera que la dilución de una cierta cantidad del concentrado en una cantidad de medio acuoso produce una composición líquida de dilución que tiene una transparencia deseada, tal como produciendo una composición de dilución que tiene un valor de NTU deseado, típicamente un valor de NTU que no es mayor que o es menor que un valor de NTU dado, o produciendo una composición líquida de dilución que
45 es transparente o aproximadamente tan transparente como el medio acuoso antes de la adición del concentrado (es decir, en ausencia del concentrado). Por ejemplo, el concentrado puede formularse de manera que la dilución de al menos 0,5 gramos (g) o aproximadamente 0,5 g, al menos 1 g o aproximadamente 1 g, al menos 2 g o aproximadamente 2 g, al menos 5 g o aproximadamente 5 g, o al menos 10 g o aproximadamente 10 g del concentrado en de o aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de un medio acuoso; o la dilución de un
50 concentrado en un medio acuoso, a una dilución no mayor de 1:10 o aproximadamente 1:10, no mayor de 1:25 o aproximadamente 1:25, no mayor de 1:50 o aproximadamente 1:50, no mayor de 1:100 o aproximadamente 1:100, no mayor de 1:250 o aproximadamente 1:250 o no mayor de 1:500, o la dilución del concentrado en un medio acuoso para formar una composición líquida de dilución que contiene al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, al menos 35 mg o aproximadamente 35 mg, al menos 50 mg o aproximadamente 50 mg o al menos 100 mg o
55 aproximadamente 100 mg, al menos 250 mg o aproximadamente 250 mg, o al menos 500 mg o aproximadamente 500 mg del ingrediente activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de la composición líquida de dilución, produce una composición de dilución líquida que tiene un valor en Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU) de menos de 200 o aproximadamente 200, menor de 100 o aproximadamente 100, menor de 50 o aproximadamente 50, menor de 30 o aproximadamente 30, menor de 25 o aproximadamente 25 o menos de 10 o aproximadamente
60 10, o produce una composición líquida de dilución que es al menos tan transparente o al menos aproximadamente tan transparente como el medio acuoso en ausencia del concentrado (es decir, comparado con la transparencia del medio acuoso antes de la adición del concentrado).

65 En otro ejemplo, el concentrado se formula de manera que, tras la dilución, produce una composición líquida de dilución estable, por ejemplo, una composición que no contiene partículas visibles, no contiene cristales visibles, no presenta formación de anillo o una combinación de los mismos. La estabilidad puede ser durante un periodo de

tiempo especificado y/o cuando el concentrado o composición líquida de dilución se mantiene a una temperatura particular. Por ejemplo, el concentrado puede formularse de manera que la dilución de al menos 0,5 g o aproximadamente 0,5 g, al menos 1 g o aproximadamente 1 g, al menos 2 g o aproximadamente 2 g, al menos 5 g o aproximadamente 5 g, o al menos 10 g o aproximadamente 10 g del concentrado en 8 onzas fluidas (0,236588 litros), o aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de un medio acuoso; la dilución del concentrado en un medio acuoso, a una dilución no mayor de 1:10 o aproximadamente 1:10, no mayor de 1:25 o aproximadamente 1:25, no mayor de 1:50 o aproximadamente 1:50, no mayor de 1:100 o aproximadamente 1:100, no mayor de 1:250 o aproximadamente 1:250 o no mayor de 1:500; y/o la dilución del concentrado en un medio acuoso para formar una composición líquida de dilución que contiene al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, al menos 35 mg o aproximadamente 35 mg, al menos 50 mg o aproximadamente 50 mg o al menos 100 mg o aproximadamente 100 mg, al menos 250 mg o aproximadamente 250 mg, o al menos 500 mg o aproximadamente 500 mg del ingrediente activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de la composición líquida de dilución, produce una composición de dilución líquida que no contiene partículas visibles, no contiene cristales visibles, no presenta separación de fases y/o no presenta formación de anillo y/o tiene un sabor y/u olor agradables. El concentrado puede formularse de manera que la composición líquida de dilución permanezca libre de partículas visibles, permanezca libre de cristales visibles, permanezca libre de separación de fases, permanezca libre de formación de anillo y/o tenga un sabor y olor agradables, cuando el concentrado y/o la composición líquida de dilución se almacena a temperatura ambiente, o a una temperatura refrigerada, o a una temperatura congelada. El almacenamiento puede ser por ejemplo, durante al menos un día, al menos una semana, al menos treinta días o al menos un año.

El medio acuoso puede ser una bebida tal como por ejemplo, agua, zumo, soda, té, café, bebidas deportivas, bebidas nutricionales, bebidas energéticas, leche y otras bebidas, incluyendo las descritas en este documento.

Se describen también composiciones líquidas de dilución, que contienen los concentrados diluidos en un medio acuoso, por ejemplo, una bebida. Las composiciones líquidas de dilución pueden contener cualquiera de los concentrados proporcionados. De esta manera, las composiciones líquidas de dilución contienen los ingredientes activos no polares en medio acuoso, tal como bebidas que son deseables para consumo humano. Las composiciones líquidas de dilución incluyen aquellas fabricadas diluyendo los concentrados, tal como aquellos que tienen las propiedades que se han descrito anteriormente, tales como un tamaño de partícula deseado, transparencia, valor de NTU y/o estabilidad, por ejemplo, ausencia de formación de anillo, cristales visibles, separación de fases y/o sabor/olor agradables, por ejemplo, de acuerdo con las especificaciones descritas anteriormente.

En un ejemplo, el medio acuoso contenido en la composición líquida de dilución es una bebida tal como por ejemplo, agua, soda, leche, té, café, zumo, bebida energética o una bebida deportiva o nutricional. En un aspecto, la composición líquida de dilución es tan transparente o aproximadamente tan transparente como el medio acuoso, tal como la bebida antes de la adición del concentrado (por ejemplo, en comparación con la ausencia del concentrado) y/o permanece tan transparente o aproximadamente tan transparente como la bebida cuando se almacena a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C) o a una temperatura refrigerada (por ejemplo, 0-10 °C o aproximadamente 0-10 °C, por ejemplo, a o aproximadamente 4 °C) o a una temperatura congelada (por ejemplo, -20 °C o aproximadamente -20 °C) en el que el almacenamiento es durante al menos un día, al menos una semana, al menos treinta días o al menos un año.

La cantidad del concentrado en la composición líquida de dilución puede estar especificada. Por ejemplo, las composiciones líquidas de dilución incluyen aquellas que contienen al menos 0,5 gramos (g) o aproximadamente 0,5 g, al menos 1 g o aproximadamente 1 g, al menos 2 g o aproximadamente 2 g, al menos 5 g o aproximadamente 5 g, o al menos 10 g o aproximadamente 10 g del concentrado por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso; o que contienen el concentrado en una dilución no mayor de 1:10 o aproximadamente 1:10, no mayor de 1:25 o aproximadamente 1:25, no mayor de 1:50 o aproximadamente 1:50, no mayor de 1:100 o aproximadamente 1:100, no mayor de 1:250 o aproximadamente 1:250 o no mayor de 1:500; o que contiene al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, al menos 35 mg o aproximadamente 35 mg, al menos 50 mg o aproximadamente 50 mg o al menos 100 mg o aproximadamente 100 mg, al menos 250 mg o aproximadamente 250 mg, o al menos 500 mg o aproximadamente 500 mg del ingrediente activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso. Las composiciones líquidas de dilución típicamente tienen una o más propiedades deseadas, tales como tamaño de partícula, transparencia, valor de NTU, estabilidad, por ejemplo, están libres de cristales, separación de fases, formación de anillo o sabor/olor desagradables, tal como durante al menos una cantidad de tiempo especificada cuando se almacenan en condiciones de almacenamiento especificadas.

Por ejemplo, las composiciones incluyen composiciones líquidas de dilución que tienen un tamaño de partícula menor de 500 o aproximadamente 500, menor de 300 o aproximadamente 300, menor de 200 o aproximadamente 200 nm, menor de 100 o aproximadamente 100 nm, menor de 50 o aproximadamente 50 nm o menor de 25 o aproximadamente 25 nm como promedio o como máximo; aquellas que tienen un valor de NTU menor de 500 o aproximadamente 500, menor de 300 o aproximadamente 300, menor de 200 o aproximadamente 200, menor de 100 o aproximadamente 100, menor de 50 o aproximadamente 50, menor de 25 o aproximadamente 25, o menor de 10 o aproximadamente 10; aquellas que contienen partículas visibles no contienen cristales visibles, no presentan formación de anillo y/o separación de fases; y/o permanecen libres de (o no presentan) partículas visibles, cristales

visibles, formación de anillo y/o separación de fases y/o sabor/olor desagradables cuando se almacenan a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C) o a una temperatura refrigerada (por ejemplo, 0-10 °C o aproximadamente 0-10 °C, por ejemplo, a o aproximadamente 4 °C) o a una temperatura de congelación (por ejemplo, -20 °C o aproximadamente -20 °C), cuando se almacenan durante al menos un día, al menos una semana, al menos treinta días o al menos un año.

También se describen métodos para preparar los concentrados y métodos para preparar las composiciones líquidas de dilución. Generalmente, los métodos para preparar los concentrados se realizan generando, por separado, una fase oleosa y una fase acuosa, y mezclando las dos fases, típicamente por emulsión, para formar el concentrado, que es un concentrado líquido de nanoemulsión. Los ingredientes de la fase oleosa se añaden para formar la fase oleosa y los ingredientes de la fase acuosa se añaden para formar la fase acuosa. Los ingredientes se seleccionan a partir de los ingredientes de los concentrados, como se describe en este documento, que típicamente incluyen un compuesto no polar, un tensioactivo y un disolvente polar, como se describe en este documento. Típicamente, los ingredientes de la fase oleosa incluyen el compuesto o compuestos no polares, típicamente un ingrediente o ingredientes activos no polares del concentrado y los ingredientes de la fase acuosa incluyen el disolvente polar. Los ingredientes se añaden en cantidades dentro del intervalo de concentración apropiado para proporcionar concentrados como se describe en este documento. En un ejemplo, los ingredientes de la fase acuosa incluyen el tensioactivo. En otro ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo. En un ejemplo, los ingredientes de la fase acuosa y los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo.

Las cantidades del tensioactivo o tensioactivos, el ingrediente o ingredientes activos no polares, y el disolvente polar se seleccionan en base a los intervalos de concentración apropiados de estos ingredientes en el concentrado resultante. Por ejemplo, el ingrediente activo no polar se incluye a una cantidad entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 10% o aproximadamente el 10% en peso (p/p) del concentrado final; el tensioactivo se incluye a una cantidad que está entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 30% o aproximadamente el 30% en peso (p/p) del concentrado final; y el disolvente polar se incluye en una cantidad que está entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 79% o aproximadamente el 79% en peso (p/p) del concentrado final como se ha descrito anteriormente.

En un ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa que incluyen adicionalmente el disolvente o disolventes no polares. En un ejemplo, el concentrado se prepara con un primer y segundo ingredientes de fase oleosa y el primer ingrediente de la fase oleosa incluye el ingrediente activo no polar y el disolvente. En un ejemplo, el disolvente contiene un aceite, distinto del ingrediente activo no polar, tal como por ejemplo, Vitamina E, aceite de linaza y/o aceite de cártamo.

En un ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa y/o los ingredientes de la fase acuosa contienen el co-tensioactivo en una cantidad suficiente para estabilizar el concentrado, tal como un fosfolípido, por ejemplo, fosfatidilcolina. En un ejemplo, la cantidad de fosfolípidos está entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa y/o los ingredientes de la fase acuosa contienen adicionalmente al menos un conservante en una cantidad suficiente para conservar el concentrado, tal como por ejemplo, un conservante que contiene alcohol bencílico. En un ejemplo, la cantidad del conservante y/o el alcohol bencílico está entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado.

En otro ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa y/o los ingredientes de la fase acuosa contienen adicionalmente un estabilizador de emulsión, en una cantidad suficiente para estabilizar el concentrado, tal como un estabilizador de emulsión que contiene una combinación de gomas, tal como una cualquiera o más de goma de guar, goma de xantano y alginato sódico.

En un método ejemplar de fabricación del concentrado, una fase oleosa se genera mezclando los ingredientes de fase oleosa en un primer recipiente y calentando los ingredientes de la fase oleosa; una fase acuosa se genera mezclando uno o más ingredientes de fase acuosa en un segundo recipiente y calentando los ingredientes de la fase acuosa; y las fases oleosa y acuosa se emulsionan para generar el concentrado.

En otro método ejemplar proporcionado, se genera una fase oleosa mezclando uno o más primeros ingredientes de fase oleosa en el primer recipiente y calentando los primeros ingredientes de la fase oleosa al menos hasta que los primeros ingredientes de la fase oleosa se disuelvan; después se añaden uno o más ingredientes adicionales de la fase oleosa al primer recipiente; y mezclar y calentar el primer ingrediente y adicionales de la fase oleosa; se genera una fase acuosa mezclando uno o más ingredientes de fase acuosa en un segundo recipiente y calentando el ingrediente o ingredientes de fase acuosa; y las fases acuosa y oleosa se emulsionan, para generar el concentrado.

El calentamiento y mezcla de las fases acuosa y oleosa puede realizarse simultánea o secuencialmente, en cualquier orden.

En cualquiera de los métodos para preparar los concentrados, las etapas de mezcla (por ejemplo, mezcla de las fases oleosas y/o acuosas) pueden realizarse con una mezcladora convencional, tal como cualquiera de las mezcladoras convencionales indicadas en este documento, o con cualquier otra mezcladora descrita en este

documento, tal como con un homogeneizador. En cualquiera de los métodos proporcionados, el calentamiento puede realizarse usando uno o más aparatos de calentamiento tales como por ejemplo, una placa caliente, una camisa de agua o cualquiera de los aparatos de calentamiento indicados en este documento. En un ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa se calientan con un primer aparato de calentamiento y los ingredientes de la fase acuosa se calientan con un segundo aparato de calentamiento. En un ejemplo, el calentamiento implica calentar los ingredientes a 60 °C o aproximadamente a 60 °C, o a o aproximadamente a 70 °C o a o aproximadamente a 71 °C. En un ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa y/o de la fase acuosa se calientan entre aproximadamente entre a 45 °C o aproximadamente a 45 °C y a 85 °C o aproximadamente a 85 °C, por ejemplo; a o aproximadamente a 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 o 85 °C.

En cualquiera de los métodos, el emulsionante puede realizarse usando un homogeneizador, tal como cualquier homogeneizador descrito en este documento. En un ejemplo, el emulsionado se realiza entre 850 rpm o aproximadamente 850 rpm y 1200 rpm o aproximadamente 1200 rpm. En otro ejemplo, se realiza a o aproximadamente 30 rpm.

En algunos ejemplos, los métodos incluyen adicionalmente enfriar rápidamente la emulsión que se está formando durante la etapa de emulsionado. En algunos ejemplos, el enfriamiento rápido da como resultado el enfriamiento de la emulsión que se está formando entre 25 °C o aproximadamente a 25 °C y a 43 °C o aproximadamente a 43 °C, tal como a 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o a 44 °C, por ejemplo, entre a o aproximadamente a 25 °C y a o aproximadamente a 35 °C, o entre a o aproximadamente a 35 °C y a o aproximadamente a 43 °C. En un ejemplo, el enfriamiento de la emulsión da como resultado menos de o aproximadamente 60 minutos, menor de o aproximadamente 30 minutos, o entre en o aproximadamente 30 y en o aproximadamente 60 minutos. Son ejemplares de los medios para realizar el enfriamiento rápido incluyen al hacer pasar repetidamente las fases a través de un aparato de enfriamiento fijado a un recipiente.

Los métodos pueden incluir adicionalmente añadir uno o más aromas (por ejemplo, aceite de limón, D-limoneno) y/o uno o más ajustadores del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido fosfórico) al concentrado, por ejemplo, después de emulsionar las fases oleosa y acuosa. El pH típicamente se mide simultáneamente con, antes de y/o después de la adición del ajustador del pH, y la cantidad de ajustador del pH se determina mediante el pH del concentrado. Típicamente, el ajustador del pH comprende un ácido o una base en una cantidad suficiente para afectar al pH del concentrado.

En un ejemplo de los métodos, los ingredientes se añaden al recipiente o recipientes simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. En otro ejemplo, los ingredientes (por ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa y/o de la fase acuosa) se añaden a los recipientes en un orden particular, tal como el orden específico proporcionado en este documento, por ejemplo, en los ejemplos individuales proporcionados. En un ejemplo, donde los ingredientes de la fase acuosa contienen un disolvente polar (por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerina u otro diol tal como otro alcohol de azúcar) y un estabilizador de emulsión, los ingredientes de la fase acuosa se añaden secuencialmente en el siguiente orden: 1) disolvente polar (por ejemplo, agua, propilenglicol o glicerina); 2) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, donde los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo, el compuesto no polar y un conservante, los ingredientes de la fase oleosa se añaden secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) compuesto no polar (es decir, ingrediente activo no polar). En otro ejemplo, en el que los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo, el compuesto no polar, un conservante y un estabilizador de emulsión, los ingredientes de la fase oleosa se añaden al recipiente de la fase oleosa secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) compuesto no polar; y 4) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, donde los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo, el compuesto no polar, un conservante, un disolvente y un estabilizador de emulsión, los ingredientes de la fase oleosa se añaden al recipiente de fase oleosa secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) compuesto no polar; y 5) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, donde los ingredientes de la fase oleosa contienen el tensioactivo, el compuesto no polar, un conservante, un disolvente no polar, un co-tensioactivo y un estabilizador de emulsión, los ingredientes de la fase oleosa se añaden al recipiente de la fase oleosa secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) compuesto no polar y 6) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, donde la fase acuosa contiene un disolvente polar y un tensioactivo, el disolvente polar y el tensioactivo se añaden secuencialmente en este orden. En otro ejemplo, donde la fase oleosa contiene un disolvente no polar, un conservante, un co-tensioactivo, un tensioactivo y un compuesto no polar, el disolvente no polar, el conservante y el co-tensioactivo se añaden y mezclan hasta que se disuelve el co-tensioactivo; el tensioactivo se añade hasta que se disuelve; y se añade el ingrediente activo no polar, en ese orden.

En un ejemplo, los métodos para producir los concentrados se realizan usando procesos a escala experimental, como se proporciona en este documento. En otro ejemplo, particularmente con grandes lotes de los concentrados, los métodos se realizan con un proceso a gran escala, como se describe más adelante en este documento, tal como los procesos a gran escala ejemplares ilustrados en la Figura 1.

En un ejemplo, donde el disolvente polar es agua, el agua se purifica en primer lugar haciéndola pasar a través de purificadores. En un ejemplo, la purificación de agua se realiza haciéndola pasar a través de purificadores,

secuencialmente, en el siguiente orden: un filtro de carbono, un equipo de intercambio de iones, un equipo de ósmosis inversa, un filtro de punto final de 100 micrómetros y un filtro de punto de uso de 50 micrómetros. En este ejemplo, después de la purificación, el agua se añade con los otros ingredientes de la fase acuosa a un tanque de fase acuosa. El ingrediente o ingredientes de la fase acuosa se mezclan después usando una mezcladora convencional fijada al tanque, por ejemplo, montada en la parte superior del tanque. Un aparato de calentamiento (típicamente la camisa de agua en el tanque de fase acuosa) se usa para calentar los ingredientes de la fase acuosa durante la generación de la fase acuosa, típicamente a un calor bajo (por ejemplo, 60 °C). Para generar la fase oleosa, el ingrediente o ingredientes de la fase oleosa se pesan/miden y se añaden a un tanque de fase oleosa. Los ingredientes de la fase oleosa se mezclan usando una mezcladora convencional fijada al tanque de la fase oleosa, por ejemplo, montada en el tanque. Un aparato de calentamiento (típicamente la camisa de agua en el tanque de fase oleosa) se usa para calentar los ingredientes de la fase oleosa durante la generación de la fase acuosa, típicamente a un calor bajo (por ejemplo, 60 °C). Una vez que las fases oleosa y acuosa alcanzan 60 °C, y después de que los componentes de la fase oleosa se hayan disuelto, las fases oleosa y acuosa se combinan transfiriendo la fase oleosa al recipiente de fase acuosa, a través de un medio de transferencia. Para este proceso, un homogeneizador montado en el tanque de fase acuosa, se conecta, por ejemplo, a 850-1200 rpm. Las válvulas de bola se abren entonces y la bomba de transferencia se conecta, efectuando de esta manera la transferencia de la fase oleosa líquida al tanque de fase acuosa a través del tubo o tubos de transferencia. A medida que las fases se combinan, la mezcla se homogeneiza por la mezcla continua con el homogeneizador. El homogeneizador puede ajustarse, por ejemplo, ajustando la placa deflectora en el homogeneizador para conseguir y mantener una emulsión, por ejemplo, moviendo la placa deflectora adicionalmente durante la formación de la emulsión y/o adicionalmente fuera de la emulsión en formación. Durante la etapa de emulsión, la emulsión en formación se enfría, típicamente se enfría rápidamente, haciendo pasar repetidamente la emulsión en formación a través de un enfriador de recirculación, que está fijado al tanque de la fase acuosa. La emulsión se transfiere, a través de un medio de transferencia a un tanque de contención/envasado, donde los ingredientes adicionales pueden añadirse y/o la mezcla puede evaluarse. Los ingredientes adicionales se mezclan en el concentrado usando una mezcladora convencional. Se usa un filtro de producto final para filtrar el concentrado antes de su uso.

Puede usarse cualquiera de los métodos para producir los concentrados para preparar cualquiera de los concentrados proporcionados, como se describe en este documento.

Se describen también métodos para producir las composiciones líquidas de dilución que contienen los concentrados, tales como bebidas que contienen los concentrados. Estos métodos incluyen métodos para proporcionar aditivos basados en aceite, por ejemplo, en un alimento o bebida. Estos métodos incluyen añadir cualquiera de los concentrados proporcionados, por ejemplo, concentrados líquidos de nanoemulsión a un medio acuoso, tal como una bebida. Típicamente, el concentrado se añade al medio por ejemplo, bebida de manera que el medio contiene una cantidad eficaz del aditivo (por ejemplo, el ingrediente activo no polar).

La cantidad eficaz del aditivo, tal como el ingrediente activo no polar es la cantidad y/o concentración del aditivo necesaria para evitar, curar, mejorar, detener o detener parcialmente un síntoma de una enfermedad o trastorno o la cantidad y/o concentración deseada para la ingesta de un individuo tal como ingesta diaria y/o complemento nutricional, por ejemplo, una cantidad suficiente para potenciar la propiedad nutricional, farmacéutica, nutracéutica, sanitaria o energética de un alimento, bebida u otro producto consumible. En algunos ejemplos, el concentrado se añade al medio acuoso de manera que la composición líquida de dilución resultante contiene una cantidad eficaz de un compuesto no polar particular, por ejemplo, una cantidad particular por volumen o peso de la composición tal como por ejemplo, al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, al menos 35 mg o aproximadamente 35 mg, al menos 50 mg o aproximadamente 50 mg o al menos 100 mg o aproximadamente 100 mg, al menos 250 mg o aproximadamente 250 mg, o al menos 500 mg o aproximadamente 500 mg del ingrediente activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de la composición líquida de dilución.

En un ejemplo, una cantidad eficaz es una concentración o cantidad de la nanoemulsión líquida donde al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, típicamente al menos 35 mg, por ejemplo, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800, 900 1000, 1500, 2000 mg, o más del ingrediente activo no polar está contenido en al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso.

La Solicitud Provisional de Estados Unidos con N° de Serie: 61/070.381, presenta el 20 de marzo de 2008 titulada "COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS", y la Solicitud Provisional de Estados Unidos con N° de Serie 61/132.424, presentada el 16 de junio de 2008 titulada "COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS," cada una de Philip Bromley, desvelan, por ejemplo, composiciones que contienen compuestos no polares y tensioactivos tales como derivados de PEG de Vitamina E, tales como succinato de Polietilenglicol de tocoferol (TPGS) y análogos de TPGS, incluyendo homólogos de TPGS y métodos para preparar las composiciones.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** expone un proceso **100** a gran escala ejemplar de los métodos proporcionados para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión. Este proceso es ejemplar y pueden usarse variaciones. En este

ejemplo, se usa agua **101** como el disolvente polar y el agua en primer lugar se purifica haciéndola pasar a través de los siguientes purificadores, secuencialmente, en el siguiente orden: un filtro **105** de carbono, un equipo **106** de intercambio de iones, un equipo **107** de ósmosis inversa, un filtro **108** de punto final de 100 micrómetros, y un filtro **109** de punto de uso de 50 micrómetros. Después de la purificación, el agua se añade, con los otros ingredientes de la fase acuosa, al tanque **103** de fase acuosa. En otros ejemplos, el disolvente polar es otro disolvente polar, tal como glicerina o propilenglicol. En el ejemplo ilustrado el ingrediente o ingredientes de la fase acuosa se mezclan después usando una mezcladora **111** convencional fijada al tanque, por ejemplo, montada en la parte superior del tanque. Un aparato de calentamiento (típicamente la camisa de agua en el tanque de fase acuosa) se usa para calentar los ingredientes de la fase acuosa durante la generación de fase acuosa, típicamente a un calor bajo (por ejemplo, 60 °C). Para generar la fase oleosa, el ingrediente o ingredientes de la fase oleosa se pesan/miden y se añaden al tanque **102** de fase oleosa. Los ingredientes de la fase oleosa se mezclan usando una mezcladora **111** convencional fijada al tanque de la fase oleosa, por ejemplo, montada en el tanque. Un aparato de calentamiento (típicamente la camisa de agua en el tanque de la fase oleosa) se usa para calentar los ingredientes de la fase oleosa durante la generación de la fase acuosa, típicamente a un calor bajo (por ejemplo, 60 °C). Una vez que las fases oleosa y acuosa alcanzan los 60 °C, y después de que los componentes de la fase oleosa se hayan disuelto, las fases oleosa y acuosa se combinan transfiriendo la fase oleosa al recipiente de fase acuosa, a través de un medio **112** de transferencia. Para este proceso, se conecta un homogeneizador **110** montado en el tanque de fase acuosa, por ejemplo, a 850-1200 rpm. Las válvulas de bola se abren entonces y la bomba de transferencia se conecta, efectuando de esta manera la transferencia de la fase acuosa líquida al tanque de fase acuosa a través del tubo o tubos de transferencia. A medida que se combinan las fases, la mezcla se homogeniza mediante la mezcla continua con el homogeneizador **110**. El homogeneizador puede ajustarse, por ejemplo, ajustando la placa deflectora en el homogeneizador para conseguir y mantener una emulsión, por ejemplo, moviendo la placa deflectora adicionalmente a la emulsión en formación y/o adicionalmente fuera de la emulsión en formación. Durante la etapa de emulsión, la emulsión que se está formando se enfría, típicamente se enfría rápidamente, haciendo pasar repetidamente la emulsión que se está formando a través de un enfriador **115** de recirculación (por ejemplo, Modelo N° OC-1000 RO, comercializado por Turmoil, West Swanzey, NH), que se fija al tanque de fase acuosa. La emulsión se transfiere, a través del medio **112** de transferencia a un tanque **104** de contención/envasado, donde pueden añadirse ingredientes adicionales y/o la mezcla puede evaluarse. Los ingredientes adicionales se mezclan en el concentrado usando una mezcladora **111** convencional. Se usa un filtro **113** de producto final para filtrar el concentrado antes de su uso.

Descripción detallada

Esbozo

A. DEFINICIONES	32
B. COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPUESTOS NO POLARES	66
1. Concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen los compuestos no polares	68
a. Formulación de los concentrados líquidos	70
i. Ingredientes comunes e intervalos de concentración típicos	72
ii. Evaluación del concentrado inicial	75
(1) Transparencia	75
(2) Evaluación empírica	78
(3) Tamaño de partícula	78
(4) Medición de la turbidez	79
iii. Selección de una formulación y modificación de formulaciones	80
b. Compuestos no polares	82
i. Ingredientes activos que contienen Ácido Graso Poliinsaturado (PUFA)	85
(1) Compuestos de ácido graso omega-3	87
(a) DHA/EPA	87
(i) Aceites de pescado	88
(ii) Aceite de algas	90
(b) Aceite de linaza - omega 3 (ALA)	91
(2) Compuestos omega-6	92
(a) Aceite de borraja (Ácido Gamma-Linolénico (GLA))	92
(3) Extracto de Saw Palmetto	93

ES 2 396 946 T3

(4) Ácido Linoleico Conjugado (CLA)	93
ii. Ingredientes Activos de Coenzima Q	94
(1) Coenzima Q10	94
iii. Ingredientes Activos que Contienen Fitoesterol	95
c. Tensioactivos	96
i. Tensioactivos derivados de Vitamina E	98
(1) Derivados de PEG de Vitamina E	99
(a) Tocoferoles y Tocotrienoles	100
(b) Restos PEG	100
(c) Engarces	101
(d) Polietilenglicol de Tocoferol y diésteres de polietilenglicol de Tocotrienol (ésteres de ácido dicarboxílico de Vitamina E unida a PEG)	101
(e) Otros Ésteres de PEG de Vitamina E	103
(f) Tensioactivos de TPGS	104
ii. Concentración del tensioactivo	105
iii. HLB	106
d. Co-tensioactivos (emulsionantes)	107
i. Fosfolípidos	107
e. Disolventes polares	108
f. Conservantes y Esterilizadores	111
g. Estabilizadores de emulsión (co-emulsionante)	112
h. Disolventes no polares	113
i. Aromas	114
j. Ajustadores del pH	115
2. Formas en polvo de las composiciones	115
3. Composiciones de dilución líquidas que contienen los concentrados diluidos	119
a. Transparencia	121
i. Transparencia determinada por evaluación empírica	122
ii. Transparencia determinada por el tamaño de partícula o el número de partículas	123
iii. Turbidez	123
b. Estabilidad	124
c. Características deseables para consumo humano	125
d. Seguridad	126
e. Biodisponibilidad oral	126
C. MÉTODOS PARA PREPARAR CONCENTRADOS DE NANOEMULSIÓN LÍQUIDA QUE CONTIENEN COMPUESTOS NO POLARES	126
1. Equipo para preparar los concentrados	127
2. Escalas	127
a. Purificadores incluyendo filtros	128
b. Recipientes para mezclar los ingredientes	129
c. Mezcladoras	130
d. Aparatos calefactores	132
e. Aparatos de enfriamiento	132
f. Medios de transferencia	133
g. Equipo de evaluación	134
3. Métodos generales para preparar los concentrados de nanoemulsión líquida	134
a. Generar la fase acuosa	136

i. Ingredientes de la fase acuosa	137
b. Generar la fase oleosa	138
i. Ingredientes de la fase oleosa	139
c. Combinar y emulsionar la fase oleosa y la fase acuosa	140
i. Combinar las fases oleosa y acuosa	140
ii. Emulsionar las fases oleosa y acuosa	141
iii. Enfriamiento	142
d. Etapas adicionales	142
i. Ingredientes adicionales	143
ii. Evaluación del concentrado	143
iii. Filtrar el concentrado	143
4. Proceso a escala experimental	144
5. Proceso de fabricación a gran escala	145
a. Purificación de agua	146
b. Generación de la fase acuosa y la fase oleosa	146
c. Combinación y emulsión de las fases	147
d. Enfriamiento	148
e. Etapas adicionales	149
D. MÉTODOS PARA PREPARAR LAS COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE DILUCIÓN QUE CONTIENEN LOS CONCENTRADOS DILUIDOS	149
1. Diluciones	150
2. Analizar las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados líquidos	151
a. Transparencia/turbidez	152
i. Evaluación empírica	152
ii. Tamaño de partícula	153
iii. Medición de turbidez	154
E. EJEMPLOS	154

A. DEFINICIONES

5 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la invención o invenciones.

10 En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos de este documento, prevalecen las que están en esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y la información particular en Internet puede ir y venir, aunque la información equivalente es conocida y puede accederse a ella fácilmente, tal como buscando en Internet y/o bases de datos apropiadas. La referencia a estas evidencias la posibilidad y diseminación pública de tal información.

15 Como se usa en este documento, coloide se refiere a una mezcla que contiene dos fases, una fase dispersada y una fase continua, conteniendo la fase dispersada partículas (gotas) distribuidas a lo largo de la fase continua. Las mezclas coloidales incluyen aerosoles, espumas y dispersiones, por ejemplo, emulsiones por ejemplo, nanoemulsiones. Un coloide líquido, por ejemplo, una nanoemulsión puede tener un aspecto similar, por ejemplo, transparencia, a una solución, en la que no hay una fase dispersada.

20 Como se usa en este documento, emulsión se refiere a una dispersión coloidal de dos líquidos inmiscibles, por ejemplo, un aceite y agua (u otro líquido acuoso por ejemplo, un disolvente polar), uno de los cuales es parte de una fase continua y el otro es parte de una fase dispersada. Las composiciones proporcionadas incluyen emulsiones, típicamente nanoemulsiones de aceite en agua (que incluyen cualquier fase soluble en aceite dispersada en cualquier fase acuosa, denominada también la fase acuosa), en la que la fase oleosa es la fase dispersada y la fase acuosa es la fase continua. Las emulsiones típicamente se estabilizan mediante uno o más tensioactivos y/o co-

25 tensioactivos y/o estabilizadores de emulsión. Los tensioactivos forman una película interfacial entre la fase oleosa y acuosa de la emulsión, proporcionando estabilidad. Típicamente, las nanoemulsiones de las composiciones proporcionadas contienen micelas, que contienen uno o más tensioactivos que rodean un ingrediente activo no

polar, que están dispersados en la fase acuosa. Son ejemplares de las emulsiones proporcionadas los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados y las composiciones líquidas de dilución preparadas diluyendo los concentrados, típicamente en un medio acuoso.

5 Como se usa en este documento, una nanoemulsión es una emulsión en la que las gotas dispersadas, por ejemplos las micelas, tienen un diámetro (tamaño de partícula) menor de 1000 nm o menor de aproximadamente 1000 nm, típicamente menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 nm o aproximadamente 300 nm, por ejemplo, menor de 250 nm o aproximadamente 250 nm, por ejemplo, menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, menor de o menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13,
10 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 nm. Son ejemplares de nanoemulsiones los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados y las composiciones líquidas de dilución, por ejemplo, las composiciones líquidas de dilución que contienen los concentrados diluidos.

15 Como se usa en este documento, "tensoactivo" y "agente superficialmente activo" se refieren de manera sinónima a las moléculas anfífilas de origen sintético y natural que tienen porción o porciones hidrófobas y porción o porciones hidrófilas. Debido a su naturaleza anfífila (anfipática), los tensoactivos y co-tensoactivos típicamente pueden reducir la tensión superficial entre dos líquidos inmiscibles, por ejemplo, las fases oleosa y acuosa en una emulsión, estabilizando la emulsión. Diferentes tensoactivos pueden caracterizarse en base a su hidrofobia y/o hidrofilia
20 relativas. Por ejemplo, los tensoactivos relativamente lipófilos son más solubles en grasas, aceites y ceras, teniendo típicamente valores de HLB menores de 10 o aproximadamente 10, mientras que los tensoactivos relativamente hidrófilos son más solubles en composiciones acuosas, por ejemplo, agua y típicamente tienen valores de HLB mayores de 10 o aproximadamente 10. Los tensoactivos relativamente anfífilos son solubles en líquidos basados en aceite y agua y típicamente tienen valores de HLB cercanos a 10 o aproximadamente 10.

25 Los tensoactivos incluyen, por ejemplo, jabones, detergentes, lípidos, emulsionantes, agentes dispersantes y agentes humectantes, moléculas que emulsionan líquidos, por ejemplo, formando una emulsión en un medio acuoso o una composición líquida acuosa de dilución, por ejemplo, formando una dispersión coloidal de dos líquidos inmiscibles en forma de gotas, por ejemplo, una emulsión tal como una microemulsión; y compuestos que forman
30 diversas estructuras macromoleculares, por ejemplo, agregados, en líquidos, por ejemplo, micelas, estructuras de bicapa líquida, incluyendo liposomas y micelas inversas.

Típicamente, los tensoactivos usados en las composiciones proporcionadas en un valor de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, a o aproximadamente 14,15,16,17,18,19 o 20 y típicamente entre a o aproximadamente 15 y a o aproximadamente 18. Son ejemplares de los tensoactivos incluyen,
35 aunque sin limitación, los tensoactivos no iónicos, tales como tensoactivos derivados de polietilenglicol (PEG), tales como derivados de PEG de Vitamina E, por ejemplo, diésteres de tocotrienol o diésteres de PEG, tales como TPGS (por ejemplo, TPGS 1000) y análogos de TPGS; y otros tensoactivos conocidos que tienen valores de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, típicamente entre a o aproximadamente 15 y a o
40 aproximadamente 18, tal como otros tensoactivos descritos en este documento. Típicamente, el tensoactivo es un tensoactivo natural, por ejemplo, un tensoactivo que es G.R.A.S. (generalmente reconocido como seguro) por la FDA y/o certificado por Kosher.

45 Como se usa en este documento, un derivado de PEG de Vitamina E es un compuesto que contiene uno o más restos de Vitamina E (por ejemplo, tocoferol o tocotrienol) unido, por ejemplo, mediante un enlace éster, éter, amida o tioéster con uno o más restos polietilenglicol (PEG) a través de un engarce, por ejemplo, un ácido dicarboxílico o tricarboxílico. Ejemplares de los derivados de PEG de Vitamina E son succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), análogos de TPGS, homólogos de TPGS y derivados de TPGS.

50 Como se usa en este documento, un diéster de polietilenglicol de tocoferol (TPGD) es un derivado de PEG de tocoferol en el que el engarce es un ácido dicarboxílico (un ácido carboxílico que tiene dos grupos carboxi, por ejemplo, ácido succínico) tal como ácido succínico. Son ejemplares de ácidos dicarboxílicos que pueden usarse como engarces en estos tensoactivos de diéster de PEG de tocoferol y tocotrienol, ácido succínico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido subérico o ácido azelaico, ácido citracónico, ácido metilcitraconico, ácido itaconico,
55 ácido maleico, ácido glutárico, ácido glutacónico, ácidos fumáricos y ácidos ftálicos. Son ejemplares de TPGD polietilenglicol de succinato de tocoferol (TPGS), polietilenglicol de sebacato de tocoferol, polietilenglicol de dodecanodioato de tocoferol, polietilenglicol de suberato de tocoferol, polietilenglicol de azelaato de tocoferol, polietilenglicol de citraconato de tocoferol, polietilenglicol de metilcitraconato de tocoferol, polietilenglicol de itaconato de tocoferol, polietilenglicol de maleato de tocoferol, polietilenglicol de glutarato de tocoferol, polietilenglicol de
60 glutaconato de tocoferol y polietilenglicol de ftalato de tocoferol, entre otros.

Como se usa en este documento, "succinato de polietilenglicol de tocoferol" "TPGS", "tensoactivo de succinato de polietilenglicol de tocoferilo" y "tensoactivo de TPGS" se refieren a diésteres de polietilenglicol de tocoferol (PEG), que se forman uniendo, por esterificación, succinato de tocoferol que por sí mismo es un éster preparado mediante
65 la esterificación de tocoferol y ácido succínico. El término tocoferol se refiere a cualquier forma de origen natural o sintético de vitamina E y puede referirse a un solo compuesto o a una mezcla. Los ejemplos de tocoferoles incluyen,

por ejemplo, α -tocoferol, D- α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y δ -tocoferol. El resto PEG del tensioactivo TPGS puede ser cualquier resto PEG, por ejemplo, restos PEG entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 20.000 kDa o aproximadamente 20.000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, por ejemplo, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 2000 kDa o aproximadamente 2000 kDa, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1500 kDa o aproximadamente 1500 kDa, o entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1000 kDa o aproximadamente 1000 kDa, por ejemplo, 200 kDa o aproximadamente 200 kDa, 300 kDa o aproximadamente 300 kDa, 400 kDa o aproximadamente 400 kDa, 500 kDa o aproximadamente 500 kDa, 600 kDa o aproximadamente 600 kDa, 800 kDa o aproximadamente 800 kDa, y 1000 kDa o aproximadamente 1000 kDa; y restos PEG que están modificados por ejemplo, restos PEG metilados (m-PEG) y/o PEG incluyendo otros análogos de PEG, por ejemplo, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H, y PEG ramificados.

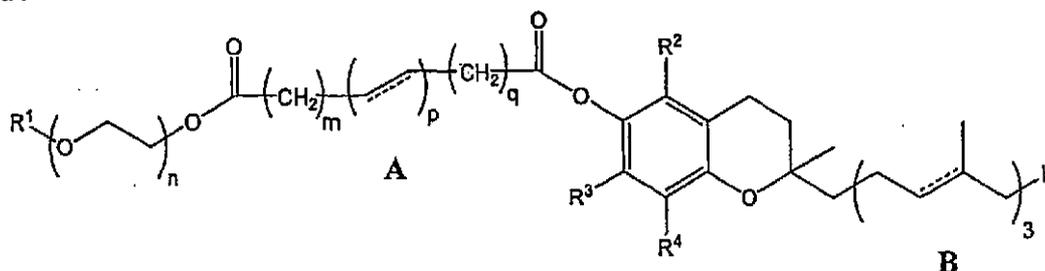
Son ejemplares de los tensioactivos de TPGS TPGS-1000, que es un resto PEG de 1000 kDa. Los TPGS pueden ser cualquier succinato de polietilenglicol de tocoferol natural soluble en agua, por ejemplo, TPGS de calidad alimentaria comercializado con el nombre TPGS[®] Vitamina E Eastman, calidad alimentaria de Eastman Chemical Company, Kingsport, TN. Este TPGS es una forma soluble en agua de la vitamina E de una fuente natural, que se prepara esterificando el grupo carboxilo del succinato del ácido D- α -tocoferilo cristalino con polietilenglicol 1000 (PEG 1000), y contiene entre 260 y 300 mg/g de tocoferol total. Un compuesto similar puede prepararse esterificando el grupo carboxilo de la forma d,1 de la Vitamina E sintética con PEG 1000. Forma un líquido transparente cuando se disuelve al 20% en agua. Este polietilenglicol de tocoferilo es una preparación soluble en agua de una vitamina soluble en grasa (vitamina E), por ejemplo, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.102.078, 2.680.749 y Solicitud Publicada de Estados Unidos N° 2007/0184117 y 2007/0141203. También son ejemplares del tensioactivo de TPGS que pueden usarse en las composiciones proporcionadas está la Vitamina E Natural Soluble en Agua (TPGS), comercializada por ZMC-USA, The Woodlands, Texas. Puede usarse cualquier fuente conocida de TPGS. Típicamente, el tensioactivo de TPGS está certificado por GRAS y Kosher. Típicamente el TPGS tiene un valor de HLB entre 16 o aproximadamente 16 y 18 o aproximadamente 18.

Como se usa en este documento, análogo se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (denominado compuesto precursor), pero que difiere ligeramente en la composición, por ejemplo, por la variación, adición o retirada de un átomo, una o más unidades (por ejemplo, unidades metileno $-(CH_2)_n-$) o uno o más grupos funcionales. El análogo puede tener diferentes propiedades químicas o físicas en comparación con el compuesto original y/o puede tener actividad biológica y/o química mejorada. Como alternativa, el análogo puede tener propiedades químicas o físicas similares o idénticas en comparación con el compuesto original y/o puede tener actividad biológica y/o química similar o idéntica. Por ejemplo, el análogo puede ser más hidrófilo o puede tener una reactividad alterada en comparación con el compuesto precursor. El análogo puede ser mimético con la actividad química y/o biológica del compuesto precursor (es decir, puede tener una actividad similar o idéntica) o, en algunos casos, puede tener una mayor o menor actividad. El análogo puede ser de origen natural o no natural (por ejemplo, sintético) que es una variante del compuesto original. Otros tipos de análogos incluyen isómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros) y otros tipos de variantes quirales de un compuesto así como isómeros estructurales. El análogo puede ser una variante ramificada o cíclica de un compuesto lineal. Por ejemplo, un compuesto lineal puede tener un análogo que está ramificado o sustituido de otra manera para conferir ciertas propiedades deseables (por ejemplo, mejorar la hidrofobia o biodisponibilidad). Son ejemplares de estos análogos usados en las composiciones proporcionadas y métodos los análogos de TPGS, que pueden usarse como tensioactivos en lugar del TPGS en las composiciones proporcionadas.

Como se usa en este documento, homólogo se refiere a un análogo que difiere del compuesto precursor solo por la presencia o ausencia de una unidad simple, tal como una unidad metileno o algunos múltiplos de tales unidades, por ejemplo, $-(CH_2)_n-$. Típicamente, un homólogo tiene propiedades químicas y físicas similares que el compuesto precursor. Son ejemplares de los homólogos usados en las composiciones proporcionadas y métodos son homólogos de TPGS.

Como se usa en este documento, "análogo de succinato de polietilenglicol de tocoferol", "análogo de TPGS" y "tensioactivo análogo de TPGS" se refieren a compuestos, distintos de TPGS que son similares a un compuesto de TPGS precursor, pero que difieren ligeramente en la composición, por ejemplo, por la variación, adición o retirada de un átomo, una o más unidades (por ejemplo, una unidad o unidades metileno $(CH_2)_n$) o uno o más grupos funcionales. Los análogos de TPGS incluyen tensioactivos derivados de Vitamina E, incluyendo derivados de PEG de Vitamina E, incluyendo diésteres de PEG de vitamina E, tales como aunque sin limitación, sebacato de polietilenglicol de tocoferol (PTS), dodecanodioato de polietilenglicol de tocoferol (PTD), sebacato de polietilenglicol de tocoferol (PTSr), azelaato de polietilenglicol de tocoferol (PTAz) y sebacato de tocotrienol polioxietanilo (PTrienS) así como otros derivados de PEG de Vitamina E. En un ejemplo, el tensioactivo en las composiciones proporcionadas es un análogo de TPGS. Son ejemplares de análogos de TPGS compuestos, distintos de los compuestos de TPGS, que tienen la fórmula mostrada en el Esquema I:

Esquema I

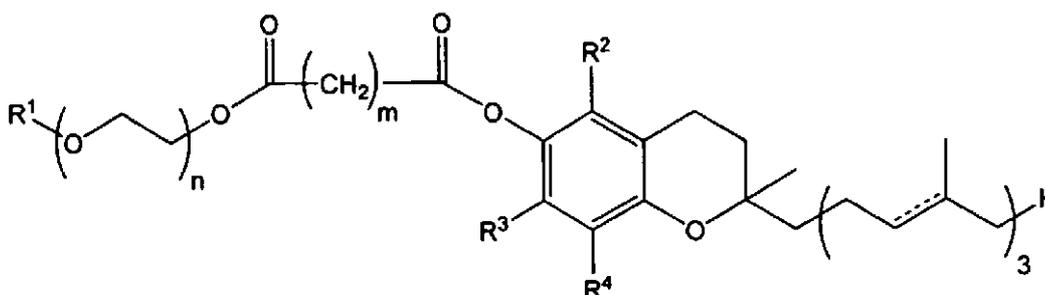


5 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); cada línea discontinua es, independientemente, un enlace sencillo o doble; n es un número entero de 1 a 5000; cada uno de m y q es, independientemente, 0 o 1; y p es un número entero de 1 a 20.

10 Por ejemplo, los análogos de TPGS incluyen, aunque sin limitación, compuestos que tienen la fórmula del Esquema I, en los que, cuando los enlaces representados por las líneas discontinuas marcadas como "A" y "B" son enlaces sencillos, y m y q son ambos iguales a 0, p es un número entero de 2 a 20. Los análogos de TPGS incluyen también compuestos en los que la línea discontinua en B o la línea discontinua en A, o ambas líneas discontinuas, representa al menos un doble enlace. Por ejemplo, los análogos de TPGS incluyen un compuesto como en el Esquema I, en el que cuando la línea discontinua en A representa solo enlaces sencillos, la línea discontinua en "B" representa uno o más dobles enlaces, por ejemplo, diésteres de PEG de tocotrienol. Los análogos de TPGS incluyen también compuestos como en el Esquema I, en el que cuando la línea discontinua marcada, "B" representa solo enlaces sencillos, la línea discontinua marcada como "A" representa uno o más dobles enlaces; o cuando la línea discontinua marcada como "A" no representa dobles enlaces, y m y q son ambos 0, p es mayor que 1. Por ejemplo, los análogos de TPGS incluyen compuestos en los que una o más de las líneas discontinuas representan un doble enlace, por ejemplo, derivados de PEG de ésteres de tocotrienol (por ejemplo, PTrienS).

20 También son ejemplares de los análogos de TPGS compuestos, distintos de compuestos de TPGS, que tienen la fórmula mostrada en el Esquema II:

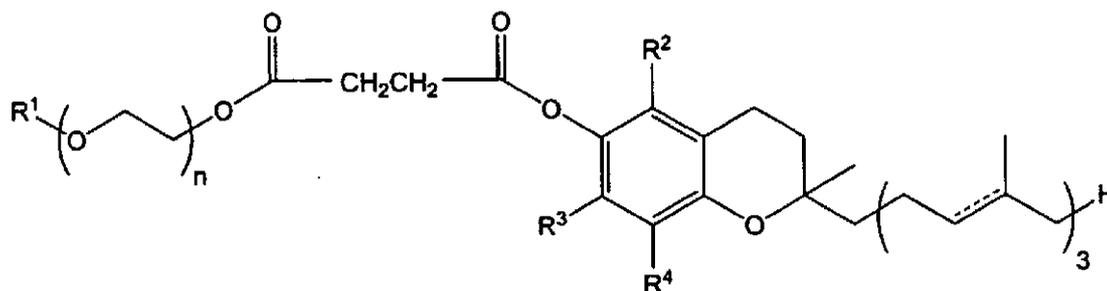
Esquema II



25 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); el enlace representado por la línea discontinua es un enlace sencillo o doble; y m es un número entero de 1 a 20, y n es un número entero de 1 a 5000.

30 También son ejemplares de análogos de TPGS los que incluyen compuestos distintos de TPGS, que tienen restos PEG que varían en la longitud de la cadena de acuerdo con la fórmula mostrada en el Esquema III:

Esquema III



35

en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3) y n es un número entero de 1 a 5000.

5 Como se usa en este documento, los análogos de TPGS-1000 son compuestos distintos de TPGS-1000 que son similares a un compuesto de TPGS-1000 precursor, pero que difieren ligeramente en composición, por ejemplo, por la variación, adición o retirada de un átomo, una o más unidades (por ejemplo, una unidad o unidades metileno - $(\text{CH}_2)_n$) o uno o más grupos funcionales. En un ejemplo, el tensioactivo en las composiciones proporcionadas en este documento es un análogo de TPGS-1000. Los análogos de TPGS-1000 adecuados incluyen, aunque sin limitación, otros compuestos de TPGS que tienen un resto o restos PEG que varían en la longitud de cadena y peso molecular en comparación con TPGS-1000, incluyendo por ejemplo, compuestos de TPGS que tienen restos PEG entre 200 o aproximadamente 200 kDa y 20.000 kDa o aproximadamente 20.000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, por ejemplo, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 2000 kDa o aproximadamente 2000 kDa, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1500 kDa o aproximadamente 1500 kDa, tal como, aunque sin limitación 200, 300, 400, 500, 600, 800 y 1000 kDa. También son ejemplares de análogos de TPGS-1000 los compuestos de TPGS que tienen restos PEG que están modificados, por ejemplo, PEG metilado (m-PEG) y/o restos PEG incluyendo otros análogos de PEG, por ejemplo, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H, y PEG ramificados. También son ejemplares de análogos de TPGS-1000 cualquier análogos de TPGS, por ejemplo, tensioactivos derivados de Vitamina E, incluyendo derivados de PEG de Vitamina E, incluyendo diésteres de PEG de vitamina E, tales como, aunque sin limitación, sebacato de polietilenglicol de tocoferol (PTS), dodecanodioato de polietilenglicol de tocoferol (PTD), suberato de polietilenglicol de tocoferol (PTSr), azelaato de polietilenglicol de tocoferol (PTAz) y sebacato de tocotrienil polioxietanilo (PTriens) así como otros derivados de PEG de Vitamina E.

25 Como se usa en este documento, los homólogos de TPGS son análogos de TPGS que difieren de un compuesto precursor de TPGS solo por la presencia o ausencia de una unidad sencilla, tal como una unidad metileno o algunos múltiplos de tales unidades, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_n-$. En un aspecto, los homólogos de TPGS se usan como tensioactivos en las composiciones proporcionadas. Típicamente, los homólogos de TPGS adecuados tienen propiedades tensioactivas similares en comparación con el compuesto precursor (TPGS), por ejemplo, valores de HLB similares, por ejemplo, valores de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20. Los homólogos de TPGS ejemplares son sebacato de polietilenglicol tocoferol (PTS), dodecanodioato de polietilenglicol de tocoferol (PTD), suberato de polietilenglicol de tocoferol (PTSr) y azelaato de polietilenglicol de tocoferol (PTAz). Los homólogos de TPGS ejemplares son compuestos que tienen la fórmula del Esquema I (anterior), en el que ninguno de las líneas discontinuas A o B representa un doble enlace y en el que, cuando m y q son ambos 0, p es mayor que 1.

40 Como se usa en este documento, los homólogos de TPGS-1000 son análogos de TPGS-1000 que difieren del compuesto precursor TPGS-1000 solo por la presencia o ausencia de una unidad sencilla tal como una unidad de metileno, o algún múltiplo de tales unidades, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_n-$. Los homólogos de TPGS-1000 adecuados tienen propiedades tensioactivas similares en comparación con el compuesto precursor (TPGS-1000), por ejemplo, valores de HLB similares, por ejemplo, valores de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20. Los homólogos de TPGS-1000 adecuados incluyen homólogos de TPGS-1000 con ligeras variaciones en la longitud de la cadena del resto PEG, y me-TPGS-1000, que es un TPGS-1000 que tiene un extremo metilo en el resto PEG.

45 Como se usa en este documento, HLB se refiere a un valor que se usa para indexar y describir un tensioactivo de acuerdo con su hidrofobia/hidrofilia relativa, respecto a otros tensioactivos. Un valor de HLB del tensioactivo es una indicación del equilibrio molecular de las porciones hidrófoba y lipófila del tensioactivo, que es una molécula anfipática. Cada tensioactivo y mezcla de tensioactivos (y/o co-tensioactivos) tienen un valor de HLB que es una representación numérica del porcentaje en peso relativo de las porciones hidrófoba e hidrófila de la molécula o moléculas de tensioactivo. Los valores de HLB se deducen de una fórmula semi-empírica. Los porcentajes en peso relativos de los grupos hidrófobo e hidrófilo son indicativos de las propiedades tensioactivas, incluyendo la estructura molecular, por ejemplo, los tipos de agregados que el tensioactivo formará y la solubilidad del tensioactivo. Véase, por ejemplo, Griffin, W. C. J. Soc. Cos. Chem. 1:311 (1949).

55 Los valores de HLB del tensioactivo varían de 1-45, mientras el intervalo de los tensioactivos no iónicos típicamente es de 1-20. Un tensioactivo es más lipófilo cuanto menor es su valor de HLB. A la inversa, cuanto más hidrófilo es un tensioactivo, mayor es su valor de HLB. Los tensioactivos lipófilos tienen mayor solubilidad en aceite y sustancias lipófilas, mientras que los tensioactivos hidrófilos se disuelven más fácilmente en medios acuosos. En general, los tensioactivos con valores de HLB mayores de 10 o mayores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófilos", mientras que los tensioactivos que tienen valores de HLB menores de 10 o menores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófobos". Los valores de HLB se han determinado y están disponibles para una pluralidad de tensioactivos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.267.985). Debe apreciarse que los valores de HLB para un tensioactivo o co-tensioactivo dado pueden variar, dependiendo del método empírico usado para determinar el valor. De esta manera, los valores de HLB de los tensioactivos y co-tensioactivos proporcionan una guía aproximada para formular composiciones basándose en la hidrofobia/hidrofilia relativa. Por ejemplo, un tensioactivo se selecciona típicamente entre tensioactivos que tienen valores de HLB dentro

de un intervalo particular del tensioactivo o co-tensioactivo que puede usarse para las formulaciones de guía. La Tabla 1A muestra valores de HLB de tensioactivos y co-tensioactivos ejemplares.

Tabla 1A: Valores de HLB de Tensioactivos y Co-Tensioactivos Ejemplares

5

Tensioactivo / co-tensioactivo	HLB	Tensioactivo / co-tensioactivo	HLB
Aceite de Ricino Hidrogenado PEG-2	1,7	Oleil éter de PEG-10	12,4
Trioleato de Sorbitano	1,8	Isooctilfenil éter de PEG-8	12,4
Triestearato de Sorbitano	2,1	Estearil éter de PEG-10	12,4
Estearato de Glicerilo	3,5	Aceite de Ricino de PEG-35	12,5
Sesquioleato de Sorbitano	3,7	Éter cetílico de PEG-10	12,9
Labrafil	4	Nonoxinol-9	12,9
Oleato de Sorbitano	4,3	Aceite de Ricino de PEG-40	13
Monoestearato de sorbitano	4,7	Isooctilfeniléter de PEG-10	13,5
Oleil éter de PEG-2	4,9	Aceite de Ricino Hidrogenado de PEG-40	14
Estearil éter de PEG-2	4,9	Labrasol	14
Aceite de Ricino Hidrogenado PEG-7	5	Nonoxinol-15	14,2
Éter cetílico de PEG-2	5,3	Tridecil éter de PEG-12	14,5
Estearato de sorbitano de PEG-4	5,5	Tridecil éter de PEG-18	14,5
Isoestearato de sorbitano de PEG-2	6	Polisorbato 60	14,9
Palmitato de sorbitano	6,7	Polisorbato 80	15
Triton SP-135	8	Estearato de Glicerilo de PEG-20	15
Monolaurato de sorbitano	8,6	Estearato de PEG-20	15
Peroleato de sorbitano de PEG-40	9,5	Estearil éter de PEG-20	15,3
Lauril éter de PEG-4	9,7	Oleil éter de PEG-20	15,3
Polisorbato 81	10	Polisorbato 40	15,6
Hexaoleato de Sorbitano de PEG-40	10	Cetil éter de PEG20	15,7
Perisostearato de Sorbitano de PEG-40	10	Hexadecil éter de PEG(20)	15,7
Glicéridos de Olivo de PEG-10	10	Aceite de Ricino Hidrogenado de PEG-60	16
Hexaoleato de sorbitol de PEG	10,2	Estearato de PEG-30	16,5
Polisorbato 65	10,5	Polisorbato 20	16,7
Aceite de Ricino Hidrogenado de PEG-25	10,8	Lanolina de PEG-75	16,7
Polisorbato 85	11	Lauril éter de PEG23	16,9
Cocoato de Glicerilo de PEG-7	11	Estearato de PEG-40	17,3
Estearato de PEG-8	11,1	Estearato de PEG-50	17,7
Tetraoleato de sorbitano de PEG	11,4	Isooctilfenil éter de PEG40	17,9
Isoestearato de Glicerilo de PEG-15	12	Estearato de PEG-100	18,8
Glicéridos de Almendra de PEG-35	12	Pluronic F68	29
Succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS)	16-18	Fosfatidilcolina	7,6

Los tensioactivos y valores de HLB expuestos en la Tabla 1 A son ejemplares. Cualquier tensioactivo o co-tensioactivo conocido puede usarse con las composiciones proporcionadas (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.267.985). El tensioactivo o tensioactivos contenidos en las composiciones proporcionadas típicamente tienen un valor de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, 14 o aproximadamente 14, 15 o aproximadamente 15, 16 o aproximadamente 16, 17 o aproximadamente 17, 18 o aproximadamente 18, 19 o aproximadamente 19 y 20 o aproximadamente 20.

Como se usa en este documento, el término micela se refiere a agregados formados por tensioactivos que típicamente se forman cuando el tensioactivo está presente en una composición acuosa, típicamente cuando el tensioactivo se usa a una concentración por encima de la concentración micelar crítica (CMC). En las micelas, las porciones hidrófilas de las moléculas de tensioactivo entran en contacto con la fase acuosa o el agua, mientras que las porciones hidrófobas forman el núcleo de la micela, que puede encapsular el ingrediente o ingredientes no polares, por ejemplo, los compuestos no polares en las composiciones proporcionadas. Típicamente, los tensioactivos en las composiciones proporcionadas forman micelas que contienen el ingrediente no polar en su centro en composiciones líquidas acuosas de dilución. Típicamente, las micelas en las composiciones proporcionadas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 1000 nm, típicamente menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 o aproximadamente 300 nm, por ejemplo, menor de 250 nm o aproximadamente 250 nm, por ejemplo, menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, menor de o menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm.

Como se usa en este documento, las micelas inversas son agregados de tensioactivo que típicamente se forman en solución lipófila, con las porciones hidrófilas formando el núcleo. Cuando el área de la sección transversal de la región hidrófoba de la molécula de tensioactivo es mayor que la de la parte hidrófila de la molécula, se ve favorecida la formación de micelas, que pueden ser estructuras de fase hexagonal.

Como se usa en este documento, los liposomas son agregados de tensioactivo compuestos de bicapas lipídicas, que típicamente tienen un núcleo acuoso. Los liposomas típicamente se forman mediante tensioactivos lipídicos, típicamente fosfolípidos, que son lípidos anfipáticos que contienen fosfato, por ejemplo, moléculas que contienen un fosfato, un glicerol y uno o más ácidos grasos y tensioactivos similares. Como alternativa, los tensioactivos de fosfolípido pueden usarse como co-tensioactivos, que pueden incorporarse en agregados de otro tensioactivo o tensioactivos, por ejemplo, micelas. Las bicapas lipídicas son láminas bidimensionales en las que todas las porciones hidrófobas, por ejemplo, las cadenas laterales de acilo, están protegidas de la interacción con un líquido acuoso, excepto aquellos en los extremos de la lámina. Una interacción energéticamente desfavorable de las cadenas de acilo con agua da como resultado el plegado de las bicapas para formar liposomas, vesículas bicapa lipídicas tridimensionales. En el ejemplo, el liposoma se forma como una bicapa individual que encierra un solo espacio acuoso (pequeñas vesículas unilamelares; SUVs). En otro ejemplo, el liposoma está compuesto por bicapas concéntricas con muchos espacios acuosos que alternan con las bicapas (vesículas multilamelares; MLVs). Los liposomas que pueden usarse para encapsular ingredientes activos hidrófobos y e hidrófilos. En los liposomas, los ingredientes activos no polares típicamente están divididos entre las bicapas mientras que los ingredientes activos hidrófilos típicamente están atrapados dentro de los compartimentos acuosos. En el ejemplo, los liposomas pueden ser ventajosos como sistemas de transporte/encapsulación porque son estables y pueden proteger los ingredientes activos de la degradación, por ejemplo, por oxígeno y enzimas digestivas.

Como se usa en este documento, "co-tensioactivo" se usa para hacer referencia a un tensioactivo, típicamente un fosfolípido, que se usa en las composiciones proporcionadas, en combinación con un tensioactivo (por ejemplo, un tensioactivo principal) por ejemplo, para mejorar la emulsión de las composiciones proporcionadas y/o compuestos, por ejemplo, para emulsionar los ingredientes. En un ejemplo, las composiciones proporcionadas contienen al menos un tensioactivo y al menos un co-tensioactivo. Típicamente, el co-tensioactivo es un lípido, por ejemplo, un fosfolípido, por ejemplo, fosfatidilcolina. En un ejemplo, el co-tensioactivo tiene un valor de HLB entre 7 o aproximadamente 7 y 8 o aproximadamente 8. Típicamente el co-tensioactivo representa un menor porcentaje en peso (p/p) de las composiciones proporcionadas, en comparación con el tensioactivo. De esta manera, las composiciones proporcionadas típicamente tienen una menor concentración del co-tensioactivo o co-tensioactivos que el tensioactivo.

Como se usa en este documento, un fosfolípido es un lípido anfipático que contiene fosfato, por ejemplo, una molécula que contiene un fosfato, un glicerol y uno o más ácidos grasos. En un ejemplo, se usa uno o más fosfolípidos como un co-tensioactivo en las composiciones proporcionadas. Los fosfolípidos ejemplares usados en las composiciones proporcionadas son lecitina, incluyendo fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), diesteoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilserina (PS), fosfatidilglicerol (PG), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilinositol (PI), esfingomielina (SPM) o una combinación de los mismos. Típicamente, el fosfolípido es fosfatidilcolina (PC), que en ocasiones se denomina por el nombre general "lecitina". Son ejemplares de los fosfolípidos que pueden usarse como co-tensioactivos en las composiciones proporcionadas los fosfolípidos comercializados por Lipoid, LLC, Newark, NJ, por ejemplo, Lecitinas de Huevo Purificadas, Lecitinas de Semilla de Soja Purificadas, Lecitinas de Huevo y Semilla de Soja Hidrogenadas, Fosfolípidos de Huevo, Fosfolípidos de Semilla de Soja, Huevo Hidrogenado

y Fosfolípidos de Semilla de Soja. Los Fosfolípidos Sintéticos, Fosfolípidos PEGilados y combinaciones de fosfolípidos comercializadas por Lipoid, LLC. Es ejemplares de la fosfatidilcolina que se usa como co-tensioactivo en las composiciones proporcionadas la composición de fosfatidilcolina comercializada por Lipoid, LLC, con el nombre Lipoid S100, que se obtiene a partir de extracto de soja y contiene más del 95% o mayor de aproximadamente el 95% de fosfatidilcolina.

Típicamente, para la formación de micelas, se usa un tensioactivo o tensioactivos en el que el área de la sección transversal de la porción hidrófila de la molécula de tensioactivo es mayor que la de la porción hidrófoba de la molécula. Por ejemplo, los tensioactivos de TPGS que tienen un HLB dentro del intervalo entre el o aproximadamente el 14 y el o aproximadamente el 20, típicamente entre el o aproximadamente el 15 y el o aproximadamente el 18, son tensioactivos para estabilizar emulsiones de aceite en agua que contienen los ingredientes activos no polares, por ejemplo, en gotas de tamaño nanométrico suspendidas o dispersadas en una fase acuosa o líquido acuoso, por ejemplo, un medio acuoso, en forma de micelas esféricas que contienen las porciones hidrófilas de la molécula o moléculas orientadas hacia la fase acuosa y las porciones hidrófobas en el centro de las micelas esféricas, por ejemplo, que rodean el ingrediente activo no polar. Típicamente, los tensioactivos y/o co-tensioactivos en las composiciones proporcionadas se agregan en las nanoemulsiones y los líquidos acuosos para formar micelas, que contienen el compuesto o compuestos no polares. La porción o porciones hidrófilas de las moléculas de tensioactivo se orientan hacia el exterior de la micela, en contacto con el medio acuoso mientras que la porción o porciones hidrófobas de las moléculas de tensioactivo están orientadas hacia el centro de la micela, en contacto con el compuesto o compuestos no polares, que está contenido en el centro de la micela. Las micelas pueden contener más de un tensioactivo.

Como se usa en este documento, "tamaño de partícula" y "tamaño de partícula promedio" se refieren de forma sinónima al tamaño promedio de las partículas en un líquido proporcionado, por ejemplo, el diámetro de gota o el diámetro de micela en una emulsión. Típicamente, los concentrados de nanoemulsión proporcionados, y los líquidos fabricados a partir de los concentrados, tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 1000 nm, típicamente menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 nm o aproximadamente 300 nm, por ejemplo, menor de 250 nm o aproximadamente 250 nm, por ejemplo, menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, menor de o menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 nm. En un ejemplo, las composiciones de dilución producidas diluyendo los concentrados líquidos de nanoemulsión tienen un tamaño de partícula entre 10 nm o aproximadamente 10 nm y 1000 nm o aproximadamente 1000 nm, por ejemplo, entre 15 nm o aproximadamente 15 nm y 500 nm o aproximadamente 500 nm, por ejemplo, entre 15 nm o aproximadamente 15 nm y 300 nm o aproximadamente 300 nm, por ejemplo, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 nm o mayor. Típicamente, los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados se formulan de manera que la dilución de los concentrados líquidos de nanoemulsión en un medio acuoso produce la composición líquida de dilución que tiene un tamaño de partícula apropiado, por ejemplo, entre 15 nm o aproximadamente 15 nm y 500 nm o aproximadamente 500 nm. La información sobre las partículas en las composiciones líquidas de dilución, como alternativa, puede expresarse en términos de densidad de partícula, por ejemplo, ppm (partes por millón) o porcentaje de sólidos, en los líquidos.

Como se usa en este documento, las partículas visibles son partículas, por ejemplo, en un líquido, por ejemplo, una emulsión, que son visibles cuando se observa el líquido a simple vista (por ejemplo, sin ampliación). En un ejemplo, las partículas visibles son partículas que son observadas por el experto que formula las composiciones, por ejemplo, los concentrados o las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados diluidos. En un ejemplo, las composiciones proporcionadas no contienen partículas visibles. En otro ejemplo, las composiciones contienen pocas partículas visibles, por ejemplo, no más partículas visibles que otro líquido, por ejemplo, una bebida. La presencia de partículas visibles y el número de partículas visibles se determina mediante observación empírica.

Como se usa en este documento, los cristales visibles son cristales que son visibles cuando se observa un líquido a simple vista (por ejemplo, sin ampliación). La presencia o ausencia de cristales visibles típicamente se determina por observación empírica y puede observarse por el experto que formula las composiciones, por ejemplo, los concentrados o las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados diluidos. En un ejemplo, las composiciones proporcionadas no contienen cristales visibles. En otro ejemplo, las composiciones contienen pocos cristales visibles, por ejemplo, no más cristales visibles que los contenidos en otro líquido, por ejemplo, una bebida.

Como se usa en este documento, "turbidez", es una medida de la opacidad o turbiedad de un líquido, provocada por las partículas en suspensión en el líquido. La turbidez puede medirse ópticamente, por ejemplo, usando un nefelómetro, un instrumento con una luz y un detector. El nefelómetro mide la turbidez detectando la luz dispersada resultante de la exposición del líquido a una luz incidente. La cantidad de luz dispersada se correlaciona con la cantidad de materia particulada en el líquido. Por ejemplo, un rayo de luz pasará a través de una muestra con baja turbidez con pequeña alteración. Otros métodos para medir la turbidez son muy conocidos y pueden usarse con los

métodos y composiciones proporcionados. Las unidades de un valor de turbidez medido con un nefelómetro son Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU). En un ejemplo, las composiciones proporcionadas, por ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados líquidos de nanoemulsión diluidos, tienen una baja turbidez, por ejemplo, un valor de turbidez (NTU) de 30 o aproximadamente 30; o un valor de NTU menor de 30 o aproximadamente 30, por ejemplo, menor de 29 o aproximadamente 29, menor de 28 o aproximadamente 28, menor de 27 o aproximadamente 27, menor de 26 o aproximadamente 26, menor de 25 o aproximadamente 25, menor de 24 o aproximadamente 24, menor de 23 o aproximadamente 23, menor de 22 o aproximadamente 22, menor de 21 o aproximadamente 21, menor de 20 o aproximadamente 20, menor de 19 o aproximadamente 19, menor de 18 o aproximadamente 18, menor de 17 o aproximadamente 17, menor de 16 o aproximadamente 16, menor de 15 o aproximadamente 15, menor de 14 o aproximadamente 14, menor de 13 o aproximadamente 13, menor de 12 o aproximadamente 12, menor de 11 o aproximadamente 11, menor de 10 o aproximadamente 10, menor de 9 o aproximadamente 9, menor de 8 o aproximadamente 8, menor de 7 o aproximadamente 7, menor de 6 o aproximadamente 6, menor de 5 o aproximadamente 5, menor de 4 o aproximadamente 4, menor de 3 o aproximadamente 3, menor de 2 o aproximadamente 2, menor de 1 o aproximadamente 1; o 29 o aproximadamente 29, 28 o aproximadamente 28, 27 o aproximadamente 27, 26 o aproximadamente 26, 25 o aproximadamente 25, 24 o aproximadamente 24, 23 o aproximadamente 23, 22 o aproximadamente 22, 21 o aproximadamente 21, 20 o aproximadamente 20, 19 o aproximadamente 19, 18 o aproximadamente 18, 17 o aproximadamente 17, 16 o aproximadamente 16, 15 o aproximadamente 15, 14 o aproximadamente 14, 13 o aproximadamente 13, 12 o aproximadamente 12, 11 o aproximadamente 11, 10 o aproximadamente 10, 9 o aproximadamente 9, 8 o aproximadamente 8, 7 o aproximadamente 7, 6 o aproximadamente 6, 5 o aproximadamente 5, 4 o aproximadamente 4, 3 o aproximadamente 3, 2 o aproximadamente 2, 1 o aproximadamente 1, o 0 o aproximadamente 0. En otro ejemplo, el valor de turbidez de la composición líquida acuosa de dilución es menor de 1000 o menor de aproximadamente 1000, menor de 500 o menor de aproximadamente 500, menor de 300 o menor de aproximadamente 300, menor de 250 o menor de aproximadamente 250, 200 o menor de aproximadamente 200, por ejemplo, 200, 175, 150, 100, 50, 25 o menor.

Como se usa en este documento, un líquido turbio es uno que es espeso u opaco con partículas visibles en suspensión, por ejemplo, un líquido que es poco nítido o de aspecto barroso.

Como se usa en este documento, "transparente" puede usarse para describir una composición como se proporciona en este documento, por ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados de nanoemulsión diluidos y/o los propios concentrados de nanoemulsión. En un ejemplo, un líquido transparente es uno que no parece turbio por observación empírica (por ejemplo, a simple vista) y/o que no contiene partículas o cristales que son visibles a simple vista, o que no presenta "formación de anillo". En otro ejemplo, un líquido transparente es uno que tiene un valor de turbidez bajo o relativamente bajo, por ejemplo, un valor de NTU que es menor de o igual a un valor de NTU deseado. En un ejemplo, un líquido transparente tiene un valor de NTU menor de 300 o menor de aproximadamente 300, típicamente menor de 250 o menor de aproximadamente 250, típicamente menor de 200 o menor de aproximadamente 200, por ejemplo, 200, 175, 150, 100, 50, 25 o menos. En otro ejemplo, un líquido es transparente si tiene un valor de turbidez (NTU) de 30 o aproximadamente 30; o un valor de NTU menor de 30 o aproximadamente 30, por ejemplo, menor de 29 o aproximadamente 29, menor de 28 o aproximadamente 28, menor de 27 o aproximadamente 27, menor de 26 o aproximadamente 26, menor de 25 o aproximadamente 25, menor de 24 o aproximadamente 24, menor de 23 o aproximadamente 23, menor de 22 o aproximadamente 22, menor de 21 o aproximadamente 21, menor de 20 o aproximadamente 20, menor de 19 o aproximadamente 19, menor de 18 o aproximadamente 18, menor de 17 o aproximadamente 17, menor de 16 o aproximadamente 16, menor de 15 o aproximadamente 15, menor de 14 o aproximadamente 14, menor de 13 o aproximadamente 13, menor de 12 o aproximadamente 12, menor de 11 o aproximadamente 11, menor de 10 o aproximadamente 10, menor de 9 o aproximadamente 9, menor de 8 o aproximadamente 8, menor de 7 o aproximadamente 7, menor de 6 o aproximadamente 6, menor de 5 o aproximadamente 5, menor de 4 o aproximadamente 4, menor de 3 o aproximadamente 3, menor de 2 o aproximadamente 2, menor de 1 o aproximadamente 1; o 29 o aproximadamente 29, 28 o aproximadamente 28, 27 o aproximadamente 27, 26 o aproximadamente 26, 25 o aproximadamente 25, 24 o aproximadamente 24, 23 o aproximadamente 23, 22 o aproximadamente 22, 21 o aproximadamente 21, 20 o aproximadamente 20, 19 o aproximadamente 19, 18 o aproximadamente 18, 17 o aproximadamente 17, 16 o aproximadamente 16, 15 o aproximadamente 15, 14 o aproximadamente 14, 13 o aproximadamente 13, 12 o aproximadamente 12, 11 o aproximadamente 11, 10 o aproximadamente 10, 9 o aproximadamente 9, 8 o aproximadamente 8, 7 o aproximadamente 7, 6 o aproximadamente 6, 5 o aproximadamente 5, 4 o aproximadamente 4, 3 o aproximadamente 3, 2 o aproximadamente 2, 1 o aproximadamente 1, o 0 o aproximadamente 0. En otro ejemplo, un líquido transparente es uno que tiene un tamaño de partícula promedio pequeño o relativamente pequeño (por ejemplo, menor de 1000 nm o aproximadamente 1000 nm, típicamente menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 nm o aproximadamente 300 nm, típicamente menor de 250 nm o aproximadamente 250 nm, típicamente menor de 200 nm o aproximadamente 200 nm, por ejemplo, menor de 150 o aproximadamente 150 nm, menor de 100 nm o aproximadamente 100 nm, menor de 75 nm o aproximadamente 75 nm, menor de 50 nm o aproximadamente 50 nm, menor de 25 nm o aproximadamente 25 nm o menor de 10 nm o aproximadamente 10 nm), por ejemplo, menor de o menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm.

En otro ejemplo, la transparencia se expresa de forma relativa. Por ejemplo, puede desearse que una composición particular es igual de transparente, aproximadamente tan transparente o más transparente que otro líquido (medido empíricamente, o midiendo el valor de turbidez o el tamaño de partícula). Por ejemplo, la transparencia puede evaluarse respecto a otra composición líquida acuosa de dilución, por ejemplo, una bebida. Por ejemplo, en un ejemplo, un líquido es transparente si tiene un aspecto similar a otro líquido transparente, por ejemplo, una bebida, por ejemplo, agua. Por ejemplo, puede desearse que una composición tenga un tamaño de partícula que sea menor de o igual a otro líquido, por ejemplo, una bebida. En otro ejemplo, puede desearse que una composición tenga un valor de turbidez que sea menor de o igual a otro líquido, por ejemplo, una bebida. En otro ejemplo, puede desearse que una composición parezca más transparente o tan transparente como otro líquido, por ejemplo, una bebida, por ejemplo, por no tener más partículas visibles, sin más formación de cristales y/o sin más opacidad que otro líquido. En un ejemplo, las composiciones proporcionadas son transparentes. En otro ejemplo, son relativamente transparentes o tan transparentes como o aproximadamente tan transparente como otro líquido, por ejemplo, una bebida que no contiene el compuesto no polar o la composición de nanoemulsión líquida.

15 Como se usa en este documento, "hidrófilo" y "polar" se refieren de forma sinónima a ingredientes y/o compuestos que tienen mayor solubilidad en líquidos acuosos, por ejemplo, agua, que en grasas, aceites y/o disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, etanol, éter etílico, acetona y benceno).

20 Son ejemplares de los ingredientes polares en las composiciones proporcionadas los disolventes polares que son disolventes más fácilmente miscibles con agua y otros ingredientes polares. De esta manera, los ingredientes polares se disuelven más fácilmente en disolventes polares que en disolventes no polares. Los disolventes polares son muy conocidos. La polaridad de un disolvente puede evaluarse midiendo un número de diferentes parámetros de acuerdo con métodos muy conocidos como se describe en este documento (véase, por ejemplo, Prizbytek, "High Purity Solvent Guide," Burdick and Jackson Laboratories, Inc., 1980). Los disolventes polares generalmente tienen elevadas constantes dieléctricas, típicamente constantes dieléctricas mayores de o aproximadamente 15, tal como de o aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o mayor de 90 y generalmente tienen elevados índices de polaridad, típicamente mayores de o aproximadamente 3, tal como de o aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o mayores de 9. Los disolventes polares generalmente tienen grandes momentos dipolares, típicamente mayores de o aproximadamente 1,4 Debye, tal como de o aproximadamente, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,0, 3,5, 4 o mayor de 4 Debye. Los disolventes polares incluyen disolventes polares próticos y disolventes polares apróticos.

35 Como se usa en este documento, un disolvente polar prótico es un disolvente polar que contiene un átomo de hidrógeno fijado a un átomo electronegativo, de manera que el hidrógeno tiene un carácter similar a un protón y/o el enlace entre el hidrógeno y el átomo electronegativo está polarizado. Los disolventes polares próticos ejemplares incluyen, aunque sin limitación, agua, alcoholes incluyendo alcoholes monohídricos, dihídricos y trihídricos incluyendo, aunque sin limitación, metanol, etanol, glicerina y propilenglicol.

40 Los alcoholes dihídricos son alcoholes que contienen dos grupos hidroxilo. Los alcoholes dihídricos ejemplares incluyen, aunque sin limitación, glicoles por ejemplo, propilenglicol, etilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol, trimetilenglicol.

45 Los alcoholes trihídricos son alcoholes que contienen tres grupos hidroxilo. Los alcoholes trihídricos ejemplares incluyen, aunque sin limitación, glicerina, butano-1,2,3-triol, pentano-1,3,5-triol, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol.

50 Los alcoholes monohídricos son alcoholes que contienen un solo grupo hidroxilo incluyendo aunque sin limitación, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol. En un ejemplo, el disolvente polar en las composiciones proporcionadas no es un alcohol monohídrico.

55 Como se usa en este documento, "no polar", "lipófilo" y "soluble en lípido" se refieren de forma sinónima a compuestos (por ejemplo, compuestos no polares) y/o ingredientes, por ejemplo, ingredientes activos no polares que tienen mayor solubilidad en disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, éter etílico, acetona y benceno) y en grasas y aceites que en líquidos acuosos, por ejemplo, agua. Los compuestos no polares incluyen fármacos, hormonas, vitaminas, nutrientes y otros compuestos lipófilos. Típicamente, los compuestos no polares usados en las composiciones proporcionadas son poco solubles en agua, por ejemplo, compuestos insolubles en agua o compuestos que tienen una baja solubilidad en agua. Los compuestos no polares ejemplares incluyen ingredientes activos no polares, por ejemplo, fármacos solubles en lípidos, hormonas, ácidos grasos esenciales, por ejemplo, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) por ejemplo, ácidos grasos omega-3 y omega-6, vitaminas, nutrientes, 60 nutracéuticos minerales y otros compuestos. Los compuestos no polares ejemplares adicionales se describen en este documento. Las composiciones proporcionadas pueden formularse con cualquier compuesto no polar, por ejemplo, un ingrediente activo no polar.

65 Como se usa en este documento, el ingrediente activo no polar se refiere a un compuesto no polar que, cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, induce o se propone que induce una respuesta deseada, tal como alterar la función corporal a nivel celular, tisular, de órganos u otro, y/o alterando el aspecto cosmético u otra

propiedad, o un compuesto no polar que se ingiere para conseguir un efecto deseado. Los ingredientes activos no polares pueden ser ingredientes o compuestos no polares sintéticos o naturales, incluyendo un compuesto farmacéutico, fármaco, terapéutico, complemento nutricional, preparado herbal, hormona u otro ingrediente. Los ingredientes activos no polares pueden incluir los ingredientes activos no polares mostrados en este documento, así como otros derivados activos farmacéuticamente aceptables o de calidad alimentaria de los ingredientes activos, por ejemplo, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, isómeros, fragmentos y análogos. Los ingredientes activos pueden incluir compuestos que se ha demostrado que tienen un efecto deseado y también compuesto que se piensa que producen tales efectos, por ejemplo, compuestos ingeridos típicamente para fines de complementación nutricional.

Como se usa en este documento, un sujeto incluye un animal, típicamente un mamífero, típicamente un ser humano.

Como se usa en este documento, un aditivo incluye cualquiera que pueda añadirse a un alimento, bebida u otro producto consumible por el ser humano, para potenciar una o más de sus propiedades nutricionales, farmacéuticas, dietarias, de salud, nutracéuticas beneficiosas para la salud, que proporcionan energía, de tratamiento, holísticas u otras propiedades. Por ejemplo, en este documento se proporcionan composiciones y métodos para preparar alimentos, bebidas y otros productos acuosos consumibles por el ser humano, que incluyen uno o más aditivos, típicamente aditivos basados en aceite (por ejemplo, compuestos no polares), tales como nutracéuticos, farmacéuticos, vitaminas típicamente vitaminas solubles en aceite, por ejemplo, Vitamina D, Vitamina E y Vitamina A, minerales, ácidos grasos tales como ácidos grasos tales como ácidos grasos esenciales por ejemplo, ácidos grasos poliinsaturados por ejemplo, ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6 por ejemplo, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido gama-linolénico GLA, CLA, extracto de saw palmetto, aceite de linaza, aceite de pescado, aceite de algas, fitoesteroles y Coenzimas, por ejemplo, Coenzima Q10 y otros aditivos.

Como se usa en este documento, una cantidad eficaz de un aditivo, tal como un compuesto no polar, tal como un ingrediente activo no polar, se refiere a la cantidad y/o concentración del aditivo necesaria para prevenir, curar, mejorar, detener o detener parcialmente un síntoma de una enfermedad o trastorno, o la cantidad y/o concentración deseada por un individuo que quiera ingerir, tal como una ingesta diaria y/o complemento nutricional, por ejemplo, una cantidad suficiente para potenciar la propiedad nutricional farmacéutica nutracéutica, de salud o energía de un alimento, bebida u otro producto consumible. En algunos ejemplos, se desea que las composiciones proporcionadas, por ejemplo, los concentrados líquidos de nanoemulsión y/o las composiciones líquidas de dilución, contengan una cantidad eficaz de un compuesto no polar particular, por ejemplo, una cantidad particular por volumen o peso de la composición.

En un ejemplo, una cantidad eficaz es una concentración o cantidad de una composición de nanoemulsión líquida donde al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, típicamente al menos 35 mg, por ejemplo, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000 mg, o mayor del ingrediente activo no polar está contenido en al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de un medio acuoso, por ejemplo, una bebida.

Como se usa en este documento, una forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica.

Como se usa en este documento, "soluble en agua" se refiere a una propiedad de un compuesto, ninguno de los cuales se disuelve cuando el compuesto se mezcla con agua, por ejemplo, cuando se mezcla con agua a temperatura ambiente, por ejemplo, entre 25 y 50 °C o entre 25 y 50 °C. En un ejemplo, los compuestos no polares son insolubles en agua. En otro ejemplo, los compuestos no polares en las composiciones proporcionadas son ligeramente solubles en agua, por ejemplo, teniendo una solubilidad en agua baja.

Como se usa en este documento, baja solubilidad en agua se refiere a solubilidad en agua menor de 30 o aproximadamente 30 mg/ml, típicamente menor de 20 mg/ml o aproximadamente 20 mg/ml, típicamente, menor de 10 mg/ml o aproximadamente 10 mg/ml, típicamente menor de 1 mg/ml o aproximadamente 1 mg/ml, por ejemplo, solubilidad en agua de 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 mg/ml o menor, por ejemplo, cuando se mezcla con agua a temperatura ambiente, por ejemplo, entre 25 y 50 °C o entre aproximadamente 25 y 50 °C. Como se usa en este documento, poco soluble en agua puede usarse para hacer referencia a compuestos, por ejemplo, compuestos no polares que son insolubles en agua o que tienen una baja solubilidad en agua.

Como se usa en este documento, concentrado, concentrado líquido y concentrado líquido de nanoemulsión se usan de forma sinónima para referirse a las composiciones proporcionadas que contienen los compuestos no polares, son líquidas a temperatura ambiente, por ejemplo, a 25 °C o aproximadamente 25 °C, o a una temperatura de entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 50 °C o aproximadamente 50 °C, y pueden diluirse en medios acuosos para formar las composiciones líquidas acuosas de dilución. Típicamente, el concentrado líquido de nanoemulsión es un concentrado de emulsión que tiene un tamaño de partícula (gota) (o que puede diluirse para formar una composición

líquida acuosa de dilución que tiene un tamaño de partícula) que es menor de 1000 o aproximadamente 1000, típicamente menor de 500 o aproximadamente 500, típicamente menor de 300 o aproximadamente 300 nm, típicamente menor de 250 o aproximadamente 250 nm, por ejemplo, menor de 200 o aproximadamente 200, por ejemplo, menor de 150 o aproximadamente 150 nm, por ejemplo, un tamaño de partícula igual a o menor de o

5 menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm.

Como se usa en este documento, composición líquida se usa para referirse a cualquier líquido, por ejemplo, una composición que es un líquido a temperatura ambiente, por ejemplo, a 25 °C o aproximadamente 25 °C, o a una temperatura de entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 50 °C o aproximadamente 50 °C. Las composiciones líquidas de dilución proporcionadas ejemplares son composiciones líquidas acuosas de dilución en las que se ha diluido uno o más concentrados líquidos de nanoemulsión, por ejemplo, composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados diluidos. En este ejemplo, el compuesto no polar y otros compuestos lipófilos en el

15 concentrado forman una fase de dispersión dentro del líquido acuoso que es una emulsión (por ejemplo, nanoemulsión).

Como se usa en este documento, "composición líquida de dilución" "composición de dilución" y "dilución líquida" se usan de forma sinónima para hacer referencia a una composición que contiene uno o más de los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados (por ejemplo, los concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen el compuesto o compuestos no polares), diluidos en un líquido, por ejemplo, un medio acuoso. Son ejemplares de las composiciones líquidas de dilución proporcionadas las composiciones líquidas acuosas de dilución, por ejemplo, bebidas u otros líquidos que contienen los concentrados líquidos de nanoemulsión, por ejemplo, agua, salsas, sopas, jarabes, soda, zumo, por ejemplo, zumo de fruta, leche, café, té, bebidas nutricionales, bebidas deportivas,

25 bebidas energéticas, bebidas fortalecidas con vitaminas, agua aromatizada y otras bebidas que contienen los concentrados diluidos.

Como se usa en este documento, las composiciones líquidas acuosas de dilución son composiciones líquidas de dilución que son principalmente acuosas, por ejemplo, una composición que comprende un concentrado líquido de nanoemulsión diluido en un medio acuoso, por ejemplo, agua u otra bebida. No es necesario que la composición líquida acuosa de dilución sea completamente acuosa. Por ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución pueden contener una porción acuosa, por ejemplo, una fase continua, así como una porción adicional, por ejemplo, una fase de dispersión, por ejemplo, una fase de dispersión lipófila. Típicamente, la fase de dispersión lipófila contiene una o más sustancias lipófilas, por ejemplo, uno o más compuestos no polares, por ejemplo, ingredientes

35 activos no polares. Son ejemplares de las composiciones de dilución líquida acuosa proporcionadas bebidas que contienen los ingredientes activos, por ejemplo, agua, soda, zumo, por ejemplo, zumo de fruta, leche, café, té, bebidas nutricionales, bebidas deportivas, bebidas energéticas, bebidas fortalecidas con vitaminas, agua aromatizada y otras bebidas. Típicamente, las composiciones líquidas acuosas de dilución son bebidas incluyendo el compuesto no polar, por ejemplo, bebidas que contienen los concentrados diluidos.

Como se usa en este documento "fase oleosa" se usa para referirse a la porción (o fase) de una composición tal como aquellas proporcionadas en este documento que contienen uno o más ingredientes lipófilos y/o ingredientes anfífilos (ingredientes en la fase oleosa) y que en general es la fase soluble en el lípido. En las composiciones de emulsión proporcionadas (por ejemplo, concentrados de nanoemulsión y las composiciones de dilución), la fase oleosa típicamente representa la fase de dispersión. La "fase oleosa" también puede usarse para referirse al líquido que contiene los ingredientes de la fase oleosa que se generan, típicamente en un recipiente de fase oleosa mientras se realizan los métodos para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión. Por ejemplo, la fase oleosa puede referirse a la mezcla de los componentes (ingredientes de la fase oleosa) que se combinan, mezclan y calientan, por ejemplo, en el recipiente de fase oleosa (por ejemplo, un tanque), antes de mezclarlo con la fase acuosa. La "fase oleosa" puede referirse a la mezcla de fase oleosa que se forma después de que todos los ingredientes se disuelvan; como alternativa, puede referirse a la mezcla en formación, por ejemplo, mientras se está mezclando/calentando.

40

Como se usa en este documento, el ingrediente o ingredientes de la fase oleosa se refiere a los componentes de las composiciones proporcionadas que se incluyen en la fase oleosa en los métodos proporcionados para preparar las composiciones. Los ingredientes de la fase oleosa típica incluyen compuestos no polares, por ejemplo, ingredientes activos no polares; tensioactivos; co-tensioactivos, aceites tales como disolventes no polares, conservantes y estabilizadores de emulsión. Pueden incluirse otros ingredientes lipófilos y/o anfífilos en la fase oleosa.

55

Como se usa en este documento "fase acuosa" se usa para hacer referencia a la porción (fase) de una composición tal como aquellas proporcionadas en este documento que contiene uno o más ingredientes hidrófilos y/o ingredientes anfífilos (ingredientes de fase acuosa) y, en general, es la fase soluble en agua. Típicamente, en las composiciones de emulsión proporcionadas, por ejemplo, los concentrados de nanoemulsión y las composiciones de dilución, la fase acuosa es la fase continua. La "fase acuosa" se usa también para hacer referencia al líquido que contiene los ingredientes de la fase acuosa que se generan mientras se realizan los métodos para formar los concentrados líquidos de nanoemulsión. Por ejemplo, la fase acuosa puede referirse a la mezcla de los

60

65

componentes (ingredientes de la fase acuosa) que se combinan, mezclan y calientan, por ejemplo, en el tanque de fase acuosa antes de la mezcla con la fase oleosa. La "fase acuosa" puede referirse a la mezcla de fase acuosa que se forma después de que todos los ingredientes se disuelvan; como alternativa, la "fase acuosa" puede referirse a la mezcla en formación, por ejemplo, según se está mezclando/calentando.

5 Como se usa en este documento, el ingrediente o ingredientes de la fase acuosa se refieren a los componentes de las composiciones proporcionadas que se incluyen en la fase acuosa (por ejemplo, que se añaden al recipiente de la fase acuosa) en los métodos proporcionados para preparar las composiciones. Los ingredientes de la fase acuosa típicos incluyen, aunque sin limitación, disolventes polares, típicamente disolventes polares próticos, tales como
10 agua y alcoholes, típicamente alcoholes que tienen más de un grupo hidroxilo tal como alcoholes dihidroxilo y trihidroxilo, por ejemplo, glicerol y propilenglicol; tensioactivos; co-tensioactivos; conservantes y estabilizadores de emulsión. Pueden incluirse otros ingredientes hidrófilos y/o anfífilos en la fase acuosa.

15 Como se usa en este documento, un concentrado inicial es un concentrado (por ejemplo, un concentrado líquido de nanoemulsión) que se prepara en los métodos proporcionados de formulación de los concentrados proporcionados, típicamente seleccionando los ingredientes por ejemplo, un tensioactivo o tensioactivos, un compuesto o compuestos no polares, un disolvente polar y opcionalmente otros ingredientes, y seleccionando concentraciones de partida de los ingredientes a partir de un intervalo de concentración apropiado como se describe en este documento.

20 Como se usa en este documento, la estabilidad se refiere a una propiedad deseable de las composiciones proporcionadas, por ejemplo, la capacidad de las composiciones proporcionadas de permanecer libres de uno o más cambios durante un periodo de tiempo por ejemplo, al menos o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más días, al menos o durante 1, 2, 3, 4, o más semanas, al menos o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses, o al menos durante 1, 2, 3, 4 o más años. En un ejemplo, la composición es estable si se formula de manera que permanece
25 libre de oxidación u oxidación sustancial con el tiempo. En otro ejemplo, las composiciones estables permanecen transparentes con el tiempo. En otro ejemplo, las composiciones estables permanecen seguras y/o deseables para el consumo humano con el tiempo. En un ejemplo, estabilidad se refiere a la ausencia de precipitados que se forman en las composiciones durante el periodo de tiempo. En un ejemplo relacionado, la estabilidad se refiere a la ausencia de "formación de anillo" durante el periodo de tiempo. En otro ejemplo, la composición es estable si no
30 presenta ninguna separación de fases visible durante un periodo de tiempo, por ejemplo, después de 24 horas, después de una semana o después de un mes. En un ejemplo, las composiciones son estables y presentan una o más de estas características descritas, con el tiempo, cuando se mantienen a una temperatura particular. En un ejemplo, las composiciones permanecen estables a temperatura ambiente, por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C. En otro ejemplo, las composiciones permanecen estables a entre 19 °C y 25 °C. En otro ejemplo las
35 composiciones permanecen estables a temperaturas refrigeradas por ejemplo, 4 °C o aproximadamente 4 °C o una temperatura de congelación por ejemplo, a -20 °C o aproximadamente -20 °C.

Como se usa en este documento, estabilizar significa aumentar la estabilidad de una de las composiciones proporcionadas.

40 Como se usa en este documento, temperatura ambiente y temperatura de la sala se usan para describir una temperatura que es común en uno o más espacios cerrados en el que los seres humanos típicamente están o residen. La temperatura ambiente puede variar, aunque generalmente se refiere a temperaturas entre 19 °C o aproximadamente 19 °C y 25 °C o aproximadamente 25 °C. Cuando una composición se almacena a temperatura ambiente, debe entenderse que generalmente se mantiene a una temperatura dentro de este intervalo o
45 aproximadamente dentro de este intervalo.

Como se usa en este documento, temperatura refrigerada se refiere a una temperatura que es común en un refrigerador, por ejemplo, un refrigerador doméstico o de restaurante, por ejemplo, una temperatura que es más fría que la temperatura ambiente, pero que típicamente está unos grados por encima del punto de congelación del agua (de 0 °F (-17,77 °C) o aproximadamente 0 °F (-17,77 °C), o -19 °C o -20 °C). Típicamente, las temperaturas refrigeradas están entre aproximadamente 10 °C o aproximadamente 10 °C y 0 °C o aproximadamente 0 °C, por ejemplo, 4 °C o aproximadamente 4 °C. Cuando una composición se almacena a una temperatura refrigerada, debe entenderse que se mantiene a una temperatura común para los refrigeradores domésticos o industriales.

50 Como se usa en este documento, temperatura congelada se refiere a una temperatura de aproximadamente o por debajo del punto de congelación del agua, por ejemplo, una temperatura usada comúnmente en un congelador doméstico, por ejemplo, de 0 °F (-17,77 °C) o aproximadamente 0 °F (-17,77 °C), por ejemplo, -19 °C o aproximadamente -19 °C o -20 °C o aproximadamente -20 °C o más fría.

60 Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. De esta manera, por ejemplo, la referencia a un compuesto que comprende "un dominio extracelular" incluye compuestos con uno o una pluralidad de dominios extracelulares.

65 Como se usa en este documento, los intervalos y cantidades puede expresarse como "aproximadamente", un valor o intervalo particular. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. De esta manera "aproximadamente 5

gramos" significa "aproximadamente 5 gramos" y también "5 gramos". Se entiende también que los intervalos expresados en este documento incluyen números enteros dentro de los intervalos y fracciones de los mismos. Por ejemplo, un intervalo de entre 5 gramos y 20 gramos incluye valores de números enteros tales como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 gramos, y fracciones dentro del intervalo, por ejemplo, aunque sin limitación, 5,25, 6,72, 8,5 y 11,95 gramos.

Como se usa en este documento, "opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente ocurre o no ocurre y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, una porción opcionalmente variante significa que la porción es variante o no variante. En otro ejemplo, una etapa de ligado opcional significa que el proceso incluye una etapa de ligado o que no incluye una etapa de ligado.

Como se usa en este documento, "formación de anillo" se refiere a la formación de un anillo blanquecino u opaco alrededor de un recipiente que contiene un líquido, por ejemplo, un líquido acuoso, por ejemplo, una bebida, por ejemplo, una composición líquida de dilución que contiene una emulsión o nanoemulsión. Típicamente, el anillo se forma alrededor del perímetro del recipiente, típicamente al nivel superficial del líquido en el recipiente, por ejemplo, en la boca del recipiente. La formación de anillo puede ocurrir con el tiempo y, si ocurre en un corto periodo de tiempo, puede ser un signo de inestabilidad. La formación de anillo típicamente es indeseable, particularmente en el caso de un líquido para consumo humano, por ejemplo, una bebida. Típicamente, las composiciones proporcionadas no presentan "formación de anillo" o son estables, sin formación de anillo durante un largo periodo de tiempo, por ejemplo, días, semanas, meses o años. En un ejemplo, las composiciones están libres de formación de anillo con el tiempo, cuando se mantienen, por ejemplo, a temperatura ambiente, refrigeradas y/o congeladas.

Como se usa en este documento, ácido graso se refiere a moléculas de hidrocarburo de cadena lineal con un grupo carboxilo (COOH) en un extremo de la cadena.

Como se usa en este documento, ácido graso poliinsaturado y PUFA se usan de forma sinónima para referirse a ácidos grasos que contienen más de un doble enlace carbono-carbono en la cadena de carbono del ácido graso. Los PUFA, particularmente los ácidos grasos esenciales, son útiles como complementos de la dieta.

Como se usa en este documento, los ácidos grasos esenciales son PUFA que los mamíferos, incluyendo seres humanos, no pueden sintetizar usando cualquier ruta química conocida. De esta manera, los ácidos grasos esenciales deben obtenerse a partir de la dieta o complementación. Son ácidos grasos PUFA esenciales ejemplares ácidos grasos omega-3 (ω 3; n-3) y ácidos grasos omega-6 (ω -6; n-6).

Como se usa en este documento, los ácidos grasos omega-3 (ω 3; n-3) son polietilenos interrumpidos con metileno, que tienen dos o más dobles enlaces cis separados por un solo grupo metileno, y en los que el primer doble enlace aparece en el tercer carbono desde el último carbono (ω). Los ácidos grasos omega-3 se usan como complementos de la dieta, por ejemplo, para el tratamiento y prevención de enfermedades. En un ejemplo, las composiciones proporcionadas contienen ingredientes activos no polares que contienen al menos un ácido graso omega-3. Los ácidos grasos omega-3 ejemplares son ácido Alfa-Linolénico (ácido α -Linolénico; ALA) (18:3 ω 3) (un ácido graso de cadena corta); ácido Estearidónico (18:4 ω 3) (un ácido graso de cadena corta); ácido Eicosapentaenoico (EPA) (20:5 ω 3); ácido Docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω 3); ácido Eicosatetraenoico (24:4 ω 3); ácido Docosapentaenoico (DPA, ácido Clupanodónico) (22:5 ω 3); 16:3 ω 3; 24:5 ω 3 y ácido nisínico (24:6 ω 3). Los ácidos grasos Omega-3 de cadena más larga pueden sintetizarse a partir de ALA (el ácido graso omega-3 de cadena corta). Son ingredientes activos no polares ejemplares que contienen ácidos grasos omega-3 los ingredientes activos no polares que contienen DHA y/o EPA, por ejemplo, que contienen aceite de pescado, aceite de krill y/o aceite de algas, por ejemplo, aceite de microalgas, ingredientes activos no polares que contienen ácido alfa-linolénico (ALA), por ejemplo, que contienen aceite de linaza.

Como se usa en este documento, los ácidos grasos omega-6 (ω -6; n-6) son polienos interrumpidos con metileno, que tienen dos o más dobles enlaces cis, separados por un solo grupo metileno, y en el que el primer doble enlace aparece en el sexto carbono desde el último carbono (ω). En un ejemplo, las composiciones proporcionadas contienen ingredientes activos no polares que contienen al menos un ácido graso omega-3. Los ácidos grasos Omega-6 ejemplares son ácido Linoleico (18:2 ω 6) (un ácido graso de cadena corta); ácido Gamma-linolénico (GLA) (18:3 ω 6); ácido Dihomo gamma linolénico (DGLA) (20:3 ω 6); ácido Eicosadienoico (20:2 ω 6); ácido Araquidónico (AA) (20:4 ω 6); ácido Docosadienoico (22:2 ω 6); ácido Adrénico (22:4 ω 6); y ácido Docosapentaenoico (22:5 ω 6). Los ingredientes activos no polares ejemplares que contienen ácidos grasos omega-6 son ingredientes que contienen GLA, por ejemplo, aceite de borraja. También son ingredientes activos no polares ejemplares que contienen PUFA compuestos que contienen ácidos grasos conjugados, por ejemplo, ácido linoleico Conjugado (CLA) y compuestos que contienen extracto de saw palmetto.

Como se usa en este documento, aceite de algas se refiere a cualquier aceite derivado de dinoflagelados marinos por ejemplo, microalgas, por ejemplo, *Cryptocodinium sp*, particularmente *Cryptocodinium cohnii*. En un ejemplo, el aceite de algas se usa como un compuesto no polar, por ejemplo, como un ingrediente activo en las

composiciones proporcionadas. El aceite de algas típicamente contiene DHA. En un ejemplo, el aceite de algas también es una fuente de EPA.

5 Como se usa en este documento, aceite de pescado se refiere a cualquier aceite derivado de cualquier pescado, típicamente un pescado de agua fría, por ejemplo, de tejido de pescado por ejemplo, de tejido de pescado congelado, por ejemplo, de hígado de bacalao. En un ejemplo, el aceite de pescado se usa como un compuesto no polar, por ejemplo, un ingrediente activo en las composiciones proporcionadas. El aceite de pescado típicamente contiene DHA. En un ejemplo, el aceite de pescado también contiene EPA.

10 Como se usa en este documento, conservante y conservador se usan de forma sinónima para hacer referencia a ingredientes que pueden mejorar la estabilidad de las composiciones proporcionadas. Los conservantes, particularmente conservantes de alimentos y bebidas se conocen bien. Cualquier conservante conocido puede usarse en las composiciones proporcionadas. Son ejemplares de los conservantes que pueden usarse en las composiciones proporcionadas todos los conservantes solubles en aceite, por ejemplo, alcohol bencílico, Benzoato de Bencilo, Metil Parabeno, Propil Parabeno, antioxidantes, por ejemplo, Vitamina E, Palmitato de Vitamina A y Beta Caroteno. Típicamente, se selecciona un conservante que es seguro para consumo humano, por ejemplo, en alimentos y bebidas, por ejemplo, un conservante certificado por GRAS y/o certificado por Kosher, por ejemplo, alcohol bencílico.

20 Como se usa en este documento, un disolvente es un ingrediente que puede usarse para disolver otro ingrediente. Por ejemplo, los disolventes incluyen disolventes polares y no polares. Los disolventes no polares incluyen aceites y otros ingredientes no polares que disuelven compuestos no polares. En un ejemplo, el ingrediente activo no polar se disuelve en un disolvente no polar en la realización práctica de los métodos de producción de las composiciones proporcionadas. En este ejemplo, las composiciones proporcionadas contienen disolventes polares en cantidades
25 suficientes para disolver el ingrediente activo no polar. Puede usarse más de un disolvente no polar. Típicamente, el disolvente no polar es un aceite que se incluye en la composición además del compuesto no polar. Por ejemplo, el disolvente no polar típicamente no es el propio compuesto no polar, por ejemplo, es distinto del disolvente no polar. Ciertos compuestos, por ejemplo, aceite de linaza o aceite de cártamo pueden ser disolventes no polares e ingredientes activos no polares. Típicamente, el disolvente no polar contiene uno o más aceites, típicamente aceites
30 distintos del ingrediente activo no polar o un aceite o aceites que no están contenidos en el ingrediente activo. Los disolventes no polares ejemplares incluyen, aunque sin limitación, aceites (además del ingrediente activo no polar), por ejemplo, aceite de Vitamina E, aceite de linaza, CLA, Aceite de Borraja, D-limoneno, aceite de Cánola, aceite de maíz, aceite de MCT y aceite de avena. Pueden usarse también otros aceites. Son ejemplares del aceite de Vitamina E el aceite comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67
35 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite de Vitamina E contiene al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja. En un ejemplo, el disolvente no polar se denomina de forma sinónima "solubilizador no polar".

40 Como se usa en este documento, "p/p", "peso por peso", "en peso" "% en peso" y "porcentaje en peso" se usan de forma sinónima para expresar la proporción de la masa de un componente de una composición en comparación con la masa de toda la composición. Por ejemplo, cuando la cantidad de un ingrediente particular representa el 1% en peso (p/p) de un concentrado, la masa de ese ingrediente es el 1% de la masa de todo el concentrado. Análogamente, cuando la cantidad de un ingrediente es el 50% (p/p) del concentrado, la masa de ese ingrediente es el 50% de toda la masa del concentrado. Análogamente, cuando una composición y/o un compuesto contienen el
45 10% en peso de un ingrediente, la masa del ingrediente es el 10% de la masa total de la composición o compuesto. Cuando solo se indica una concentración, cantidad o porcentaje (sin unidades), debe entenderse que la concentración o porcentaje es una concentración o porcentaje en peso.

50 Análogamente, como se usa en este documento "v/v", "volumen por volumen," "porcentaje en volumen" y "porcentaje de volumen" se usan de forma sinónima para expresar la proporción del volumen de un componente de una composición y el volumen de toda la composición.

Como se usa en este documento, estabilizador de la emulsión se refiere a compuestos que pueden usarse para estabilizar y/o emulsionar y/o cambiar la viscosidad de las composiciones proporcionadas, por ejemplo, el
55 concentrado líquido de nanoemulsión y/o las composiciones acuosas que contienen los concentrados diluidos. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión aumenta la viscosidad del concentrado líquido. En un ejemplo se añade uno o más estabilizadores de emulsión durante la formulación, después de la evaluación de un concentrado inicial, particularmente si las fases oleosa y acuosa del concentrado inicial (o la composición líquida acuosa de dilución resultante de la dilución del concentrado inicial) parece que se están separando. La adición del estabilizador de emulsión puede evitar la separación de las fases oleosa y acuosa.
60

Es ejemplar de los estabilizadores de emulsión que pueden usarse en las composiciones proporcionadas una composición que contiene una combinación de gomas, por ejemplo, gomas usadas como agentes emulsionantes, por ejemplo, una combinación que contiene una o más de goma de xantano, goma guar y alginato sódico, por
65 ejemplo, el estabilizador de emulsión comercializado con el nombre comercial SALADIZER®, disponible en TIC Gums, Inc. (Belcamp, MD). Otras gomas pueden incluirse en el estabilizador de emulsión, por ejemplo, goma

arábiga, pectina de remolacha azucarera. Pueden usarse otras combinaciones de goma similares como estabilizadores de emulsión.

5 Como se usa en este documento, un ajustador del pH es cualquier compuesto, típicamente un ácido o una base que es capaz de cambiar el pH de las composiciones proporcionadas, por ejemplo, para reducir el pH de la composición o aumentar el pH de la composición, típicamente sin alterar otras propiedades de la composición, o sin alterar sustancialmente otras propiedades. Los ajustadores del pH son muy conocidos. Son ejemplares de ajustadores del pH ácidos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido fosfórico y bases.

10 Como se usa en este documento, un aroma es cualquier ingrediente que cambia, típicamente mejora, el sabor y/u olor de la composición proporcionada, por ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución, por ejemplo, las bebidas.

15 Como se usa en este documento, "no mayor de" y "NMT" se refieren a una cantidad que es menor de o igual a la cantidad listada. Análogamente "no menor de" y "NLT" se refieren a una cantidad que es mayor de o igual a la cantidad listada.

20 Como se usa en este documento, natural se usa para referirse a una composición y/o los ingredientes en la composición que puede encontrarse en la naturaleza y que no está fabricada por el hombre exclusivamente. Por ejemplo, el alcohol bencílico es un conservante natural. Análogamente, el polietilenglicol de tocoferilo es un tensioactivo natural. En un ejemplo, la composición/ingrediente natural está certificada GRAS y/o Kosher. Típicamente, las composiciones proporcionadas son naturales, seminaturales y/o contienen uno o más ingredientes naturales.

25 Como se usa en este documento, "G.R.A.S." y "GRAS" se usan de forma sinónima para referirse a compuestos, composiciones e ingredientes que se "Consideran de Forma General como Seguros" por la USDA, FDA para su uso como aditivos, por ejemplo, en alimentos, bebidas y/u otras sustancias para consumo humano, por ejemplo, cualquier sustancia que satisfaga los criterios de las secciones 201 (s) y 409 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos. Típicamente, las composiciones proporcionadas en este documento están certificadas GRAS.

30 Como se usa en este documento, kosher se usa para referirse a sustancias que se adaptan a las leyes de la dieta Kosher Judía, por ejemplo, sustancias que no contienen ingredientes derivados de animales que no son kosher o ingredientes que no se prepararon siguiendo los procedimientos kosher. Típicamente, las composiciones proporcionadas en este documento tienen certificado Kosher.

35 Como se usa en este documento, recipiente se refiere a cualquier contenedor, por ejemplo, tanque, tarro, vial, matraz, cilindro y vaso de precipitados, que pueden usarse para contener los ingredientes y/o fases de las composiciones proporcionadas, durante los métodos para preparar las composiciones. En un ejemplo (por ejemplo, los métodos a gran escala proporcionados), el recipiente es un tanque que se usa para mezclar y/o calentar uno o más ingredientes y/o fases de las composiciones, por ejemplo, tanques de fase acuosa y tanques de fase oleosa. Típicamente, las fases oleosa y acuosa se mezclan y calientan en tanques separados, antes de combinar las fases para formar una emulsión. En otro ejemplo, el tanque es un tanque de envasado o contención, que contiene las composiciones proporcionadas después de formar las composiciones, por ejemplo, las emulsiones. Un número de tanques está disponible para mezclar ingredientes. Típicamente, los tanques se limpian, por ejemplo, se enjuagan, se enjabonan y/o se desinfectan de acuerdo con procedimientos conocidos, antes de su uso y entre usos. Típicamente, los tanques están equipados con una o más mezcladoras, por ejemplo, una mezcladora convencional y/u homogeneizador, que se usan para mezclar los ingredientes añadidos al tanque. En un ejemplo, el tanque está equipado adicionalmente con un dispositivo de calentamiento y/o de enfriamiento. Por ejemplo, el tanque puede ser un tanque con camisa de agua. La temperatura del tanque con camisa de agua está controlada a través de la camisa de agua, por ejemplo, para calentar los contenidos por ejemplo, mientras se realiza la mezcla.

40 Como se usa en este documento, un recipiente de fase acuosa se refiere al recipiente usado para mezclar y/o calentar los ingredientes de la fase acuosa para generar la fase acuosa de las composiciones proporcionadas. En un ejemplo (por ejemplo, para los métodos a gran escala), el recipiente de fase acuosa es un tanque de fase acuosa. En un ejemplo, el tanque de fase acuosa es un tanque con camisa de agua, que está equipado con una camisa de agua que puede usarse para calentar los contenidos del tanque.

45 Como se usa en este documento, un recipiente de fase oleosa se refiere al recipiente usado para mezclar y/o calentar los ingredientes de la fase oleosa para generar la fase oleosa de las composiciones proporcionadas. Típicamente, el recipiente de la fase oleosa es un tanque de fase oleosa. En un ejemplo, el tanque de fase oleosa es un tanque con camisa de agua.

50 Como se usa en este documento, medio de transferencia se refiere a cualquier equipo, combinación de equipos y/o sistema que puede usarse para transferir un líquido, por ejemplo, de un tanque a otro tanque, en los métodos proporcionados para preparar las composiciones. Son ejemplares de los medios de transferencia una bomba de

transferencia y los accesorios apropiados, por ejemplo, accesorios sanitarios, válvulas de bola y tubos de transferencia, por ejemplo, tubos de calidad alimentaria.

5 Como se usa en este documento, una mezcladora es cualquier pieza del equipo o combinación de equipos que puede usarse para mezclar ingredientes en los métodos proporcionados para preparar las composiciones, por ejemplo, mezcladoras convencionales y homogeneizadores (cizallas). Por ejemplo, las mezcladoras pueden usarse para mezclar los ingredientes de la fase acuosa, la fase oleosa y/o mezclar los ingredientes adicionales.

10 Como se usa en este documento, las mezcladoras convencionales son mezcladoras que se usan para combinar un grupo de ingredientes, por ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa o los ingredientes de la fase acuosa, o para mezclar uno o más ingredientes con un líquido, por ejemplo, con una emulsión, por ejemplo, para mezclar ingredientes adicionales con la emulsión. Las mezcladoras convencionales pueden ser cualquier mezcladora que mueva el material, por ejemplo, los ingredientes durante el calentamiento, por ejemplo, para promover la disolución de los ingredientes.

15 Como se usa en este documento, "homogeneizador" y "cizalla" se usan para referirse a mezcladoras que típicamente tienen una alta cizalla, que pueden usarse, por ejemplo, para formar una emulsión, por ejemplo, para emulsionar la fase acuosa y la fase oleosa en los métodos proporcionados. Los homogeneizadores típicamente son capaces de mezclar a alta cizalla, lo que emulsiona las fases.

20 Como se usa en este documento, un aparato de enfriamiento es cualquier pieza de equipo o combinación de equipos que puede usarse con los métodos proporcionados para enfriar las composiciones y fases e ingredientes de los mismos, por ejemplo, durante el mezclado y/u homogeneización, por ejemplo, para enfriar la mezcla mientras se emulsionan las fases oleosa y acuosa. Son ejemplares de los aparatos de enfriamiento los enfriadores (refrigeradores), por ejemplo, enfriadores de recirculación que pueden fijarse, por ejemplo, a los tanques usados en los métodos proporcionados, por ejemplo, remotamente o mediante un tanque montado en el refrigerador, para recircular el fluido desde el tanque, a través del enfriador y de vuelta al tanque, para enfriar rápidamente y mantener la temperatura de la mezcla durante el mezclado. Típicamente, el aparato de enfriamiento puede usarse para enfriar el líquido a entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 45 °C o aproximadamente 45 °C, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 °C, típicamente entre 25 °C y 43 °C, típicamente entre 35 °C y 43 °C, por ejemplo, 26,5 °C. La temperatura deseada, por ejemplo, entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 45 °C o aproximadamente 45 °C, típicamente entre 35 °C y 43 °C, por ejemplo, 26,5 °C, en menos de 2 horas o aproximadamente 2 horas, típicamente menor de 1 hora o aproximadamente 1 hora, por ejemplo, en al menos entre 30 minutos o aproximadamente 30 minutos y 60 minutos o aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 minutos.

40 Como se usa en este documento, un calor bajo se refiere a una temperatura entre 45 °C o aproximadamente 45 °C y 85 °C o aproximadamente 85 °C, por ejemplo, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 o 85 °C, por ejemplo, no mayor de 85 °C o aproximadamente 85 °C, típicamente no mayor de 60 °C o aproximadamente 60 °C, típicamente 60 °C o 60 °C. En los métodos proporcionados para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión, los ingredientes de la fase oleosa y la fase acuosa típicamente se calientan, usando un calor bajo, para conservar los ingredientes, por ejemplo, para evitar la oxidación de los ingredientes, por ejemplo, los ingredientes activos no polares, por ejemplo, los compuestos que contienen omega-3, por ejemplo, DHA.

45 Como se usa en este documento, "que consiste esencialmente en" significa que contiene la siguiente lista de ingrediente o ingredientes y que no incluye ningún ingrediente activo adicional, por ejemplo, que no incluye ningún fármaco o producto farmacéutico activo adicional. Por ejemplo, una composición, por ejemplo, una nanoemulsión líquida, que consiste esencialmente en una pluralidad indicada de ingredientes contiene aquellos ingredientes particulares que no contienen ningún fármaco o producto farmacéutico activo adicional.

50 Como se usa en este documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃, ... C_x.

55 Como se usa en este documento, el término "alquilo" y "grupo alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo sustituidos o no sustituidos de cadena lineal o ramificada que tienen cualquier número de átomos de carbono; el número de átomos de carbono puede estar especificado, por ejemplo, de 1 a 30 átomos de carbono, de 8 a 28 átomos de carbono, de 7 a 27 átomos de carbono, de 8 a 22 átomos de carbono, de 8 a 20 átomos de carbono de 8 a 18 átomos de carbono y de 12 a 18 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser un "alquilo saturado" lo que significa que no contiene ningún grupo alqueno o alquileo o un "alquilo insaturado" lo que significa que contiene al menos un grupo alqueno o alquileo y opcionalmente puede estar sustituido. Un grupo alquilo que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono (C=C) se denomina también por el término "alqueno"; los grupos alqueno opcionalmente pueden estar sustituidos. Un grupo alquilo que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono (C≡C) se denomina también por el término "alquino"; los grupos alquino opcionalmente pueden estar sustituidos.

65 B. COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPUESTOS NO POLARES

En este documento se proporcionan composiciones que contienen compuestos no polares y métodos para preparar las composiciones. Los compuestos no polares son poco solubles en agua (por ejemplo, tienen una baja solubilidad en agua o son insolubles en agua). De esta manera, generalmente puede ser difícil formular los compuestos no polares en composiciones para consumo humano, particularmente composiciones acuosas, por ejemplo, alimentos y bebidas. La mala solubilidad en agua de los compuestos no polares también puede contribuir a su escasa biodisponibilidad. En este documento se proporcionan métodos y composiciones mejorados para formular compuestos no polares.

En general, las emulsiones (por ejemplo, emulsiones de aceite en agua) son dispersiones coloidales de dos líquidos inmiscibles (por ejemplo, aceite y agua u otro líquido acuoso), que contienen una fase continua y una dispersada. Las emulsiones pueden usarse para dispersar compuestos no polares en líquidos acuosos. En una emulsión de aceite en agua, la fase dispersada es la fase oleosa y la fase continua es una fase acuosa (agua). Sigue habiendo una necesidad de emulsiones mejoradas (por ejemplo, emulsiones de aceite en agua) que contengan compuestos no polares en líquidos acuosos y métodos y composiciones para generar las emulsiones mejoradas. En particular, se necesitan emulsiones que son más adecuadas y deseables para consumo humano que los compuestos no polares, por ejemplo, en alimentos y bebidas. Por ejemplo, las emulsiones que tienen una transparencia mejorada (por ejemplos, pequeño tamaño de partícula, baja turbidez), estabilidad (por ejemplo, ausencia de separación), sabor y olor, son necesarias.

Entre las composiciones proporcionadas, están tales emulsiones mejoradas. Por ejemplo, se proporcionan emulsiones que contienen los compuestos no polares dispersados en un líquido acuoso y tienen propiedades deseables, incluyendo transparencia mejorada, estabilidad, olor y sabor. Las composiciones proporcionadas (y métodos para preparar las composiciones) pueden usarse para formular cualquier compuesto no polar en composiciones acuosas, incluyendo los compuestos no polares (por ejemplo, ingredientes activos no polares) descritos en este documento y otros compuestos no polares conocidos.

Típicamente, las emulsiones proporcionadas que contienen los compuestos no polares son nanoemulsiones, que son emulsiones que tienen gotas dispersadas (partículas) con diámetros menores de 1000 nm o menor de aproximadamente 1000 nm, típicamente, menor de 500 nm o menor de aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 nm o aproximadamente 300 nm, típicamente menor de 250 o menor de aproximadamente 250 nm, típicamente menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, menor de o menor de aproximadamente 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 nm. Típicamente, las composiciones de nanoemulsión proporcionada son nanoemulsiones de aceite en agua, que contienen los compuestos no polares dispersados en un líquido acuoso.

Las composiciones de emulsión proporcionadas se estabilizan mediante uno o más tensioactivos y/o co-tensioactivos y/o estabilizadores de emulsión. Los tensioactivos forman una película interfacial en la emulsión, entre la fase oleosa y acuosa, proporcionando estabilidad. Típicamente, las nanoemulsiones de las composiciones proporcionadas contienen micelas, en las que uno o más tensioactivos rodean el compuesto activo no polar. Las micelas se dispersan en la fase acuosa.

Las composiciones en emulsión proporcionadas incluyen concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen los compuestos no polares que pueden diluirse para proporcionar compuestos no polares en composiciones acuosas tales como bebidas. Los concentrados líquidos de nanoemulsión, que pueden estar diluidos para proporcionar compuestos no polares en composiciones acuosas tales como bebidas. Los concentrados líquidos de nanoemulsión pueden estar diluidos en un medio, por ejemplo, un medio acuoso por ejemplo, una bebida, para formar una composición líquida de dilución (por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución) que contiene el compuesto no polar. También son ejemplares de las composiciones proporcionadas las composiciones líquidas de dilución (por ejemplo, composiciones líquidas acuosas de dilución, que pueden ser transparentes), preparadas diluyendo los concentrados líquidos de nanoemulsión en el medio.

Las composiciones pueden prepararse usando cualquier compuesto no polar. Los compuestos no polares típicamente son ingredientes activos no polares, por ejemplo, productos farmacéuticos, nutraceuticos, vitaminas y minerales. Los ingredientes activos no polares incluyen, aunque sin limitación, compuestos que contienen Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA), por ejemplo, ingredientes activos que contienen omega-3, por ejemplo, compuestos que contienen ALA, DHA y/o EPA, por ejemplo, aceites derivados de pescado y microalgas, krill y/o extracto de linaza, e ingredientes activos no polares que contienen omega-6, por ejemplo, compuestos que contienen ácido gamma-linolénico (GLA), por ejemplo, aceite de borraja; compuestos que contienen aceite de saw palmetto; ingredientes que contienen ácido graso conjugado, por ejemplo, compuestos que contienen ácido Linoleico Conjugado (CLA); ingredientes activos que contienen coenzima Q, por ejemplo, Coenzima Q10 (CoQ10), típicamente compuestos que contienen CoQ10 oxidada (ubidecarenona); y compuestos que contienen fitosteroles (esteroles vegetales). Ingredientes activos no polares ejemplares adicionales se describen en ese documento. Puede usarse cualquier compuesto no polar en las composiciones proporcionadas.

65

1. Concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen los compuestos no polares

Se proporcionan concentrados líquidos de nanoemulsión (denominados también "concentrados" o "concentrados líquidos") que contienen uno o más compuestos no polares. Los concentrados pueden diluirse en un medio acuoso para formar composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los compuestos no polares. Los concentrados líquidos se formulan basándose en una o más propiedades deseables, por ejemplo, transferencia; seguridad; sabor; olor, estabilidad, por ejemplo, ausencia de separación de fases, "formación de anillo" y/o precipitación con el tiempo, y/o biodisponibilidad del concentrado y/o las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen el concentrado. En un ejemplo, la propiedad deseable es la capacidad de concentrado proporcionado para producir una composición líquida acuosa de dilución transparente o parcialmente transparente cuando está diluido en un medio acuoso, por ejemplo, una bebida tal como agua. En otro ejemplo, la propiedad deseable se refiere a la seguridad de los concentrados y/o la adecuabilidad de los concentrados para consumo humano, por ejemplo, en alimentos y bebidas. En otro ejemplo, puede ser deseable que el concentrado contenga menos de o igual a una concentración particular del uno o más ingredientes. En otro ejemplo, puede ser deseable que el concentrado contenga más de o igual a una concentración particular de uno o más ingredientes.

Además de los compuestos no polares, los concentrados contienen al menos un tensioactivo. Típicamente, el tensioactivo tiene un valor de HLB de entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19 o aproximadamente 20. Son ejemplares de tensioactivos adecuados los tensioactivos derivados de Vitamina E, tensioactivos derivados de polietilenglicol (PEG) tales como succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), particularmente aquellos que tienen un valor de HLB entre o aproximadamente 14 y de o aproximadamente 20, y tensioactivos con propiedades similares tales como valores de HLB. Típicamente, el tensioactivo es un tensioactivo natural, por ejemplo, un tensioactivo que está certificado para GRAS (generalmente reconocido como seguro) por la FDA y/o certificado para Kosher, por ejemplo, TPGS.

Los concentrados líquidos contienen adicionalmente un disolvente polar, tal como agua (por ejemplo, agua filtrada) u otro líquido acuoso comestible (por ejemplo, propilenglicol o glicerina), o una combinación de los mismos, típicamente una alta cantidad del disolvente polar, por ejemplo, entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 80% o aproximadamente el 80% en peso (p/p) del concentrado, típicamente entre el 60% y de o aproximadamente el 79% en peso del concentrado.

Típicamente, los concentrados contienen adicionalmente uno o más ingredientes adicionales. Son ejemplares de los ingredientes adicionales que pueden incluirse en los concentrados los conservantes, disolventes no polares, co-tensioactivos, estabilizadores de emulsión, ajustadores del pH y agentes aromatizantes.

Los compuestos no polares en los concentrados y composiciones de dilución están contenidos en micelas. Estas micelas contienen el compuesto no polar rodeado por uno o más tensioactivos, permiten la dispersión del compuesto polar entre los disolventes polares, por ejemplo, cuando los concentrados están divididos para formar composiciones líquidas acuosas de dilución. Las micelas que contienen los compuestos no polares típicamente tienen un tamaño de partícula pequeño o relativamente pequeño, por ejemplo, menor de 1000 nm o aproximadamente 1000 nm, menor de 500 nm o aproximadamente 500 nm, típicamente menor de 300 nm o aproximadamente 300 nm, típicamente menor de 200 nm o aproximadamente 200 nm, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150 o 200 nm. Un tamaño de partícula más pequeño está correlacionado con la transparencia de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados diluidos. Por ejemplo, un líquido con un tamaño de partícula más pequeño es más transparente que un líquido con un tamaño de partícula mayor. El tamaño de partícula más pequeño también puede contribuir a otras propiedades deseables, por ejemplo, estabilidad.

Un número de factores, incluyendo ingredientes, sus concentraciones relativas y métodos para preparar los concentrados, afecta al tamaño de partícula de las composiciones y otras propiedades deseables de las composiciones, tales como transparencia. En particular, la naturaleza del tensioactivo, particularmente el HLB del tensioactivo y las concentraciones relativas del disolvente polar (por ejemplo, agua), tensioactivo y el compuesto no polar, contribuyen al pequeño tamaño de partícula en la transparencia de las composiciones líquidas acuosas de dilución. Típicamente, varios de estos parámetros y propiedades están relacionados entre sí. Por ejemplo, varios de los parámetros contribuyen al tamaño de partícula, típicamente un tamaño de partícula pequeño de las composiciones. El tamaño de partícula contribuye directamente a la transparencia de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados. El tamaño de partícula puede estar relacionado también con otras propiedades, por ejemplo, estabilidad, ausencia de "formación de anillo" y/o formación de un precipitado de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados.

Por consiguiente, las propiedades de los ingredientes y sus concentraciones relativas en los concentrados son importantes para la capacidad del concentrado de producir composiciones de dilución deseable. Se proporcionan métodos para formular los concentrados líquidos de nanoemulsión. La determinación de los ingredientes apropiados y, las concentraciones relativas de los mismos, que producirá composiciones de dilución que tienen propiedades deseables, se realiza usando los métodos proporcionados para formular los concentrados líquidos.

a. Formulación de los concentrados líquidos

En los métodos de formulación proporcionados, los concentrados se formulan seleccionando los ingredientes y las proporciones de concentración de los ingredientes que producen composiciones que tienen una o más propiedades deseadas. Cuando se formulan los concentrados los ingredientes seleccionados y concentraciones de partida se usan para preparar los concentrados iniciales, que se evalúan y modifican, si fuera necesario.

En una primera etapa en la formulación de los concentrados proporcionados, uno o más de los concentrados iniciales se preparan y evalúan para las propiedades deseadas. Para esta etapa, se seleccionan ingredientes, por ejemplo, entre los ingredientes descritos en este documento. Los ingredientes generalmente incluyen tensioactivos, disolventes polares, ingredientes activos no polares y otros ingredientes. Una concentración de partida (porcentaje en peso) de cada ingrediente seleccionado se selecciona dentro del intervalo de concentración apropiado para ese ingrediente o categoría de ingrediente, por ejemplo, el intervalo de concentración apropiado para el tensioactivo. En algunos casos, el concentrado inicial se formula basándose en los ingredientes y concentraciones del mismo de un concentrado existente que tiene una o más propiedades deseadas.

El concentrado o concentrados iniciales se preparan entonces, usando los métodos de preparación de concentrados proporcionados más adelante, añadiendo cada ingrediente a su concentración de partida en la etapa apropiada. En un ejemplo, más de un concentrado inicial, por ejemplo, múltiples concentrados iniciales, cada uno de los cuales tiene una concentración diferente de uno o más ingredientes, se preparan y comparan. En un ejemplo, múltiples concentrados iniciales se producen para ensayar diversas concentraciones representativas dentro de un intervalo de concentración apropiado para uno o más ingredientes particulares.

En un ejemplo típico, el concentrado inicial se prepara incluyendo al menos un tensioactivo, tal como de entre los tensioactivos descritos en este documento, que tiene un valor de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, a una concentración de partida dentro del intervalo de concentración de entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 30% o aproximadamente el 30% en peso (p/p) del concentrado; al menos un compuesto no polar, a una concentración de partida dentro del intervalo de concentración de entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 10% o aproximadamente el 10%; y un disolvente polar a una concentración de partida de entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 80% o de aproximadamente el 80% y típicamente entre y o aproximadamente el 60% y de o aproximadamente el 79% en peso. En un ejemplo el concentrado inicial incluye adicionalmente otros ingredientes, por ejemplo, un conservante o conservantes, co-tensioactivo o co-tensioactivos y/u otros ingredientes como se describe en este documento.

Después de preparar el concentrado o concentrados iniciales, el concentrado o concentrados se evalúa para una o más propiedades deseadas, por ejemplo, la capacidad de formar composiciones de dilución (por ejemplo, composiciones de dilución transparentes o composiciones de dilución que tienen un valor de turbidez particular, tamaño de partícula u otra propiedad). La capacidad de formar composiciones de dilución que tienen una o más propiedades se evalúa diluyendo el concentrado en un medio acuoso, por ejemplo, diluyendo el concentrado en el medio acuoso a un factor de dilución de entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:1000 o aproximadamente 1:1000 o mayor, típicamente entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:500 o aproximadamente 1:500 o mayor, por ejemplo, no se diluye más de 1:10 o aproximadamente 1:10, 1:20 o aproximadamente 1:20, 1:25 o aproximadamente 1:25, 1:50 o aproximadamente 1:50, 1:100 o aproximadamente 1:100 o aproximadamente 1:100, 1:200 o aproximadamente 1:200, 1:250 o aproximadamente 1:250, 1:300 o aproximadamente 1:300, 1:400 o aproximadamente 1:400, 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, 1:10, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:90, 1:100, 1:110, 1:120, 1:130, 1:140, 1:150, 1:160, 1:170, 1:180, 1:190, 1:200, 1: 210, 1:220, 1:230, 1:235, 1:240, 1:250, 1:260, 1:270, 1:280, 1:290, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500 o mayor, o de acuerdo con otras diluciones proporcionadas en este documento.

Después de la evaluación, los ingredientes y/o concentraciones de los mismos, pueden ajustarse para generar las propiedades deseadas en el concentrado final. Típicamente, la concentración del compuesto no polar, el tensioactivo y/o el disolvente polar es la concentración que se ajusta después de evaluar el concentrado inicial. Análogamente, cuando se formulan múltiples concentrados iniciales, uno o más del compuesto no polar, tensioactivo y concentración del disolvente polar se varían entre los múltiples concentrados iniciales. En algunos casos, después de la evaluación, puede determinarse que son necesarios o deseables ingredientes adicionales (no incluidos en la formulación inicial) para conseguir las propiedades deseadas de un concentrado particular. Este proceso puede repetirse hasta que se genera un concentrado que tiene la propiedad o propiedades deseadas.

i. Ingredientes comunes e intervalos de concentración típicos

Cada uno de los concentrados proporcionados contiene un compuesto no polar tal como, aunque sin limitación, los compuestos no polares ejemplares descritos en este documento a continuación. Típicamente, el compuesto no polar es un ingrediente activo no polar, por ejemplo, un ingrediente activo basado en aceite tal como un ácido graso poliinsaturado (PUFA), una coenzima Q o un fitoquinámico. Para formular el concentrado inicial, la concentración de partida del compuesto no polar típicamente es una concentración elegida de dentro de un intervalo de concentración de entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 10% o aproximadamente el 10% (p/p) del concentrado, tal como una

concentración de partida del 5% o aproximadamente el 5%, el 6% o aproximadamente el 6%, el 7% o aproximadamente el 7%, 8% o aproximadamente el 8%, 9% o aproximadamente el 9% o el 10% o aproximadamente el 10% (p/p) del concentrado. El compuesto no polar típicamente se añade como parte de una fase oleosa, de acuerdo con los métodos proporcionados para preparar el concentrado.

5 El concentrado inicial contiene adicionalmente al menos un tensioactivo que puede añadirse a la fase acuosa o la fase oleosa, y típicamente tiene un valor de HLB de entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, o aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, típicamente entre de o aproximadamente 15 y de o aproximadamente 18, incluyendo aunque sin limitación, TPGS y análogos y derivados de los mismos, típicamente un tensioactivo natural, que es seguro y/o está aprobado para consumo humano.

15 Típicamente, la concentración de partida del tensioactivo se elige de dentro de un intervalo de concentración entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 30% o aproximadamente el 30% (p/p), por ejemplo, del 16% o aproximadamente el 16%, 17% o aproximadamente el 17%, 18% o aproximadamente el 18%, 19% o aproximadamente el 19%, 20% o aproximadamente el 20%, 21% o aproximadamente el 21%, 22% o aproximadamente el 22%, 23% o aproximadamente el 23%, 24% o aproximadamente el 24%, 25% o aproximadamente el 25%, 26% o aproximadamente el 26%, 27% o aproximadamente el 27%, 28% o aproximadamente el 28%, 29% o aproximadamente el 29% o 30% o aproximadamente el 30% en peso (p/p) del concentrado, tal como por ejemplo, 17,75%, 20,25%, 20,5%, 22,7% o 25,2% (p/p) del concentrado.

25 En un ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 26% o aproximadamente el 26% en peso (p/p) del concentrado, tal como por ejemplo, entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 25% o aproximadamente el 25% (p/p) del concentrado; entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 26% o aproximadamente el 26% (p/p) del concentrado; entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 18% o aproximadamente el 18% (p/p) del concentrado; tal como por ejemplo, el 18% o aproximadamente el 18% (p/p) del concentrado, el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado, el 23% o aproximadamente el 23% (p/p) del concentrado, o el 25% o aproximadamente el 25% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 26% o aproximadamente el 26% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 25% o aproximadamente el 25% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado.

40 Los concentrados contienen adicionalmente disolventes polares (por ejemplo, agua u otro disolvente polar comestible, por ejemplo, propilenglicol y glicerina), típicamente una alta concentración de disolvente polar, que se añade a la fase acuosa. Típicamente, la concentración de partida del disolvente polar se elige de dentro del intervalo de concentración de entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 80% o aproximadamente el 80% (p/p) del concentrado, por ejemplo, el 60% o aproximadamente el 60%, 61% o aproximadamente el 61%, el 62% o aproximadamente el 62%, el 63% o aproximadamente el 63%, el 64% o aproximadamente el 64%, el 65% o aproximadamente el 65%, el 66% o aproximadamente el 66%, el 67% o aproximadamente el 67%, el 68% o aproximadamente el 68%, el 69% o aproximadamente el 69%, el 70% o aproximadamente el 70%, el 71% o aproximadamente el 71%, el 72% o aproximadamente el 72%, el 73% o aproximadamente el 73%, el 74% o aproximadamente el 74%, el 75% o aproximadamente el 75%, el 76% o aproximadamente el 76%, el 77% o aproximadamente el 77%, el 78% o aproximadamente el 78%, el 79% o aproximadamente el 79%, el 80% o aproximadamente el 80% (p/p) del concentrado, tal como por ejemplo, 68,29%, 68,7865%, 74,25%, 71,74%, o 75,8165% (p/p) del concentrado. En un ejemplo, el intervalo de concentración del disolvente polar está entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 80% o aproximadamente el 80% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del disolvente polar está entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 75% o aproximadamente el 75% (p/p) del concentrado o entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 76% o aproximadamente el 76% (p/p) del concentrado.

55 Uno o más, típicamente más de un ingrediente adicional puede añadirse al concentrado inicial. Por ejemplos, los concentrados contienen típicamente al menos un conservante, típicamente un conservante natural, por ejemplo, alcohol bencílico. Son ejemplares de otros ingredientes adicionales que pueden añadirse a los concentrados, incluyendo los concentrados iniciales estabilizadores de emulsión, por ejemplo, una combinación de gomas; un disolvente no polar para el compuesto no polar, por ejemplo, un aceite distinto del compuesto no polar, por ejemplo, un aceite de vitamina E o aceite de linaza; un ajustador del pH, por ejemplo, ácido cítrico, ácido fosfórico; uno o más agentes aromatizantes, por ejemplo, D-limoneno o aceite de limón; un co-tensioactivo, por ejemplo, un fosfolípido, por ejemplo, fosfatidilcolina.

65 Los intervalos de concentración apropiados para los ingredientes adicionales se describen en las secciones individuales a continuación. Típicamente, la concentración de los ingredientes adicionales depende, en parte de las

concentraciones del ingrediente activo no polar, el tensioactivo y el disolvente polar. Típicamente, las concentraciones de estos tres ingredientes (tensioactivo, disolvente polar y compuesto no polar) se centran en los métodos de formulación. Por ejemplo, cuando se determina que deberían hacerse modificaciones en las concentraciones de ingredientes en el concentrado inicial, típicamente son las concentraciones del uno o más de estos tres ingredientes las que se ajustan.

En un ejemplo, puede ser deseable añadir uno o más de los ingredientes adicionales después de la evaluación del concentrado inicial, por ejemplo, para mejorar el concentrado con respecto a una o más propiedades deseadas.

10 ii. Evaluación del concentrado inicial

Los métodos de formulación incluyen adicionalmente el análisis del concentrado inicial basándose en una o más propiedades deseadas, por ejemplo, propiedades de una composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado de diluido, por ejemplo, transparencia, color, olor, sabor, seguridad, estabilidad, "formación de anillo" o formación de precipitados y/o la presencia de cristales. Por ejemplo, los métodos incluyen típicamente analizar la capacidad de concentrado inicial de formar un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso, tal como por análisis de la transparencia/turbidez de la composición líquida acuosa de dilución resultante que contiene el concentrado inicial.

Para la evaluación de las propiedades de la composición líquida acuosa de dilución, el concentrado inicial se diluye en un medio acuoso, típicamente agua u otro disolvente polar, por ejemplo, a un factor de dilución de entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:1000 o aproximadamente 1:1000, típicamente entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, no se ha diluido más de 1:10 o aproximadamente 1:10, al menos 1:20 o aproximadamente 1:20, al menos 1:25 o aproximadamente 1:25, al menos 1:50 o aproximadamente 1:50, al menos 1:100 o aproximadamente 1:100, al menos 1:200 o aproximadamente 1:200, al menos 1:250 o aproximadamente 1:250, al menos 1:300, al menos 1:400 o al menos 1:500, por ejemplo, 1:10, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:90, 1:100, 1:110, 1:120, 1:130, 1:140, 1:150, 1:160, 1:170, 1:180, 1:190, 1:200, 1:210, 1:220, 1:230, 1:235, 1:240, 1:250, 1:260, 1:270, 1:280, 1:290, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, o cualquier otra dilución, tal como otras proporcionadas en este documento. Típicamente, la transparencia de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado inicial diluido se evalúa usando uno o más enfoques. Adicionalmente, pueden evaluarse otras propiedades, por ejemplo, propiedades de olor y/o sabor del líquido, por ejemplo, cuando el compuesto no polar es un ácido graso poliinsaturado (PUFA), particularmente aceite de pescado o aceite de algas, si una composición líquida acuosa de dilución huele "a pescado" puede evaluarse empíricamente.

35 (1) Transparencia

En un ejemplo, la dilución de los concentrados proporcionados en medio acuoso produce líquidos transparentes. La transparencia de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado inicial puede evaluarse mediante uno o más de una pluralidad de enfoques, tal como por observación empírica, midiendo el tamaño de partícula y/o midiendo el valor de turbidez del líquido.

En un ejemplo, los concentrados pueden diluirse para formar líquidos transparentes (o líquidos que son de igual transparencia a líquidos conocidos), añadiendo entre 0,05 gramos (g) o aproximadamente 0,05 g y 10 g o aproximadamente 10 g del concentrado, típicamente entre 0,05 g y 5 g, por ejemplo, 0,05 g, 0,06 g, 0,07 g, 0,08 g, 0,09 g, 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g, 0,5 g, 0,6 g, 0,7 g, 0,8 g, 0,9 g, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g, o 10 g del concentrado, en 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488 litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas de medio acuoso, por ejemplo, agua, formando una composición líquida acuosa de dilución transparente que contiene el compuesto no polar. En otro ejemplo, los concentrados pueden diluirse para formar composiciones líquidas acuosas de dilución transparentes añadiendo entre 1 ml o aproximadamente 1 ml y 10 ml o aproximadamente 10 ml del concentrado, por ejemplo, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml o 10 ml del concentrado en 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), o al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488 litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas de medio acuoso, por ejemplo, agua, formando una composición líquida acuosa de dilución transparente que contiene el compuesto no polar.

En otro ejemplo, el concentrado puede diluirse en un medio acuoso para formar una composición líquida acuosa de dilución transparente cuando al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, típicamente al menos 35 mg, por ejemplo,

35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000 mg, o más, del ingrediente activo no polar está contenido al menos en 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de composición líquida acuosa de dilución, por ejemplo, una bebida por ejemplo, agua.

5 En otro ejemplo, el concentrado puede diluirse en un medio acuoso para formar una composición líquida acuosa de dilución transparente a un factor de dilución de entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:1000 o aproximadamente 1:1000, típicamente entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, cuando se diluyen no más de 1:10 o aproximadamente 1:10, 1:20 o aproximadamente 1:20, 1:25 o aproximadamente 1:25, 1:50 o aproximadamente 1:50, 1:100 o aproximadamente 1:100, 1:200 o aproximadamente 1:200, 1:250 o aproximadamente 1:250, 1:300 o aproximadamente 1:300, 1:400 o aproximadamente 1:400, 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, 1:10, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:50, 1:55, 1:60, 1: 65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:90, 1:100, 1:110, 1:120, 1:130, 1:140, 1:150, 1:160, 1:170, 1:180, 1:190, 1:200, 1:210, 1:220, 1:230, 1:235, 1:240, 1:250, 1:260, 1:270, 1:280, 1:290, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500 o más. En otro ejemplo, el líquido transparente se forma en diluciones menos diluidas de 1:10 del concentrado.

20 Los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados pueden formularse usando cualquier compuesto no polar para la dilución en un medio acuoso. En un ejemplo, los concentrados pueden diluirse en medio acuoso, por ejemplo, en un amplio intervalo de dilución para formar líquidos transparentes, por ejemplo, a un factor de dilución entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:1000 o aproximadamente 1:1000, típicamente entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, cuando se diluye no más de 1:10 o aproximadamente 1:10, 1:20 o aproximadamente 1:20, 1:25 o aproximadamente 1:25, 1:50 o aproximadamente 1:50, 1:100 o aproximadamente 1:100, 1:200 o aproximadamente 1:200, 1:250 o aproximadamente 1:250, 1:300 o aproximadamente 1:300, 1:400 o aproximadamente 1:400, 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, 1:10, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:90, 1:100, 1:110, 1:120, 1:130, 1:140, 1:150, 1:160, 1:170, 1:180, 1:190, 1:200, 1:210, 1:220, 1:230, 1:235, 1:240, 1:250, 1:260, 1:270, 1:280, 1:290, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500 o más. Típicamente, la transparencia del líquido se mantiene con el aumento de las diluciones, por ejemplo, hasta el infinito.

30 La transparencia de la composición líquida acuosa de dilución puede evaluarse usando uno o más de una pluralidad de enfoques, por ejemplo, cualitativamente, por evaluación empírica, o cuantitativamente, midiendo el tamaño de partícula y/o midiendo el valor de turbidez del líquido. En un ejemplo, se desea un valor de transparencia cuantitativo o cualitativo particular. En otro ejemplo, se desea que la composición líquida acuosa de dilución sea tan transparente, menos transparente o más transparente que otro líquido, por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución preparada de acuerdo con los métodos proporcionados o una bebida, por ejemplo, una bebida u otro medio acuoso que no contiene el concentrado. Por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución, que contiene el concentrado líquido diluido en una bebida, puede ser tan transparente o aproximadamente tan transparente como la misma bebida, que no contiene concentrado. La evaluación puede realizarse cualitativamente, por ejemplo, por observación empírica o cuantitativamente, por ejemplo, calculando el tamaño de partícula y/o el valor de turbidez (NTU) para el líquido o líquidos.

(2) Evaluación empírica

45 La transparencia/turbidez relativa de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido (por ejemplo, concentrado inicial) puede evaluarse cualitativamente por observación. En un ejemplo, un líquido se considera transparente si no tiene un aspecto de opacidad y/o si no hay partículas visibles cuando se mira el líquido a simple vista. La transparencia puede evaluarse empíricamente por comparación con otros líquidos, por ejemplo, agua, zumo de fruta, soda y/o leche. Por ejemplo, puede ser deseable que el líquido sea tan transparente o aproximadamente tan transparente como el agua u otro líquido, por ejemplo, una bebida. Por ejemplo, el líquido (que contiene el concentrado líquido diluido en un medio acuoso, por ejemplo, una bebida) es tan transparente o aproximadamente tan transparente como el medio acuoso que no contiene el concentrado líquido. En un ejemplo relacionado, puede desearse que no haya una diferencia sustancial, por ejemplo, que no haya una diferencia observable entre la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado y el medio acuoso sin el concentrado. Un líquido transparente no es necesariamente incoloro, por ejemplo, un líquido amarillo que no contiene partículas visibles o la opacidad puede considerarse transparente.

(3) Tamaño de partícula

60 Como alternativa, la transparencia de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido (por ejemplo, concentrado inicial) puede evaluarse midiendo el tamaño de partícula del líquido. Los métodos para medir el tamaño de partícula son conocidos y puede usarse cualquier método para medir el tamaño de partícula que pueda medir tamaños de partícula en los intervalos apropiados como se describe a continuación.

65 El tamaño de partícula puede analizarse por servicios comerciales, por ejemplo, de Delta Analytical Instruments, Inc, tal como usando un analizador de dispersión de luz, por ejemplo, un analizador de dispersión de luz dinámico, por

ejemplo, el Horiba® LB-550, que puede medir tamaños de partícula dentro de un intervalo de 0,001 micrómetros a 6 micrómetros y usa una técnica Transformada de Fourier/Deconvolución Iterativa para informar de datos y puede medir concentraciones de muestra desde ppm hasta 40% de sólidos; el Horiba® LA-920, que es un instrumento de dispersión de luz por láser que tiene un láser de He-Ne y una lámpara de tungsteno y puede determinar tamaños de partícula de 0,02 micrómetros a 2000 micrómetros usando la Teoría de Mie; u otros analizadores disponibles en Delta Analytical Instruments, Inc.

Como alternativa, el tamaño de partícula puede medirse microscópicamente, por ejemplo, visualizando el líquido bajo un microscopio, por ejemplo, a un aumento de 640 X. Con este método, el tamaño de partícula puede cuantificarse comparando con un dispositivo de medición, por ejemplo, una regla que es visible cuando se visualiza el líquido en el microscopio. Si es observable cualquier partícula a este aumento, se miden por comparación con el dispositivo de medición. A un aumento de 640 X, por ejemplo, cualquier partícula que tenga aproximadamente 25 nm, 25 nm, o mayor de 25 nm es visible, mientras que tamaños de partícula menores de 25 nm típicamente no son visibles.

Típicamente, se desea que las composiciones líquidas acuosas de dilución tengan un tamaño de partícula menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm. Típicamente, se desea que las composiciones líquidas acuosas de dilución tengan un tamaño de partícula menor de 100 nm o aproximadamente 100 nm, menor de 50 nm o aproximadamente 50 nm, o menor de 25 nm o aproximadamente 25 nm. Típicamente, el tamaño de partícula de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado está entre 5 nm o aproximadamente 5 nm y 200 nm o aproximadamente 200 nm, típicamente entre 5 nm o aproximadamente 5 nm y 50 nm o aproximadamente 50 nm.

(4) Medición de turbidez

Como alternativa, la transparencia del líquido puede analizarse tomando una medición de turbidez óptica, que indica el nivel de opacidad u turbiedad de un líquido, que está correlacionado con el tamaño/número de partículas en suspensión en el líquido. Cuando más transparente es un líquido particular, menor es su valor de turbidez.

La turbidez puede medirse ópticamente, por ejemplo, usando un nefelómetro, un instrumento con una luz y un detector. El nefelómetro mide la turbidez detectando la luz dispersada resultante de la exposición del líquido a una luz incidente. La cantidad de luz dispersada está correlacionada con la cantidad de materia particulada en el líquido. Por ejemplo, un rayo de luz pasará a través de la muestra con baja turbidez con pequeña alteración. Otros métodos para medir la turbidez se conocen bien y pueden usarse en los métodos proporcionados y composiciones.

Las unidades de un valor de turbidez medido con un nefelómetro son Unidades de Turbidez Nefelométricas (NTU). En un ejemplo, se desea que la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido tenga una baja turbidez, por ejemplo, un valor de turbidez (NTU) de 30 o aproximadamente 30; o un valor de NTU menor de 30 o aproximadamente 30, por ejemplo, menor de 29 o aproximadamente 29, menor de 28 o aproximadamente 28, menor de 27 o aproximadamente 27, menor de 26 o aproximadamente 26, menor de 25 o aproximadamente 25, menor de 24 o aproximadamente 24, menor de 23 o aproximadamente 23, menor de 22 o aproximadamente 22, menor de 21 o aproximadamente 21, menor de 20 o aproximadamente 20, menor de 19 o aproximadamente 19, menor de 18 o aproximadamente 18, menor de 17 o aproximadamente 17, menor de 16 o aproximadamente 16, menor de 15 o aproximadamente 15, menor de 14 o aproximadamente 14, menor de 13 o aproximadamente 13, menor de 12 o aproximadamente 12, menor de 11 o aproximadamente 11, menor de 10 o aproximadamente 10, menor de 9 o aproximadamente 9, menor de 8 o aproximadamente 8, menor de 7 o aproximadamente 7, menor de 6 o aproximadamente 6, menor de 5 o aproximadamente 5, menor de 4 o aproximadamente 4, menor de 3 o aproximadamente 3, menor de 2 o aproximadamente 2, menor de 1 o aproximadamente 1; o 29 o aproximadamente 29, 28 o aproximadamente 28, 27 o aproximadamente 27, 26 o aproximadamente 26, 25 o aproximadamente 25, 24 o aproximadamente 24, 23 o aproximadamente 23, 22 o aproximadamente 22, 21 o aproximadamente 21, 20 o aproximadamente 20, 19 o aproximadamente 19, 18 o aproximadamente 18, 17 o aproximadamente 17, 16 o aproximadamente 16, 15 o aproximadamente 15, 14 o aproximadamente 14, 13 o aproximadamente 13, 12 o aproximadamente 12, 11 o aproximadamente 11, 10 o aproximadamente 10, 9 o aproximadamente 9, 8 o aproximadamente 8, 7 o aproximadamente 7, 6 o aproximadamente 6, 5 o aproximadamente 5, 4 o aproximadamente 4, 3 o aproximadamente 3, 2 o aproximadamente 2, 1 o aproximadamente 1 o 0 o aproximadamente 0. En otro ejemplo, el valor de turbidez de la composición líquida acuosa de dilución es menor de 200 o menor de aproximadamente 200, por ejemplo, 200, 175, 150, 100, 50, 25 o menor.

En otro ejemplo, es deseable que la composición líquida acuosa de dilución contenga un valor de turbidez que es comparable con, por ejemplo, aproximadamente igual que, el mismo que o menor de o mayor del valor de turbidez de otro líquido, por ejemplo, una bebida que no contiene el concentrado líquido o una composición líquida acuosa de dilución preparada por los métodos proporcionados.

iii. Selección de una formulación y modificación de formulaciones

Después de la evaluación del concentrado o concentrados iniciales, se elige cualquier fórmula particular o se hacen una o más modificaciones a la fórmula del concentrado inicial en base a los resultados de la evaluación. Cuando un concentrado inicial no muestra una o más propiedades deseadas, por ejemplo, una extensión deseada, basada en la evaluación, la concentración de uno o más ingredientes puede ajustarse y otro concentrado inicial puede prepararse, repitiendo el proceso hasta que se prepara un concentrado con las propiedades deseadas. Para la modificación del concentrado inicial, la cantidad del disolvente polar, tensioactivo y/o ingrediente activo no polar puede ajustarse, por ejemplo, a otra concentración dentro del intervalo de concentración apropiado. Pueden elegirse también ingredientes alternativos. En un ejemplo, la modificación del concentrado inicial implica la adición de uno o más ingredientes adicionales. Por ejemplo, si la evaluación pone de manifiesto que las fases oleosa y acuosa del concentrado o la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido se están separando, puede añadirse un estabilizador de emulsión a la formulación. En otro ejemplo, un co-tensioactivo puede añadirse para ayudar a emulsionar los componentes del concentrado. En otro ejemplo, se modifica la fase (fase oleosa o fase acuosa), a la que se añade un ingrediente particular. Por ejemplo, la formulación puede modificarse para cambiar si el tensioactivo se añade a la fase oleosa o a la fase acuosa.

En un ejemplo, cuando la evaluación del concentrado inicial pone de manifiesto que tiene las propiedades deseadas, no se hacen modificaciones. En este ejemplo, la fórmula del concentrado inicial se usa para preparar el concentrado. Cuando se preparan dos o más concentrados iniciales, por ejemplo, con un aumento de las concentraciones de un ingrediente, puede elegirse la fórmula de uno o más concentrados iniciales. Qué fórmula se elige puede estar basado en qué fórmula tiene la propiedad más deseable. Como alternativa, pueden equilibrarse propiedades deseables con cantidades relativas de ingredientes. En un ejemplo, es deseable elegir la formulación que usa la concentración menor o mayor de un ingrediente particular pero aún proporciona un concentrado que produce un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso. En un ejemplo, la formulación deseada es la formulación que tiene la menor concentración del tensioactivo, mientras que aún proporciona un concentrado que produce un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso. En otro ejemplo, la formulación deseada es la formulación que tiene la mayor concentración del ingrediente activo no polar, mientras aún proporciona un concentrado que proporciona un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso. En otro ejemplo, se desea la formulación que produce el líquido más transparente.

Sin embargo, en otro ejemplo, se hacen modificaciones a la fórmula incluso aunque el concentrado inicial tenga las propiedades deseadas. Por ejemplo, tras determinar que una formulación de concentrado particular da como resultado las propiedades deseadas, puede ser deseable modificar la concentración de uno o más ingredientes para determinar si pueden conseguirse las mismas propiedades deseadas si se usa una concentración del ingrediente o ingredientes mayor o menor. Por ejemplo, puede ser deseable determinar la menor concentración de tensioactivo que puede usarse, mientras que aún se genera un concentrado con una propiedad deseada, por ejemplo, la capacidad de formar un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso. En otro ejemplo, puede ser deseable determinar la mayor concentración del ingrediente no polar que puede incorporarse en un concentrado, mientras aún se mantiene la propiedad deseada, por ejemplo, la capacidad del concentrado de formar un líquido transparente tras la dilución en un medio acuoso. En otro ejemplo, uno o más ingredientes adicionales pueden añadirse después de preparar un concentrado inicial con las propiedades deseadas, por ejemplo, agentes aromatizantes y/o agentes de ajuste del pH.

Las siguientes secciones describen los ingredientes usados en los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados.

b. Compuestos No Polares

Los concentrados contienen uno o más compuestos no polares. Los compuestos no polares incluyen cualquier compuesto soluble lipófilo o lípido, por ejemplo, ingredientes activos, que tienen mayor solubilidad en disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, éter etílico, acetona y benceno) y en grasas y aceites, que en composiciones líquidas acuosas de dilución, por ejemplo, agua. Típicamente, los compuestos no polares son poco solubles en agua, o por ejemplo, insolubles en agua o compuestos que tienen una baja solubilidad en agua. Los compuestos no polares incluyen, aunque sin limitación, fármacos, hormonas, vitaminas, nutrientes y otros compuestos lipófilos. Los compuestos no polares ejemplares se muestran a continuación en este documento. Los métodos proporcionados y composiciones pueden usarse para diluir (por ejemplo, disolver/dispersar) cualquier compuesto no polar en un medio acuoso. En un ejemplo, el compuesto no polar difiere del tensioactivo, por ejemplo, no es succinato de polietilenglicol de tocoferilo (TPGS). En otro ejemplo, el compuesto no polar no es vitamina E. Son ejemplares de compuestos no polares que pueden usarse en los concentrados proporcionados:

Ingredientes no polares que contienen ácidos grasos esenciales, por ejemplo, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), por ejemplo, ácido gamma-linolénico (GLA), por ejemplo, aceite de borraja o aceite de onagra vespertina (*Oenothera biennis*), aceite de pepitas de grosella negra, aceite de semilla de cáñamo, extracto de espirulina; compuestos que contienen ácidos grasos omega-3, por ejemplo, ácidos grasos omega-3 naturales y sintéticos, por ejemplo, compuestos que contienen ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados omega-3, incluyendo ácido

Eicosapentaenoico (EPA) (20:5 ω 3); ácido Docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω 3); ácido Eicosatetraenoico (24:4 ω 3); ácido Docosapentaenoico (DPA, ácido Clupanodónico) (22:5 ω 3); 16:3 ω 3; 24:5 ω 3 y/o ácido nisínico (24:6 ω 3) por ejemplo, aceite de pescado, aceite de algas, aceite de krill, aceite de cáñamo, aceite de linaza, aceite de semilla de soja y aceite de nuez; compuesto que contienen ácidos grasos omega-3 de cadena corta, por ejemplo, ácido Alfa-Linolénico (ácido α -Linolénico; ALA) (18:3 ω 3) y ácido Estearidónico (18:4 ω 3), ésteres de un ácido graso omega-3 y glicerol, por ejemplo, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, ésteres de ácido graso omega-3 y un alcohol primario por ejemplo, ésteres metílicos de ácido graso y ésteres de ácido graso, precursores de aceites de ácido graso omega-3, por ejemplo, precursor de EPA, precursor de DHA, derivados tales como derivados poliglicolizados o derivados de polioxietileno, aceites que contienen los ácidos grasos omega-3, por ejemplo, aceite de pescado (aceite marino), por ejemplo, concentrados de aceite de pescado altamente purificado, aceite de perilla, aceite de krill y aceites de algas, por ejemplo, aceite de microalgas; compuestos que contienen ácidos grasos omega-6, por ejemplo, compuestos que contienen ácido Linoleico (18:2 ω 6) (un ácido graso de cadena corta); ácido Gamma-linolénico (GLA) (18:3 ω 6); ácido Dihomo gamma linolénico (DGLA) (20:3 ω 6); ácido Eicosadienoico (20:2 ω 6); ácido Araquidónico (AA) (20:4 ω 6); ácido Docosadienoico (22:2 ω 6); ácido Adrénico (22:4 ω 6); y/o ácido Docosapentaenoico (22:5 ω 6), por ejemplo, aceite de borraja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de uvas, aceites de cacahuete, aceite de onagra por ejemplo, aceite de onagra vespertina *Oenothera biennis*), aceite de pepitas de grosella negras, aceite de semilla de cáñamo, extracto de espirulina, aceite de cártamo, aceite de sésamo y aceite de semilla de soja.

Otros ácidos grasos, por ejemplo, triglicéridos incluyendo triglicéridos de cadena media, lípidos polares, por ejemplo, lípidos de éter, ácido fosfórico, colina, ácidos grasos, glicerol, glicolípidos, triglicéridos y fosfolípidos (por ejemplo, fosfadilcolina (lecitina), fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol); extracto de saw palmetto; y linoleato de etilo; y aceites herbales como por ejemplo, aceites de ajo y escordinina; ácidos grasos saturados de cadena corta (4:0-10:0), ácido Láurico (12:0), ácido Mirístico (14:0), ácido Pentadecanoico (15:0), ácido Palmítico (16:0), ácido Palmitoleico (16:1 ω 7), ácido Heptadecanoico (17:0), ácido Esteárico (18:0), ácido Oleico (18:1 ω 9), ácido Araquídico (20:0);

Los micronutrientes, por ejemplo, vitaminas, minerales, co-factores, por ejemplo, Coenzima Q10 (CoQ10, denominada también ubiquinona), ubiquinol, extracto tumérico (cucuminoides), extracto lipídico de saw palmetto (aceite de saw palmetto), extracto de equinácea, extracto de bayas Hawthorne, extracto de ginseng, ácido lipoico (ácido tióctico), palmitato de ascorbilo, extracto de kava, hierba de San Juan (hipérico, semilla de Klamath, hierba de la cabra en celo), extracto de quercitina, dihidroepiandrosterona, indol-3-carbinol;

Carotenoides, incluyendo hidrocarburos y oxigenados, derivados alcohólicos de hidrocarburos, por ejemplo, beta-caroteno, complejos carotenoides mixtos, luteína, licopeno, Zeaxantina, Criptoxantina, por ejemplo, beta-criptoxantina, beta caroteno, complejos carotenoides mixtos, astaxantina, bixina, cantaxantina, capsantina, capsorrubina, apo-carotenal, beta-12'-apo-carotenal, "Caroteno" (mezcla de alfa y beta-caroteno), gamma caroteno, ciolerritrina, zeaxantina, miembros que contienen ésteres de hidroxilo o carboxilo de los mismos;

Vitaminas solubles en grasa, por ejemplo, Vitaminas A, D, E y K, y provitaminas correspondientes y derivados de vitamina tales como ésteres con una acción parecida a la de la vitamina A, D, E o K, por ejemplo; retinol (vitamina A) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, éster de palmitato de retinol y otros ésteres de retinol, y calciferol (vitamina D) y sus derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos y precursores de vitamina D, d-alfa tocoferol (vitamina E) y derivados de los mismos, incluyendo derivados farmacéuticos de los mismos, por ejemplo, Tocotrienoles, acetato de d-alfa tocoferol y otros ésteres de d-alfa tocoferol y palmitato de ascorbilo, una versión soluble en grasa de vitamina C;

Fitoquímicos, incluyendo fitoestrógenos, por ejemplo, genisteína y daidzeína, por ejemplo, isoflavonas, por ejemplo, isoflavonas de soja, flavonoides, fitoalexinas, por ejemplo, Resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno), extracto de clavo rojo y fitoesteres;

Fármacos solubles en lípidos, incluyendo formas naturales y sintéticas de fármacos inmunosupresores, tales como Ciclosporina, inhibidores de proteasa tales como Ritonavir, antibióticos macrólidos y anestésicos solubles en aceite tales como Propofol, formas naturales y sintéticas de hormonas esteroideas, por ejemplo, estrógenos, estradiol, progesterona, testosterona, cortisona, fitoestrógenos, deshidroepiandrosterona (DHEA), hormonas del crecimiento y otras hormonas;

Ácidos y alcoholes solubles en aceite, por ejemplo, ácido tartárico, ácido láctico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lignina, esteroides, compuestos polifenólicos, orizanol, colesterol, fitoesteres, flavonoides tales como quercitina y resveratrol y dialil disulfuros.

i. Ingredientes activos que contienen Ácido Graso Poliinsaturado (PUFA)

Los compuestos no polares ejemplares contenidos en los concentrados son compuestos que contienen ácidos grasos, por ejemplo, ingredientes activos que contienen ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Los ácidos grasos

son moléculas de hidrocarburo de cadena lineal con un grupo carboxilo (COOH) en un extremo de la cadena. Los PUFA son ácidos grasos que contienen más de un doble enlace carbono-carbono en la cadena de carbono del ácido graso. Los PUFA, particularmente ácidos grasos esenciales, son útiles como complementos de la dieta.

5 Pueden usarse diferente nomenclaturas para describir moléculas de ácido graso. La nomenclatura de lípidos, por ejemplo, 18:3 ω -3, indica la longitud de la cadena de carbono, el número de dobles enlaces y la posición a lo largo de la cadena de carbono del primer doble enlace carbono-carbono en un ácido graso. Usando esta nomenclatura, cada carbono a lo largo de la cadena se marca de acuerdo con su posición relativa a un extremo de la cadena. Por ejemplo, el primer carbono alejado del extremo carboxilato se nombra α , el segundo se nombra β y así sucesivamente. El último carbono en la molécula (el más alejado del grupo carboxi) siempre se marca como ω (u omega o n). El número de carbonos y el número de dobles enlaces se muestra en primer lugar en el nombre del lípido de un ácido graso, separado por un símbolo de dos puntos. Por ejemplo, el nombre "18:3" indica que la molécula tiene dieciocho (18) carbonos y tres (3) dobles enlaces. Siguiendo estos números, se indica la posición en la que aparece el primer doble enlace, respecto al último carbono (ω). Por ejemplo, la nomenclatura 18:3 ω -3 (o 18:3 omega-3; o 18:3 n-3) describe un ácido graso con dieciocho (18) carbonos y tres (3) dobles enlaces, el primero de los cuales aparece en el tercer carbono desde el carbono omega.

20 Como alternativa, puede usarse nomenclatura química. El nombre químico de un ácido graso describe la posición de cada doble enlace. En el nombre químico, los carbonos se enumeran, comenzando con 1, partiendo del carbono que es parte del grupo carboxi (COOH). De esta manera, con este sistema de numeración, el carbono se marca "2". El nombre químico del ácido graso indica el primer carbono (desde el extremo COOH) en participar en cada doble enlace.

25 Ciertos PUFA se denominan ácidos grasos esenciales porque los mamíferos, incluyendo seres humanos no pueden sintetizarlos usando cualquier ruta química conocida, y deben obtenerlos de la dieta o por complementación. (Patente de Estados Unidos N° 6.870.077; Covington, American Family Physician (2004), 70(1): 133-140). Los PUFA esenciales son los ácidos grasos omega-3 (ω 3; n-3) y los ácidos grasos omega-6 (ω -6; n-6). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son polienos interrumpidos por metileno que tienen dos o más dobles enlaces cis, separados por un solo grupo metileno. Son ácidos grasos Omega-3 ejemplares ácido Alfa-Linolénico (ácido α -Linolénico; ALA) (18:3 ω 3) (un ácido graso de cadena corta); ácido Estearidónico (18:4 ω 3) (un ácido graso de cadena corta); ácido Eicosapentaenoico (EPA) (20:5 ω 3); ácido Docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω 3); ácido Eicosatetraenoico (24:4 ω 3); ácido Docosapentaenoico (DPA, ácido Clupanodónico) (22:5 ω 3); 16:3 ω 3; 24:5 ω 3 y/o ácido nisínico (24:6 ω 3). Los ácidos grasos Omega-3 de cadena más larga pueden sintetizarse a partir de ALA (el ácido graso omega-3 de cadena corta). Los ácidos grasos Omega-6 ejemplares son ácido Linoleico (18:2 ω 6) (un ácido graso de cadena corta); ácido Gamma-linolénico (GLA) (18:3 ω 6); ácido Dihomo gamma linolénico (DGLA) (20:3 ω 6); ácido Eicosadienoico (20:2 ω 6); ácido Araquidónico (AA) (20:4 ω 6); ácido Docosadienoico (22:2 ω 6); ácido Adrénico (22:4 ω 6); y ácido Docosapentaenoico (22:5 ω 6).

40 Aunque los ácidos grasos esenciales Omega-3 y Omega-6 de cadena más larga pueden sintetizarse a partir de ALA (el ácido graso omega-3 de cadena corta) y ácido Linolénico (LA), respectivamente, la evidencia sugiere que la conversión de estos ácidos grasos de cadena corta en seres humanos es lenta. De esta manera, una fuente principal de PUFA esenciales de cadena larga es en la dieta (por ejemplo, véase Ross et al., Lipids in Health and Disease (2007), 6:21; Lands, The FASEB Journal (1992), 6(8): 2530). Los complementos de la dieta que contienen PUFA, particularmente PUFA esenciales, son deseables para protección contra enfermedad cardiovascular, inflamación y debilidad mental (véase por ejemplo, Ross et al., Lipids in Health and Disease (2007), 6:21; Lands, The FASEB Journal (1992), 6(8): 2530; Patente de Estados Unidos N° 6.870.077). La evidencia sugiere que los ácidos grasos esenciales, particularmente EPA y DHA, en forma de alimentos y complementos nutricionales, desempeñan un papel en la prevención de numerosas patologías, incluyendo enfermedades cardiovasculares, inflamación, salud mental y enfermedades del comportamiento y trastornos (véase, por ejemplo, Ross et al., Lipids in Health and Disease (2007), 6:21; Lands, The FASEB Journal (1992), 6(8): 2530; Patente de Estados Unidos N° 6.870.077; Covington, American Family Physician (2004), 70(1): 133-140).

55 Los ácidos grasos Omega-9 no son PUFA esenciales. Son ácidos grasos omega-9 ejemplares ácido Oleico (que es monoinsaturado) (18:1 ω 9); ácido Eicosenoico (20:1 ω 9); ácido Meádico (20:3 ω 9); ácido Erúxico (22:1 ω 9); y ácido Nervónico (24:1 ω 9).

60 Los ácidos grasos conjugados son PUFA con dos o más dobles enlaces conjugados. Los ácidos grasos conjugados pueden usarse como complementos nutricionales. Son ácidos grasos conjugados ejemplares ácido linoleico conjugado (CLA), por ejemplo, 18:2 ω 7, 18:2 ω 6; ácido Linolénico Conjugado, por ejemplo, 18:3 ω 6, 18:3 ω 5; y otros ácidos grasos conjugados, por ejemplo, 18:3 ω 3, 18:4 ω 3 y 20:5 ω 6.

(1) Compuestos de ácido graso Omega-3

65 Los ingredientes activos que contienen PUFA ejemplares que pueden usarse en las composiciones proporcionadas son compuestos que contienen uno o más ácidos grasos omega-3 (ω 3; n-3), por ejemplo, compuestos que contienen

ácidos grasos DHA y/o EPA, por ejemplo, aceites marinos por ejemplo, aceite de pescado, aceite de krill y aceite de algas; y compuestos que contienen ácidos grasos de ALA, por ejemplo, aceite de linaza.

5 Típicamente, las composiciones oleosas y acuosas que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) son susceptibles a oxidación, haciéndolos inestables y dándoles un sabor desagradable. Los ingredientes y concentraciones relativas de los mismos, así como los métodos para preparar los concentrados, contribuyen a las propiedades deseables de los concentrados que contienen DHA/EPA. En un ejemplo, los ingredientes y métodos minimizan el olor y/o sabor "a pescado" de las composiciones de DHA/EPA y aumentan su estabilidad con el tiempo. En un aspecto, los compuestos en los concentrados tienen baja oxidación, contribuyendo a estas propiedades deseables.

(a) DHA/EPA

15 Los ingredientes activos no polares ejemplares que contienen uno o más ácidos grasos omega-3, que pueden usarse en las composiciones proporcionadas, son compuestos que contienen DHA y/o EPA, por ejemplo, aceite marino, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de krill y aceite de algas. Puede usarse cualquier aceite que contenga DHA y/o EPA. En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene entre el 20% o aproximadamente el 20% y el 40% o aproximadamente el 40% de DHA. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene entre el 25% o aproximadamente el 25% y el 35% o aproximadamente el 35% de DHA. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene al menos el 70% o aproximadamente el 70% en peso (p/p), de DHA, por ejemplo, al menos el 75% o aproximadamente el 75%, al menos el 80% o aproximadamente el 80%, al menos el 85% o aproximadamente el 85%, o al menos el 90% o aproximadamente el 90% en peso (p/p), de DHA. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene entre el 5% o aproximadamente el 5% y el 15% o aproximadamente el 15% de EPA, por ejemplo, el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15% en peso (p/p), de EPA. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar comprende no más del 10% o aproximadamente el 10% de EPA o menos del 10% o aproximadamente el 10%, de EPA. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene DHA y EPA, por ejemplo, representando DHA al menos el 20% o aproximadamente el 20% en peso del ingrediente activo no polar y representando EPA no más del 13% o aproximadamente el 13% del ingrediente activo no polar, por ejemplo, no más del 10% o aproximadamente el 10% en peso del ingrediente activo no polar. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene DHA, representando al menos el 35% o aproximadamente el 35% del ingrediente activo no polar y representando EPA no más del 13% o aproximadamente el 13% del ingrediente activo no polar, por ejemplo, no más del 10% o aproximadamente el 10% del ingrediente activo no polar. En otro ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene DHA y EPA, por ejemplo, representando DHA al menos el 70% o aproximadamente el 70% del ingrediente activo no polar y representando EPA no más del 13% o aproximadamente el 13% del ingrediente activo no polar, por ejemplo, no más del 10% o aproximadamente el 10% del ingrediente activo no polar.

(i) Aceites de pescado

40 Los ingredientes activos no polares que contienen PUFA ejemplares que pueden usarse en las composiciones proporcionadas son aceites derivados de pescado que contienen DHA, EPA o tanto DHA como EPA. Particularmente, el pescado marino de agua fría es una fuente conocida de ácidos grasos Omega-3 (Patente de Estados Unidos N° 4.670.285). El aceite de pescado adecuado que contiene DHA, EPA o tanto DHA como EPA puede obtenerse a partir de cualquiera de un número de fuentes comerciales, por ejemplo, aceites de pescado disponibles en Jedwards International, Inc., cualquiera de los cuales puede usarse con las composiciones proporcionadas.

50 Los aceites de pescado típicamente se extraen del tejido de pescado, por ejemplo, tejido de pescado congelado. En un ejemplo, el aceite de pescado es un aceite de pescado sin sabor, por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, que se ha aislado del pescado, por ejemplo, de hígado de bacalao, y después se ha refinado y desodorizado o se ha tratado de alguna otra manera de manera para que su sabor se haga neutro, por ejemplo, como se describe en las Publicaciones Internacionales N° WO 00/23545 y WO 2004/098311. En un ejemplo, estos aceites de pescado se aíslan del tejido de pescado congelado mediante un proceso que minimiza la oxidación. Son ejemplares de tales aceites de pescado sin sabor Denomega™ 100, Borregaard Ingredients, Sarpsborg, Noruega; distribuido por Denomega Nutritional Oils AS, Boulder, CO. Típicamente, el aceite de pescado sin sabor, por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, contiene entre el 25% o aproximadamente el 25% y el 35% o aproximadamente el 35% de ácidos grasos Omega-3, por ejemplo, el 34% de ácidos grasos Omega-3. En un ejemplo, el aceite de pescado, por ejemplo, el aceite Denomega™ 100 contiene un 13% o aproximadamente un 13% de DHA y un 13% o aproximadamente un 13% de EPA.

60 También son ejemplares de los aceites de pescado que pueden incluirse en las composiciones proporcionadas aceites de pescado que contienen altas cantidades de ácidos grasos Omega-3, por ejemplo, altas cantidades de DHA. En un ejemplo de tal aceite de pescado contienen al menos aproximadamente un 85% de DHA, típicamente más de 85% de DHA y al menos aproximadamente un 90% de ácidos grasos Omega-3, típicamente mayor del 90% de ácidos grasos Omega-3. En otro ejemplo, el aceite de pescado puede contener 98% de PUFA, 89% de ácidos grasos Omega-3, aproximadamente 70% de DHA, aproximadamente 10% de EPA, 8,9% de ácidos grasos Omega-6 y 0,7% de ácidos grasos Omega-9.

- Es ejemplar de un aceite de pescado que contiene altas cantidades de ácidos grasos de Omega-3 que pueden usarse como el compuesto no polar en las composiciones proporcionadas el Aceite de Pescado Omega-3 EE (O3C Nutraceuticals, suministrado por Jedwards International Inc., Quincy, MA), que contiene 89% de ácidos grasos Omega-3, 8,9% de ácidos grasos Omega-6, 0,7% de ácidos grasos Omega-9, 0,1% de ácidos grasos saturados, 1,0% de ácidos grasos monoinsaturados, 74,5% de ácidos grasos Docosahexaenoicos (DHA), 9,3% de ácidos grasos Eicosapentaenoicos (EPA) y 98% de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Este aceite de pescado también contiene un 0,1% (16:0) de ácido palmítico, 0,1% (16:1 ω 7) de ácido palmitoleico, 0,1% (18:0) de ácido esteárico, 0,6% (18:1 ω 9) de ácido oleico, 0,1% (18:1 ω 7) de ácido oleico, 0,3% (18:2 ω 6) de ácido linoleico, 0,2% (18:3 ω 3) de ácido linoléico, 0,2% (18:4 ω 3) de ácido octadecatetraenoico, 0,1% (20:1 ω 9) de ácido eicosanoico, 0,1% (20:2 ω 6) de ácido eicosadienoico, 0,2% (20:3 ω 6) de Ácido Eicosatrienoico, 2,4% (20:4 ω 6) de ácido araquidónico, 0,6% (20:4 ω 3) de ácido araquidónico, 0,1% (22:1 ω 11) de erúcico, 0,6% (21:5 ω 3) de ácido uncosapentaenoico, 0,5% (22:4 ω 6) de ácido docosatetraenoico, 5,4% (22:5 ω 6) de ácido docosapentaenoico, 3,6% (22:5 ω 3) de ácido docosapentaenoico y 0,9% de otros ácidos grasos.
- También es ejemplar de un aceite de pescado que contiene altas cantidades de ácidos grasos Omega-3 que puede usarse en las composiciones proporcionadas el Concentrado Omega 85 DHA TG Ultra (O3C Nutraceuticals AS, Oslo, Noruega), que contiene más del 85% de DHA (C22:6n-3) y más del 90% de ácidos grasos omega-3 totales y se aísla de especies de pescado graso de las familias Eugraulidae, Clupeidae y Scombridae. Este aceite de pescado se produce purificando y concentrando los aceites de estos pescados con tecnologías moderadas para aumentar la concentración del ácido graso omega-3 de DHA. Puede usarse cualquier aceite de pescado que contenga DHA y/o EPA como el compuesto no polar en las composiciones proporcionadas. También es ejemplar de los aceites de pescado otros aceites de pescado fabricados por O3C Nutraceuticals, AS y otros aceites de pescado suministrados por Jedwards, International, Inc.
- También son ejemplares de los aceites de pescado los aceites de krill, preparados de acuerdo con la Publicación Internacional N° WO 2007/080515.

(ii) Aceite de algas

- Son ejemplares también de compuestos no polares que contienen PUFA Omega-3, particularmente DHA (y opcionalmente EPA), que pueden usarse como el compuesto no polar en las composiciones proporcionadas los aceites derivados de microorganismos, por ejemplo, aceites derivados de dinoflagelados marinos, por ejemplo, microalgas, por ejemplo, *Cryptocodinium sp*, particularmente, *Cryptocodinium cohnii*. Los aceites de microalgas, al igual que el aceite de pescado, son una fuente excelente de ácidos grasos omega-3, particularmente DHA (Patente de Estados Unidos N° 5.397.591, 5.407.957, 5.492.938 y 5.711.983). Los aceites ejemplares derivados de microalgas son los aceites desvelados en (y aceites preparados de acuerdo con los métodos descritos en) las Patentes de Estados Unidos N° 5.397.591, 5.407.957, 5.492.938 y 5.711.983 y en la Publicación de Estados Unidos número 2007/0166411, incluyendo DHASCO® y DHASCO-S® (Martek Biosciences Corporation).
- Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.397.591 describe, entre otros, aceites comestibles unicelulares (aceites de algas) (y un método para preparar los aceites), que contienen al menos un 70% de triglicéridos, que contienen aproximadamente un 20-35% de DHA y carecen de EPA, aislados de *Cryptocodinium cohnii*, que preferentemente contienen más del 70% de triglicéridos, que tienen un 15-20% de ácido mirístico; 20-2 5% de ácido palmítico; 10-15% de ácido oleico; 30-40% de DHA y 0-10% de otros triglicéridos. La Patente de Estados Unidos N° 5.407.957 describe, entre otros, aceites de algas (y métodos para la preparación de los aceites) derivados de *Cryptocodinium cohnii*, que preferentemente contienen más de aproximadamente un 90% de triglicéridos, al menos 35% de DHA en peso (p/p), en un ejemplo, que tienen un 15-20% de ácido mirístico, un 20-25% de ácido palmítico, un 10-15% de ácido oleico, un 40-45% de DHA y un 0-5% de otros aceites. La Patente de Estados Unidos N° 492.938 describe, entre otros, aceites comestibles monocelulares (y método para la preparación de los aceites) que contiene al menos un 70% de triglicéridos, que contiene aproximadamente un 20-35% de DHA y que carecen de EPA, aislados de *Cryptocodinium cohnii*, en un ejemplo que contiene más del 70% de triglicéridos que tienen un 15-20% de ácido mirístico; un 20-25% de ácido palmítico; un 10-15% de ácido oleico; un 30-45% de DHA; un 0-10% de otros triglicéridos. La Patente de Estados Unidos N° 5.711.983 describe, entre otros, aceites comestibles monocelulares (y métodos para la preparación de los aceites) que contiene al menos un 70% de triglicéridos, que contiene aproximadamente un 20-35% de DHA y que carecen de EPA, aislados a partir de *Cryptocodinium cohnii*, en un ejemplo que contiene más del 70% de triglicéridos, que tiene del 15-20% de ácido mirístico; un 20-25% de ácido palmítico; un 10-15% de ácido oleico; un 30-40% de DHA y un 0-10% de otros triglicéridos.
- También son ejemplares de aceites de microalgas adecuados aquellos desvelados, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.977.166 y la Publicación de Estados Unidos Número US 2004/0072330. Cualquier aceite derivado de dinoflagelados, por ejemplo, microalgas, que contiene DHA y opcionalmente EPA, es adecuado como un aceite de algas para su uso con las composiciones proporcionadas, por ejemplo, aceite de algas V-Pure (Water4Life, Suiza que contienen EPA y DHA).

65 (b) Aceite de linaza-omega 3 (ALA)

Es ejemplar también de compuestos no polares que contienen Omega-3 usados en las composiciones proporcionadas el aceite de linaza (aceite de linaza, aceite de semilla de lino). Los aceites de linaza que son buenas fuentes de ácidos grasos omega-3, particularmente ácido alfa-linolénico, se han usado como complementos nutricionales. Los aceites de linaza se producen prensando la semilla del lino y refinando el aceite de las semillas de lino. Es ejemplar del aceite de linaza que puede usarse como el compuesto no polar en las composiciones proporcionadas el aceite de linaza derivado de *Linum usitatissimum* L, por ejemplo, aceite de linaza suministrado por Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que no contiene menos de (NLT) 50% de ácido alfa-linolénico C18:3, y que contiene adicionalmente otros ácidos grasos, por ejemplo, 3-8% de ácido Palmítico C16:0, 2-8% de ácido Esteárico C18:0, 11-24% de ácido Oleico C18:1, 11-24% de ácido linoleico C18:2 y 0-3% de otros ácidos grasos. También es ejemplar del aceite de linaza adecuado un aceite de linaza que contiene 6% de ácido palmítico, 2,5% de ácido esteárico, 0,5% de ácido araquídico, 19% de ácido oleico, 24,1% de ácido linoleico, 47,4% de ácido linolénico y 0,5% de otros ácidos grasos. La composición de ácido graso de aceite de linaza puede variar. Puede usarse cualquier aceite de linaza como el compuesto no polar en las composiciones proporcionadas. En un ejemplo, el aceite de linaza contiene al menos un 50% de ácido alfa-linolénico o al menos aproximadamente un 50% de ácido alfa-linolénico. En otro ejemplo, el aceite de linaza contiene al menos un 65% o aproximadamente un 65% o un 70% o aproximadamente un 70% de ácido alfa-linolénico. Es ejemplar de una linaza que contiene un contenido mayor del 65% de ácido linolénico (del contenido de ácido graso total), por ejemplo, 70-80% o 70-75% la linaza descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.870.077.

20 (2) Compuestos Omega-6

Son ejemplares también de los compuestos no polares usados en las composiciones proporcionadas compuestos que contienen PUFA omega-6, por ejemplo, ácido gamma-linolénico (GLA), por ejemplo, aceite de borraja y aceite de onagra vespertina (*Oenothera biennis*), aceite de pepitas de grosella negra, aceite de semilla de cáñamo, aceite fúngico y extracto de espirulina. Puede usarse cualquier aceite que contenga ácidos grasos omega-6 en las composiciones proporcionadas.

(a) Aceite de borraja (Ácido Gamma-Linolénico (GLA))

30 Son ejemplares de los compuestos no polares que contienen omega-6 compuestos que contienen GLA, por ejemplo, aceite de borraja. GLA es un PUFA omega-6, que principalmente está derivado de aceites vegetales, por ejemplo, aceite de onagra vespertina (*Oenothera biennis*), aceite de pepitas de grosella negra, aceite de semilla de cáñamo y extracto de espirulina. GLA se ha usado como un complemento nutricional. Se ha propuesto que GLA tiene un papel en el tratamiento de diversas enfermedades crónicas y en particular que tenga efectos antiinflamatorios (Fan and Chapkin The Journal of Nutrition (1998), 1411-1414). En un ejemplo, el ingrediente activo no polar contiene al menos aproximadamente un 22% o aproximadamente un 22% en peso (p/p) de GLA, por ejemplo, un 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50, 60% o mayor, en peso (p/p) de GLA.

40 La borraja (*Borago officinalis*), conocida también como "flor con cinco pétalos triangulares con forma de punta" es una hierba cuyas semillas contienen altas cantidades de GLA. El aceite de borraja ejemplar que se usa como un ingrediente activo no polar en las composiciones proporcionadas es el aceite de borraja suministrado por Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtiene prensando y aislando el aceite de las semillas de *Borago officinalis* L. Este aceite no contiene menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3, entre el 9 y el 12% de ácido Palmítico C16:0, entre el 3% y el 5% de ácido Esteárico C18:0, 45 entre el 15% y el 20% de ácido Oleico C18:1, entre el 35% y el 42% de ácido linoleico C18:2, entre el 3% y el 5% de ácido Ocosenoico C20:1, entre el 1% y el 4% de ácido Docosenoico C22:1 y entre el 0% y el 4% de otros ácidos grasos. Pueden usarse otros aceites de borraja. Pueden usarse también otros aceites que contienen GLA como el compuesto no polar.

50 (3) Extracto de Saw Palmetto

Son ejemplares también de los compuestos no polares usados en las composiciones proporcionadas el extracto de saw palmetto, un extracto lipófilo de bayas maduras de la palmera enana americana (denominada también *Serenoa repens* o *Sabal serrulata*), que se ha usado para tratar enfermedades genitourinarias y otras, y para potenciar la producción de esperma, el tamaño del pecho y la libido, como un diurético moderado, como sedante nervioso, como expectorante y como tónico del tracto digestivo, y particularmente para tratar hiperplasia prostática benigna (BHP) (Ernst, Academia and Clinic (2002), 136; 42-53; Gordon and Shaughnessy, Complementary and Alternative Medicine (2003), 76(6); 1281-1283). El extracto de saw palmetto está disponible en el mercado a partir de numerosas fuentes. Puede usarse cualquier extracto lipídico de saw palmetto en las composiciones proporcionadas. Es ejemplar del extracto de saw palmetto que se usa en las composiciones proporcionadas el Saw Palmetto, Extracto Lipófilo, disponible en el mercado en Natural Medicinals, Inc., Felda, FL. Este Extracto Lipófilo de Saw Palmetto se extrae con Dióxido de Carbono y, en un ejemplo, contiene un 85,9% de ácidos grasos totales, incluyendo un 0,8% de ácido Caproico, un 2% de ácido Caprílico, un 2,4% de ácido Cáprico, un 27,1 de ácido Láurico, un 10,3 de ácido Mirístico, un 8,1% de ácido Palmítico, un 0,2% de ácido Palmitoico, un 2% de ácido Esteárico, un 26,7 de ácido Oleico, un 65 4,9% de ácido Linoleico, un 0,7% de ácido linolénico, un 0,42%; 0,42% de fitoesteroles, incluyendo 0,42% de beta Sitosterol, 0,09% de Campesterol, 0,03% de Estigmasterol; y 0,2% de humedad. Pueden usarse otras fuentes de

extracto de saw palmetto.

(4) Ácido Linoleico Conjugado (CLA)

5 son ejemplares también de los compuestos no polares PUFA que pueden usarse en las composiciones proporcionadas compuestos no polares que contienen ácidos grasos conjugados. Los ácidos grasos conjugados son PUFA con dos o más dobles enlaces conjugados. Los ácidos grasos conjugados pueden usarse como complementos nutricionales. Son ejemplares de ingredientes activos que contienen ácidos grasos conjugados compuestos que contienen ácido Linoleico Conjugado (CLA), por ejemplo, 18:2 ω 7, 18:2 ω 6; ácido Linolénico Conjugado, por ejemplo, 18:3 ω 6, 18:3 ω 5; y otros ácidos grasos conjugados, por ejemplo, 18:3 ω 3, 18:4 ω 3 y 20:5 ω 6. CLA se refiere a una familia de isómeros de ácido linoleico encontrada fundamentalmente en la carne y productos lácteos de rumiantes. Típicamente, los compuestos CLA contienen una mezcla de diferentes isómeros CLA, por ejemplo, C18:2 CLA c9,t11, CLA t10, c12 y otros isómeros CLA. Es ejemplar de CLA que puede usarse como ingrediente activo en las composiciones proporcionada un CLA (80%) disponible en el mercado en Sanmark, LTD (Dalian, Liaoning Province, China; código de producto 01057-A80). Este CLA es un aceite de color blanco transparente a amarillo pálido y tiene la siguiente composición de ácido graso: NMT (no más de) 9,0% ácido Palmítico C16:0, NMT 4,0% ácido Esteárico, NMT 15,0% ácido Oleico C18:1, NMT 3,0% ácido Linoleico C18:2, NLT (no menos de) 80% CLA C18:2 (incluyendo los siguientes isómeros: NLT 37,5% C18:2 CLA c9,t11, 37,5% C18:2 CLAt10, c12 y NMT 5,0% de otros isómeros de CLA); y NMT 5,0% de otros ácidos grasos. Pueden usarse otros compuestos que contienen CLA.

ii. Ingredientes Activos de Coenzima Q

25 Son ejemplares de los ingredientes activos no polares compuestos que contienen Coenzima Q, por ejemplo, Coenzima Q10 (denominada también CoQ10, ubiquinona, ubidecarenona, ubiquinol y vitamina Q10). Los compuestos de Coenzima Q son compuestos de benzoquinona que contienen unidades de isoprenilo. El número de unidades isoprenilo en cada una de las diferentes especies de CoQ se indica con un número que sigue al CoQ. Por ejemplo CoQ10 contiene 10 unidades isoprenilo. La Coenzima Q10 es una especie de Coenzima Q predominante.

30 La Coenzima Q puede existir en dos formas diferentes: una forma oxidada y una forma reducida. Cuando la forma oxidada de una especie de Coenzima Q se reduce en un equivalente, se convierte en ubisemiquinona, denotada QH, que contiene un radical libre en uno de los oxígenos en el anillo de benceno de la benzoquinona. Ambos compuestos oxidados y reducidos que contienen coenzima Q pueden usarse como ingredientes activos en las composiciones proporcionadas.

(1) Coenzima Q10

40 Son ejemplares de los ingredientes activos no polares que contienen Coenzima Q que pueden usarse en las composiciones proporcionadas ingredientes activos que contienen Coenzima Q10. La Coenzima Q10 (denominada también CoQ10, ubiquinona, ubidecarenona, ubiquinol y vitamina Q10) es un compuesto de benzoquinona que contiene 10 unidades isoprenoide. La "Q" en el nombre se refiere a Quinona y el 10 se refiere al número de unidades isoprenoide. CoQ10 típicamente se refiere a la forma oxidada de CoQ10, que también se denomina ubidecarenona, en oposición a la forma reducida de CoQ10. Tanto la CoQ10 oxidada como la reducida son ejemplares de la especie coenzima Q que puede usarse como ingredientes activos en las composiciones proporcionadas.

45 CoQ10 tiene capacidad de transferencia de electrones y está presente en membranas celulares tales como aquellas del retículo endoplasmático, peroxisomas, lisosomas, vesículas y en las mitocondrias. Una disminución en la síntesis de CoQ10 natural se ha observado en personas enfermas y ancianas. Debido a esta observación y sus potentes propiedades antioxidantes, CoQ10 se usa como un complemento de la dieta y un tratamiento para enfermedades tales como cáncer y enfermedad cardíaca. CoQ10, sin embargo, presenta una biodisponibilidad relativamente escasa.

50 Los compuestos que contienen CoQ10 están disponibles en el mercado. Cualquier compuesto de CoQ10 o compuesto de CoQ10 reducida puede usarse con la composición proporcionada. Son ejemplares de compuestos de CoQ10 que pueden usarse como ingredientes activos compuestos de coenzima Q10 que contienen más del 98% o más de aproximadamente el 98% de ubidecarenona, por ejemplo, el compuesto comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (Ubidecarenona USP) de Kaneka Nutrients, LP., Pasadena, TX. El compuesto comercializado con el nombre Kaneka Q10™ se fermenta enteramente a partir de levadura y es idéntico a la propia CoQ10 del cuerpo y está libre del isómero cis encontrado en algunos compuestos de CoQ10 producidos sintéticamente. Puede usarse cualquier compuesto de CoQ10 en las composiciones proporcionadas.

iii. Ingredientes Activos que Contienen Fitoesterol

65 Son ejemplares de los compuestos no polares usados como ingredientes activos en las composiciones proporcionadas compuestos que contienen fitoesterol (esterol vegetal). Los esteroides vegetales son estructuralmente similares al colesterol y se ha descubierto que reducen la absorción del colesterol de la dieta, lo que puede afectar a

los niveles del colesterol en suero. De acuerdo con la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), dos tomas al día, cada una de las cuales contiene 0,4 gramos de esteroides vegetales, para una ingesta diaria total de al menos 0,8 gramos, como parte de una dieta baja en grasa saturada y colesterol, puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca. De esta manera, los esteroides vegetales se usan en complementos nutricionales.

5
 10
 15
 Cualquier compuesto que contiene fitoesterol puede usarse como un ingrediente activo en las composiciones proporcionadas. Son ejemplares de los compuestos que contienen fitoesterol que pueden usarse como ingredientes activos en las composiciones proporcionadas compuestos que contienen esteroides vegetales, por ejemplo, el compuesto comercializado con el nombre CardioAid™, distribuido por B&D Nutrition y fabricado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL. Este compuesto contiene esteroides vegetales Kosher, Pareve y Halal que se producen según la GPM alimentaria actual. Los esteroides son PCR negativos y el material se deriva de organismos modificados genéticamente (GMO). Este compuesto de fitoesterol contiene un mínimo del 95% de esteroides vegetales, que incluyen hasta 5 esteroides vegetales. El compuesto puede contener, por ejemplo, un 40-58% de Beta sitoesterol, un 20-30% de Campesterol, un 14-22% de Estigmasterol, un 0-6% de Brassicasterol y un 0-5% de Sitostanol. El compuesto puede contener adicionalmente tocoferoles, por ejemplo, 0-15 mg/g de tocoferoles. El compuesto se ensaya y es negativo para *Salmonella*, *E. coli* y *Staphylococcus aureus*.

c. Tensioactivos

20 Las composiciones proporcionadas contienen tensioactivos. Por ejemplo, además del compuesto o compuestos no polares, los concentrados líquidos contienen uno o más tensioactivos. En los métodos proporcionados para producir los concentrados, el tensioactivo se añade a la fase acuosa, la fase oleosa o la fase acuosa y oleosa. Las composiciones pueden contener adicionalmente uno o más co-tensioactivos o emulsionantes.

25 Los tensioactivos se agregan en los líquidos acuosos, tal como en las composiciones proporcionadas (por ejemplo, concentrados y composiciones líquidas acuosas de dilución) para formar micelas, que contienen el compuesto o compuestos no polares. La porción o porciones hidrófilas de las moléculas tensioactivas están orientadas hacia el exterior de la micela, en contacto con el medio acuoso, mientras que la porción o porciones hidrófobas de las moléculas tensioactivas están orientadas hacia el centro de la micela, en contacto con el compuesto o compuestos no polares, que están contenidos en el centro de la micela. Las micelas pueden contener más de un tensioactivo y/o co-tensioactivo. Las propiedades de las composiciones proporcionadas, por ejemplo, el tamaño de partícula de las composiciones y las propiedades deseables relacionadas con el tamaño de partícula, son influidas por la elección del tensioactivo o tensioactivos y la cantidad relativa (concentración) del tensioactivo. Por ejemplo, el HLB del tensioactivo o tensioactivos puede afectar al tamaño de partícula, transparencia, sabor, olor, formación de cristales y otras propiedades de las composiciones proporcionadas. Análogamente, la concentración del tensioactivo en comparación con la concentración o concentraciones o concentraciones de otros ingredientes, particularmente en comparación con la concentración del disolvente o disolventes polares y la concentración del compuesto o compuestos no polares, puede afectar a diversas propiedades deseables, por ejemplo, la capacidad de dispersarse o disolverse en medios acuosos, por ejemplo, para formar una composición líquida acuosa de dilución o con un sabor y/u olor agradable.

Los tensioactivos (y co-tensioactivos) son moléculas que contienen porciones hidrófobas e hidrófilas. En un ejemplo, la porción hidrófoba es una cola hidrófoba y la porción hidrófila es una cabeza hidrófila de la molécula de tensioactivo.

45 Son ejemplares de los tensioactivos que pueden usarse en los métodos y composiciones proporcionadas tensioactivos que tienen un valor de HLB de entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, típicamente entre 16 o aproximadamente 16 y 18 o aproximadamente 18. Los tensioactivos adecuados ejemplares incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos derivados de Vitamina E, tales como tensioactivos derivados de tocoferol y/o tocotrienol en los que el resto Vitamina E representa la región hidrófoba del tensioactivo, y está fijada, a través de un engarce a otro resto, tal como un resto polietilenglicol (PEG), que proporciona la porción hidrófila del tensioactivo. Los tensioactivos derivados de Vitamina-E incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos derivados de tocoferol, incluyendo derivados de polialquilenglicol de tocoferol, típicamente derivados de polietilenglicol (PEG) de tocoferol, tal como succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), análogos de TPGS, homólogos de TPGS y derivados de TPGS. Como alternativa, los tensioactivos pueden ser otros derivados de PEG que tienen propiedades similares, por ejemplo, derivados de PEG de esteroides, por ejemplo, un colesterol o sitoesterol (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de los derivados de PEG desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 6.632.443) o derivados de PEG de otras vitaminas solubles en grasa, por ejemplo, algunas formas de Vitamina A (por ejemplo, Retinol) o Vitamina D (por ejemplo, Vitamina D1-D5).

60 El valor de HLB de un tensioactivo procede de una fórmula semiempírica; los valores de HLB se usan para indexar tensioactivos de acuerdo con su hidrofobia e hidrofilia relativas. Un valor de HLB es una representación numérica de la representación relativa de grupos hidrófilos y grupos hidrófobos en un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos. El porcentaje en peso de estos grupos respectivos indican propiedades de la estructura molecular. Véase, por ejemplo, Griffin, W. C. *J. Soc. Cos. Chem.* 1:311(1949).

Los valores de HLB del tensioactivo varían de 1-45, mientras que el intervalo para tensioactivos no iónicos típicamente es de 1-20. Cuanto más lipófilo es un tensioactivo, menor es su valor de HLB. A la inversa, cuanto más hidrófilo es un tensioactivo, mayor es su valor de HLB. Los tensioactivos lipófilos tienen mayor solubilidad en aceite y sustancias lipófilas, mientras que los tensioactivos hidrófilos se disuelven más fácilmente en líquidos acuosos. En general, los tensioactivos con valores de HLB mayores de 10 o mayores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófilos", mientras que los tensioactivos que tienen valores de HLB menores de 10 o menores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófobos". Los valores de HLB son conocidos para un número de tensioactivos. La Tabla 1A muestra valores de HLB de tensioactivos y co-tensioactivos ejemplares.

Los tensioactivos en las composiciones proporcionadas típicamente son tensioactivos no iónicos y típicamente tienen un valor de HLB entre de y aproximadamente 14 y de o aproximadamente 20. Los ejemplos particulares de los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos derivados de PEG, tales como derivados de PEG de Vitamina E que tienen valores de HLB apropiados, tales como un valor de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19 o aproximadamente 20. Típicamente, los tensioactivos son tensioactivos naturales, por ejemplo, un tensioactivo que es G.R.A.S. (reconocido generalmente como seguro) por la FDA y/o certificado por Kosher.

i. Tensioactivos derivados de vitamina E

Los tensioactivos incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos derivados de Vitamina-E tales como tensioactivos derivados de tocoferol y/o tocotrienol, en los que el resto Vitamina E representa la región hidrófoba del tensioactivo, y está unido, a través de un engarce, a otros restos, tal como un resto polietilenglicol (PEG), que proporciona la porción hidrófila del tensioactivo. Los tensioactivos derivados de Vitamina E incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos derivados de tocoferol, incluyendo derivados de polietilenglicol de tocoferol, típicamente derivados de polietilenglicol (PEG) de tocoferol, tal como succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), análogos de TPGS, homólogos de TPGS y derivados de TPGS. Como alternativa, los tensioactivos pueden ser otros derivados de PEG que tengan propiedades similares que el TPGS y análogos de TPGS, por ejemplo, derivados de PEG de esteroides, por ejemplo, un colesterol o un sitoesterol (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de los derivados de PEG desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443) o derivados de PEG de otras vitaminas solubles en grasa, por ejemplo, algunas formas de Vitamina A (por ejemplo, Retinol) o Vitamina D (por ejemplo, Vitamina D1-D5).

(1) Derivados de PEG de Vitamina E

Los tensioactivos derivados de Vitamina E (por ejemplo, tensioactivos derivados de tocoferol o derivados de tocotrienol) incluyen derivados de polialquilenglicol de Vitamina E, típicamente derivados de polietilenglicol (PEG) de Vitamina E, por ejemplo, derivados de PEG de tocoferol y tocotrienol. Los derivados de PEG adecuados de Vitamina E típicamente contienen uno o más tocoferoles o tocotrienoles, unidos (por ejemplo, mediante un enlace éster, éter, amida o tioéster) con uno o más restos PEG, a través de un engarce, por ejemplo, un engarce de ácido dicarboxílico. Un tensioactivo ejemplar se muestra esquemáticamente a continuación:



donde la línea entre el PEG y el Engarce; y la línea entre el Engarce y la Vitamina E representan, cada una independientemente, un enlace covalente seleccionado entre un éster, éter, amida o tioéster.

Típicamente, los derivados de PEG de Vitamina E se preparan uniendo el resto PEG, por esterificación, a un conjugado de vitamina E-engarce (por ejemplo, un conjugado de tocoferol-engarce). En un ejemplo, el conjugado de tocoferol-engarce se forma en primer lugar uniendo covalentemente (por esterificación) el resto hidroxilo de tocoferol con un ácido dicarboxílico para producir un enlace éster. En este ejemplo, el conjugado tocoferol-engarce es un éster de tocoferol (tal como succinato de tocoferol). La reacción de esterificación puede realizarse mediante un número cualquiera de métodos conocidos (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 2.680.749, 4.665.204, 3.538.119 y 6.632.443). Para preparar el tensioactivo de tocoferol-PEG, el éster de tocoferol resultante se une después (mediante el engarce) a la molécula de PEG, en otra reacción de esterificación. En este ejemplo, el tensioactivo resultante es un diéster de polietilenglicol de tocoferol (TPGD).

Como alternativa, los derivados de PEG de un conjugado tocoferol-engarce o tocotrienol-engarce pueden prepararse por otros métodos. Pueden usarse diversos métodos conocidos en la técnica para producir derivados de PEG para unir una molécula de PEG a compuestos de tocoferol-engarce o tocotrienol-engarce. Por ejemplo, un conjugado de tocoferol-engarce puede unirse covalentemente a la molécula a través de un enlace amida, éter o tioéter. Por ejemplo, un conjugado de tocoferol-engarce que contiene un grupo amina puede hacerse reaccionar con un derivado de PEG-NHS para formar un enlace de amida entre el tocoferol-engarce y la molécula de PEG. Un conjugado de tocoferol-engarce que contiene un grupo amina puede hacerse reaccionar con un derivado de PEG-

aldehído para formar un enlace de amida entre el tocoferol-engarce y la molécula de PEG. En otro ejemplo, un tocoferol-engarce que contiene un ácido carboxílico puede activarse al haluro de ácido correspondiente y hacerse reaccionar con un derivado de PEG-SH para formar un enlace tioéster entre el tocoferol-engarce y la molécula de PEG.

5

(a) Tocoferoles y Tocotrienoles

El tocoferol o tocoferoles usados para preparar el tensioactivo puede ser cualquier tocoferol de Vitamina E natural o sintético incluyendo, aunque sin limitación, alfa-tocoferoles, beta-tocoferoles, gamma-tocoferoles y delta-tocoferoles, ya sea en formas puras o en mezclas heterogéneas de más de una forma. Los tocoferoles ejemplares son d- α tocoferoles y d,1-tocoferoles. Para preparar el tensioactivo, el tocoferol típicamente se esterifica con un engarce, por ejemplo, un ácido dicarboxílico, para formar un éster de tocoferol, que después se une a un resto PEG.

10

El tocotrienol o tocotrienoles usados para preparar los tensioactivos pueden ser cualquier tocotrienol de Vitamina E natural o sintético incluyendo, aunque sin limitación, alfa-tocotrienoles, beta-tocotrienoles, gamma-tocotrienoles y delta tocotrienoles, ya sea en formas puras o en mezclas heterogéneas de más de una forma. Las mezclas de tocoferoles y tocotrienoles se contemplan para su uso en los métodos y composiciones proporcionados. Un tocotrienol puede esterificarse con un engarce, tal como un ácido dicarboxílico, antes de unirlo con un resto PEG.

15

(b) Restos PEG

El PEG usado en el derivado de tocoferol-PEG puede ser cualquiera de una pluralidad de restos PEG conocidos. Son ejemplares de restos PEG adecuados restos PEG que tienen longitudes de la cadena variables, y pesos moleculares variables, por ejemplo, PEG 1000, PEG 200, PEG 500 y PEG 20.000. Los números a continuación de los restos PEG individuales indican el peso molecular (en kilodaltons (kDa) de los restos PEG. El resto PEG del tensioactivo derivado de tocoferol típicamente tiene un peso molecular entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 20.000 kDa o aproximadamente 20.000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, por ejemplo, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, típicamente entre 200 kDa o aproximadamente 200 kDa y 2000 o aproximadamente 2000 kDa, entre 600 o aproximadamente 600 kDa y 1500 kDa o aproximadamente 1500 kDa, tal como aunque sin limitación, 200, 300, 400, 500, 600, 800 y 1000 kDa. Es ejemplar de un derivado PEG de éster de tocoferol que tiene un resto PEG con 1000 kDa el TPGS-1000. También es ejemplar de restos PEG adecuados son restos PEG que están modificados, por ejemplo, PEG metilado (m-PEG), que es una cadena de PEG protegida con un grupo metilo. Pueden usarse también otros análogos de PEG conocidos. Los restos PEG pueden seleccionarse entre cualquier PEG reactivo incluyendo, aunque sin limitación, PEG-OH, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H y PEG ramificados.

25

30

35

(c) Engarces

Típicamente, los derivados de PEG de Vitamina E son diésteres u otros ésteres, por ejemplo, triésteres. Cuando el derivado de PEG es un diéster, el engarce que une la Vitamina E al PEG típicamente es un ácido carboxílico, típicamente un ácido dicarboxílico como por ejemplo, en succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), donde el engarce es un ácido succínico, el tensioactivo se prepara mediante una región de esterificación uniendo un resto PEG y un éster de tocoferol del ácido dicarboxílico. En otro ejemplo, el engarce es otra molécula, por ejemplo, un aminoácido, tal como glicina, alanina, ácido 5-aminopentanoico o ácido 8-aminooctanoico; o un amino alcohol, tal como etanolamina.

40

45

(d) Diésteres de polietilenglicol de Tocoferol y polietilenglicol de Tocotrienol (ésteres de ácido dicarboxílico de Vitamina E unidos a PEG)

Típicamente, los derivados de PEG de Vitamina E son diésteres de polietilenglicol de Vitamina E, que son ésteres de Vitamina E de PEG, preparados uniendo un éster de Vitamina E a uno o más restos PEG por esterificación. Son ejemplares de los diésteres de Vitamina E los diésteres de polietilenglicol de tocoferol (TPGD) y diésteres de polietilenglicol de tocotrienol.

50

55

Cuando el éster de tocoferol o tocotrienol unido con el resto PEG es un éster de tocoferol de un ácido dicarboxílico (por ejemplo, succinato de tocoferol), el engarce es un ácido dicarboxílico (un ácido carboxílico que tiene dos grupos carboxi, por ejemplo, ácido succínico). En este ejemplo, el diéster de PEG de tocoferol o tocotrienol está formado por una reacción de esterificación, en la que PEG está fijado a un éster de tocoferol de un ácido dicarboxílico.

60

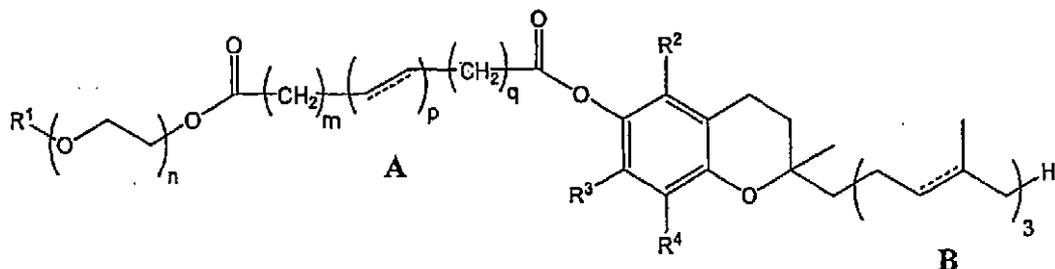
Son ejemplares de ácidos dicarboxílicos que pueden usarse como engarces en estos tensioactivos de diéster de PEG de tocoferol y tocotrienol ácido succínico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido subérico o ácido azelaico, ácido citracónico, ácido metilcitraconico, ácido itacónico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido glutacónico, ácidos fumáricos y ácidos ftálicos. Por consiguiente, son ejemplares de los ésteres de tocoferol que pueden esterificarse para formar los derivados de PEG succinato de tocoferol, sebacato de tocoferol, dodecanodioato de tocoferol, suberato de tocoferol, azelaato de tocoferol, citraconato de tocoferol, metilcitraconato de tocoferol,

65

itaconato de tocoferol, maleato de tocoferol, glutarato de tocoferol, glutaconato de tocoferol y ftalato de tocoferol, entre otros.

5 Son ejemplares de los diésteres de polietilenglicol de vitamina E preparados con ácidos dicarboxílicos son compuestos que tienen la siguiente fórmula mostrada en el siguiente esquema I (y homólogos, análogos y derivados de los mismos):

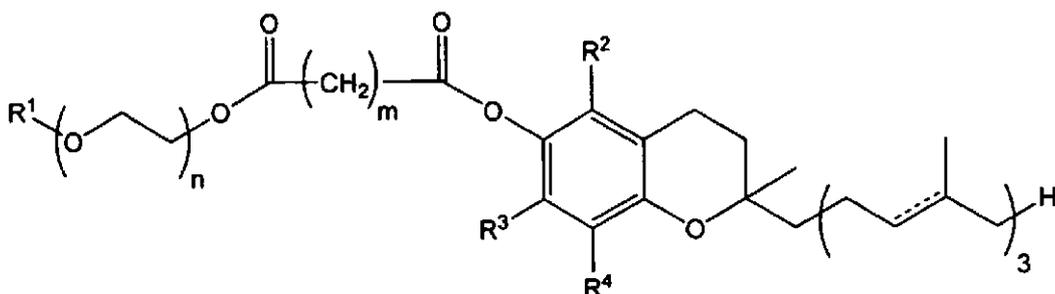
Esquema I



10 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, H o Me; cada línea discontinua es independientemente un enlace sencillo o doble; n es un número entero de 1-5000; cada uno de m y q es, independientemente, 0 o 1; y p es un número entero de 1 a 20. En un ejemplo, el tensioactivo es un compuesto en el que, cuando ambos m y q son 0, p es un número entero entre 2-20.

En un ejemplo, el tensioactivo tiene la siguiente fórmula mostrada en el Esquema II a continuación (incluyendo homólogos, análogos y derivados de los mismos):

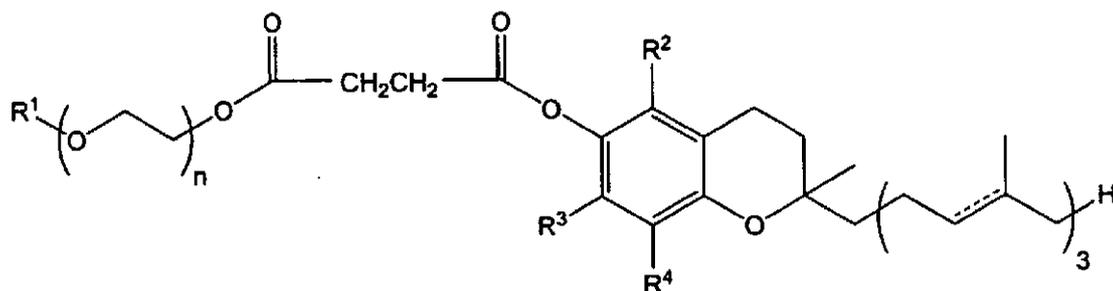
20 **Esquema II**



25 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); el enlace representado por la línea discontinua es un enlace sencillo o doble, m es un número entero de 1 a 20, y n es un número entero de 1 a 5000.

En otro ejemplo, el tensioactivo es un análogo de TPGS, tal como, aunque sin limitación, un compuesto distinto de TPGS que tiene la fórmula mostrada en el ESQUEMA III:

30 **Esquema III**



35 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); el enlace representado por la línea discontinua es un enlace sencillo o doble, m es un número entero de 1 a 20, y n es un número entero de 1 a 5000.

Los ejemplos de diésteres de PEG de tocoferol y tocotrienol que pueden usarse como tensioactivos en las composiciones y métodos proporcionados incluyen, aunque sin limitación: succinatos de polietilenglicol de tocoferol (TPGS; incluyendo D- α TPGS y d,1-TPGS; véase por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 3.102.078), sebacato de polietilenglicol de tocoferol (PTS; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443), dodecanodioato de polietilenglicol de tocoferol (PTD; véase por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443), suberato de polietilenglicol de tocoferol (PTSr; véase por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443), azelaato de polietilenglicol de tocoferol (PTAz; véase por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443), sebacato de tocotrienil polioxietanilo (PTrienS, por ejemplo, PTrienS-600; véase la Patente de Estados Unidos N° 6.632.443), así como análogos, homólogos y derivados o cualquiera de los diésteres de tocoferol.

(e) Otros Ésteres de PEG de Vitamina E

En otro ejemplo, el éster de tocoferol unido al PEG para formar el diéster de PEG de tocoferol es un éster de tocoferol de un ácido tricarboxílico, por ejemplo, ácido Cítrico, ácido Isocítrico, ácido Aconítico y ácido Propano-1,2,3-tricarboxílico (ácido tricarbálico, ácido carbálico) o un ácido carboxílico que tiene tres o más grupos carboxi.

En otro ejemplo, los derivados de PEG de tocoferol son triésteres de polietilenglicol de tocoferol (TPGT), por ejemplo, ésteres que contienen un tocoferol, un engarce, un resto PEG, y un resto adicional, por ejemplo, un tocoferol adicional, un segundo resto PEG o un grupo soluble en agua, tal como una amina cuaternaria. En un ejemplo, cuando el triéster contiene dos restos PEG, cada resto PEG tiene una menor longitud de la cadena (y un menor peso molecular) que el resto PEG en un derivado de PEG de tocoferol, que tiene propiedades similares, que solo contiene una cadena de PEG.

(f) Tensioactivos de TPGS

Son ejemplares de los tensioactivos de diéster de polietilenglicol de tocoferol TPGS y análogos, homólogos y derivados del mismo. El TPGS es un tensioactivo natural que está certificado por GRAS y Kosher y, de esta manera, es deseable para su uso en productos diseñados para el consumo humano, por ejemplo, bebidas, alimentos y complementos nutricionales. El TPGS típicamente tiene un valor de HLB entre 16 o aproximadamente 16 y 18 o aproximadamente 18. Es ejemplar de los tensioactivos de TPGS el TPGS-1000, que tiene un resto PEG de 1000 kDa. Es ejemplar de los tensioactivos de TPGS que pueden usarse en las composiciones proporcionadas el tensioactivo de TPGS de calidad alimentaria comercializado con el nombre Eastman Vitamina E TPGS[®], de calidad alimentaria, de Eastman Chemical Company, Kingsport, TN. Este tensioactivo es una forma soluble en agua de la vitamina E de una fuente natural, que se prepara esterificando el grupo carboxilo de succinato de ácido d-alfa-tocoferilo cristalino con polietilenglicol 1000 (PEG 1000) y contiene entre 260 y 300 mg/g de tocoferol total. Un compuesto similar puede prepararse esterificando el grupo carboxilo de la forma d,1 de la Vitamina E sintética con PEG 1000. Éste forma un líquido transparente cuando se disuelve al 20% en agua. Este polietilenglicol de tocoferilo es una preparación soluble en agua de una vitamina soluble en grasa (vitamina E), por ejemplo, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.102.078, 2.680.749 y en las Solicitudes Publicadas de Estados Unidos N° 2007/0184117 y 2007/0141203. El resto PEG de los tensioactivos de TPGS alternativos puede tener un intervalo de peso molecular entre aproximadamente 200 kDa o 200 kDa a 20.000 kDa o aproximadamente 20.000 kDa, por ejemplo, entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 6000 kDa o aproximadamente 6000 kDa, típicamente entre 600 kDa o aproximadamente 600 kDa y 1500 kDa o aproximadamente 1500 kDa. También es ejemplar del tensioactivo de TPGS que puede usarse en las composiciones proporcionadas la Vitamina E Natural Soluble en Agua (TPGS) comercializada por ZMC-USA, The Woodlands, Texas. Puede usarse cualquier fuente conocida de TPGS, o cualquier análogo, homólogo o derivado del mismo.

Los análogos de TPGS ejemplares son compuestos distintos de TPGS, que son similares a un compuesto de TPGS precursor pero que difieren ligeramente en composición, por ejemplo, con la variación, adición o retirada de un átomo, una o más unidades (por ejemplo, una unidad o unidades metileno $-(CH_2)_n$) o uno o más grupos funcionales.

A temperatura ambiente, el TPGS típicamente es un sólido ceroso de bajo punto de fusión. En un ejemplo, el TPGS se calienta antes de su uso, por ejemplo, a al menos la temperatura de fusión, por ejemplo, entre 37 °C o aproximadamente 37 °C y 41 °C o aproximadamente 41 °C y se vierte la cantidad deseada. En otro ejemplo, el TPGS puede añadirse como un sólido ceroso a un recipiente y se calienta con el aparato de calentamiento.

También son ejemplares de los tensioactivos análogos de TPGS, que incluyen tensioactivos derivados de Vitamina E, incluyendo derivados de PEG de Vitamina E, incluyendo diésteres de PEG de vitamina E, tales como aunque sin limitación, sebacato de polietilenglicol de tocoferol (PTS), dodecanodioato de polietilenglicol de tocoferol (PTD), suberato de polietilenglicol de tocoferol (PTSr), azelaato de polietilenglicol de tocoferol (PTAz) y sebacato de tocotrienil polioxietanilo (PTrienS) así como otros derivados de PEG de Vitamina E.

ii. Concentración del tensioactivo

Típicamente, la concentración del tensioactivo o tensioactivos en una composición de concentrado particular se selecciona como se ha descrito en este documento, formulando un concentrado inicial con una concentración de

- tensioactivo o tensioactivos dentro de un intervalo de concentración de partida, seguido de la evaluación del concentrado inicial y, opcionalmente, ajustando la concentración del tensioactivo o tensioactivos. Como alternativa, la concentración del tensioactivo puede elegirse en base a la concentración del tensioactivo en una o más fórmulas de concentrado líquido existente. Típicamente, la concentración del tensioactivo está entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 30% o aproximadamente el 30% (p/p), por ejemplo, el 16% o aproximadamente el 16%, el 17% o aproximadamente el 17%, el 18% o aproximadamente el 18%, el 19% o aproximadamente el 19%, el 20% o aproximadamente el 20%, el 21% o aproximadamente el 21%, el 22% o aproximadamente el 22%, el 23% o aproximadamente el 23%, el 24% o aproximadamente el 24%, el 25% o aproximadamente el 25%, el 26% o aproximadamente el 26%, el 27% o aproximadamente el 27%, el 28% o aproximadamente el 28%, el 29% o aproximadamente el 29%, el 30% o aproximadamente el 30% en peso (p/p) del concentrado. Son ejemplares de concentraciones de tensioactivo dentro del intervalo de concentración apropiada el 17,75% y el 25,2% (p/p) del concentrado. Típicamente, la concentración de tensioactivo es menor de o igual al 30% o aproximadamente el 30% (p/p) del concentrado.
- 15 En un ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 25% o aproximadamente el 25% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 25% o aproximadamente el 25% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 18% o aproximadamente el 18% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 17% o aproximadamente el 17% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado. En otro ejemplo, el intervalo de concentración del tensioactivo está entre el 16% o aproximadamente el 16% y el 20% o aproximadamente el 20% (p/p) del concentrado.

iii. HLB

- 25 Es ejemplar de las propiedades del tensioactivo o tensioactivos que contribuyen a las propiedades deseables de las composiciones el HLB (balance hidrófilo-lipófilo) del tensioactivo o tensioactivos. Generalmente, el HLB es un valor, derivado de una fórmula semi-empírica, que se usa para indexar tensioactivos de acuerdo con su hidrofobia/hidrofilia relativa. Un valor de HLB es una representación numérica de la representación relativa de grupos hidrófilos y grupos hidrófobos en un tensioactivo o mezcla de tensioactivos. El porcentaje en peso de estos grupos respectivos indica propiedades de la estructura molecular. Véase, por ejemplo, Griffin, W.C. *J. Soc. Cos. Chem.* 1:311 (1949).
- 30 Los valores de HLB de tensioactivo varían de 1-45, mientras que el intervalo para tensioactivos no iónicos típicamente es de 1-20. Cuanto más lipófilo es un tensioactivo, menor será su valor de HLB. A la inversa, cuanto más hidrófilo es un tensioactivo, mayor será su valor de HLB. Los tensioactivos lipófilos tienen mayor solubilidad en aceite y sustancias lipófilas mientras que los tensioactivos hidrófilos se disuelven más fácilmente en medios acuosos. En general, los tensioactivos con valores de HLB mayores de 10 o mayores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófilos", mientras que los tensioactivos que tienen valores de HLB menores de 10 o menores de aproximadamente 10 se denominan "tensioactivos hidrófobos".
- 40 Los valores de HLB se han determinado y están disponibles para una pluralidad de tensioactivos (por ejemplo, véase la Patente de Estados Unidos N° 6.267.985). Debe apreciarse que los valores de HLB para un tensioactivo o co-tensioactivo dado pueden variar, dependiendo del método empírico usado para determinar el valor. De esta manera, los valores de HLB de los tensioactivos y co-tensioactivos proporcionan una guía aproximada para formular composiciones en base a la hidrofobia/hidrofilia relativa. Por ejemplo, un tensioactivo típicamente se selecciona entre los tensioactivos que tienen valores de HLB dentro de un intervalo particular del tensioactivo o co-tensioactivo que puede usarse para las formulaciones de guía. La Tabla 1A muestra los valores de HLB de tensioactivos y co-tensioactivos ejemplares.
- 45 Los tensioactivos y valores de HLB expuestos en la Tabla 1A son ejemplares. Puede usarse cualquier tensioactivo o co-tensioactivo conocido con las composiciones proporcionadas (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.267.985), con la condición de que tenga un valor de HLB apropiado, tal como un valor de HLB entre y aproximadamente 14 y de o aproximadamente 20. El tensioactivo o tensioactivos usados en el concentrado proporcionado típicamente tiene un valor de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, por ejemplo, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19 o aproximadamente 20. Los tensioactivos ejemplares incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos no iónicos tales como tensioactivos derivados de polietilenglicol (PEG), incluyendo, aunque sin limitación, derivados de PEG de Vitamina E, tales como diésteres de PEG de tocotrienol o tocoferol, tales como TPGS (por ejemplo, TPGS 1000) y análogos, homólogos y derivados de TPGS. Otros tensioactivos conocidos que tienen valores de HLB entre 14 o aproximadamente 14 y 20 o aproximadamente 20, típicamente entre aproximadamente 15 y 18, también pueden ser adecuados. Por ejemplo, también pueden usarse los tensioactivos que tienen propiedades similares a TPGS. Típicamente, el tensioactivo es un tensioactivo natural, por ejemplo, un tensioactivo que es G.R.A.S. (reconocido generalmente como seguro) por la FDA y/o certificado por Kosher.

65

d. Co-tensioactivos (emulsionantes)

En un ejemplo, el concentrado líquido contiene adicionalmente uno o más co-tensioactivos (emulsionantes). Por ejemplo, un co-tensioactivo puede incluirse para mejorar la emulsión del ingrediente activo y/o la estabilidad de la composición, por ejemplo, evitando o ralentizando la oxidación del compuesto no polar. Es ejemplar de un co-tensioactivo usado en los concentrados proporcionados un fosfolípido, por ejemplo, fosfatidilcolina.

i. Fosfolípidos

Son ejemplares de los co-tensioactivos que pueden usarse en las composiciones proporcionadas los fosfolípidos. Los fosfolípidos son moléculas similares a lípidos anfipáticos, que típicamente contienen una porción hidrófoba en un extremo de la molécula y una porción hidrófila en el otro extremo de la molécula. Un número de fosfolípidos puede usarse como ingredientes en las composiciones proporcionadas por ejemplo, lecitina, incluyendo fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilserina (PS), fosfatidilglicerol (PG), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilinositol (PI), esfingomielina (SPM) o una combinación de los mismos. Típicamente, el fosfolípido es fosfatidilcolina (PC), que en ocasiones se denomina con el nombre general "lecitina". Es ejemplar de los fosfolípidos que pueden usarse como co-tensioactivos en las composiciones proporcionadas los fosfolípidos comercializados por Lipoid, LLC, Newark, NJ, por ejemplo, Lecitinas de Huevo Purificadas, Lecitinas de Semilla de Soja Purificadas, Lecitinas de Huevo y Semilla de Soja Hidrogenadas, Fosfolípidos de Huevo, Fosfolípidos de Semilla de Soja, Fosfolípidos de Huevo y Semilla de Soja Hidrogenados. Los Fosfolípidos Sintéticos, Fosfolípidos PEGilados y combinaciones de fosfolípidos comercializados por Lipoid, LLC. Es ejemplares de la fosfatidilcolina que pueden usarse como un co-tensioactivo en las composiciones proporcionadas la composición de fosfatidilcolina comercializadas por Lipoid, LLC, con el nombre Lipoid S 100, que está derivada de un extracto de soja y contiene más del 95% o más de aproximadamente el 95% de fosfatidilcolina.

En un ejemplo, el fosfolípido, por ejemplo, PC, representa menos de o igual al 1% o de aproximadamente el 1% en peso (p/p) de concentrado. En un ejemplo, la fosfatidilcolina representa entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1%, por ejemplo, el 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,6, 0,65, 0,66, 0,6690, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 o 1% en peso (p/p) del concentrado. En un ejemplo, el fosfolípido representa entre el 0,15% o aproximadamente el 0,15% y el 0,7% o aproximadamente el 0,7% en peso (p/p) del concentrado.

e. Disolventes polares

Las composiciones, incluyendo los concentrados líquidos de nanoemulsión y las composiciones líquidas de dilución, incluyen adicionalmente disolventes polares. Los disolventes polares son muy conocidos en la técnica. La polaridad de un disolvente generalmente indica qué compuestos son solubles en el disolvente y en qué otros disolventes/líquidos es miscible el disolvente. Hablando en general, los compuestos polares se solubilizan más fácilmente en agua y otros disolventes polares que son compuestos no polares. Los disolventes polares es más probable que sean miscibles con agua y otros disolventes polares y líquidos.

La polaridad de un disolvente puede evaluarse midiendo un número de diferentes parámetros de acuerdo con métodos bien conocidos (véase *por ejemplo*, Prizbytek, "High Purity Solvent Guide", Burdickand Jackson Laboratories, Inc., 1980), tal como determinando una propiedad del disolvente tal como la constante dieléctrica, el momento dipolar o el índice de polaridad. Por ejemplo, los disolventes polares generalmente tienen elevadas constantes dieléctricas, típicamente constantes dieléctricas mayores de o aproximadamente 15 (véase *por ejemplo*, Lowery et al., Mechanism and Theory in Organic Chemistry, Harper Collins Publishers, 3ª ed., 1987, pág. 177), tal como de o aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 85, 90, o mayor de 90. Por ejemplo, la constante dieléctrica del agua es de o aproximadamente 80,10. Los disolventes polares generalmente tienen elevados índices de polaridad, típicamente mayores de o aproximadamente 3 (véase *por ejemplo*, Snyder, "Classification of the solvent properties of common liquids", J. Chromatography A, 92: 223-230, 1974), tal como de o aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o mayor de 9. Los disolventes polares generalmente tienen grandes momentos dipolares, típicamente mayores de o aproximadamente 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,0, 3,5, 4 o mayor de 4 Debye (véase, *por ejemplo*, "CRC Handbook of Chemistry and Physics," Lide, ed., 82ª edición, CRC Press, 2001, pág. 15(14)-15(18)). Otros métodos para evaluar la polaridad del disolvente son conocidos en la técnica incluyendo aunque sin limitación, la escala Kosower Z (Kosower, "An introduction to physical organic chemistry," Wiley, 1969, pág. 293), la escala del número donador y aceptor donador (Gutmann, "Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds," Coord. Chem. Rev., 18:225-255, 1976) y los parámetros de solubilidad de Hildebrand (véase, *por ejemplo*, Giddings et al., "High pressure gas chromatography of nonvolatile species. Compressed gas is used to cause migration of intractable solutes," Science, 162:67-73, 1968).

Los disolventes polares incluyen disolventes polares próticos y disolventes polares apróticos. Un disolvente polar prótico (por ejemplo, agua, metanol, etanol) contiene un átomo de hidrógeno fijado a un átomo electronegativo, de manera que el hidrógeno tiene un carácter similar a un protón y/o el enlace entre el hidrógeno y un átomo electronegativo está polarizado. Los disolventes polares apróticos por otro lado (por ejemplo, acetona, acetonitrilo), generalmente no contienen átomos de hidrógeno polarizados positivamente.

Los disolventes polares en las composiciones proporcionadas típicamente son disolventes prácticos polares, incluyendo, aunque sin limitación, agua; alcoholes, incluyendo aunque sin limitación, alcoholes dihidricos (por ejemplo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, etilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol, trimetilenglicol), que contiene dos grupos hidroxilo, alcoholes trihidricos (por ejemplo, glicerina, butano-1,2,3-triol, pentano-1,3,5-triol, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol), que contiene tres grupos hidroxilo, alcoholes monohidricos (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol) y otros alcoholes; y ácidos, incluyendo aunque sin limitación, ácido acético y ácido fórmico. Otros disolventes polares incluyen, aunque sin limitación, acetona, acetonitrilo, acetato de butilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y triamida hexametilfosfórica. Típicamente, el disolvente polar es agua o es un alcohol que típicamente contiene dos o más grupos hidroxilo, tal como un alcohol trihidrico o dihidrico, tal como, aunque sin limitación, glicerol y propilenglicol. Los disolventes polares incluyen adicionalmente polietilenglicoles de bajo peso molecular (PEG), tales como PEGs que tienen un peso molecular no mayor de o de aproximadamente 600 kDa, tal como entre de o aproximadamente 200 kDa y de o aproximadamente 600 kDa, típicamente no mayor de o aproximadamente 400 kDa, por ejemplo, no mayor de 200 kDa.

En un ejemplo, el disolvente polar tiene una constante dieléctrica mayor de o aproximadamente 15 y típicamente entre de o aproximadamente 20 y de o aproximadamente 80, tal como de o aproximadamente 80,1, 46,53 o 28,67. En otro ejemplo, el disolvente polar tiene un índice de polaridad entre de o aproximadamente 3 y de o aproximadamente 9. En otro ejemplo, el momento dipolar del disolvente polar está entre 1,5 y 3, y típicamente entre de o aproximadamente 1,8 y 2,8, tal como 1,9, 2,6 y 2,2 (para constantes dieléctricas de los disolventes véase, por ejemplo, Landolt-Bornstein, New Series IV/17, Static Dielectric Constants of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures, Springer, 2008; and CRC Handbook of Chemistry and Physics," Lide, ed., 82ª edición, CRC Press, 2001; para el momento dipolar de los disolventes, véase, por ejemplo, CRC Handbook of Chemistry and Physics," Lide, ed., 82ª edición, CRC Press, 2001) y para índices de polaridad de los disolventes, véase, por ejemplo, Snyder, "Classification of the solvent properties of common liquids," J. Chromatography A, 92:223-230, 1974).

La cantidad del disolvente polar típicamente es una alta concentración, por ejemplo, dentro de un intervalo de concentración de entre el 60% o aproximadamente el 60% y el 80% o aproximadamente el 80% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, el 60% o aproximadamente el 60%, el 61% o aproximadamente el 61%, el 62% o aproximadamente el 62%, el 63% o aproximadamente el 63%, el 64% o aproximadamente el 64%, el 65% o aproximadamente el 65%, el 66% o aproximadamente el 66%, el 67% o aproximadamente el 67%, el 68% o aproximadamente el 68%, el 69% o aproximadamente el 69%, el 70% o aproximadamente el 70%, el 71% o aproximadamente el 71%, el 72% o aproximadamente el 72%, el 73% o aproximadamente el 73%, el 74% o aproximadamente el 74%, el 75% o aproximadamente el 75%, el 76% o aproximadamente el 76%, el 77% o aproximadamente el 77%, el 78% o aproximadamente el 78%, el 79% o aproximadamente el 79% o el 80% o aproximadamente el 80% (p/p) del concentrado. Es ejemplar de las concentraciones de disolvente polar en los concentrados líquidos proporcionados 71,74%, 75,8165%, 74,25%, 68,7865% y 68,29% (p/p) del concentrado. En un ejemplo, el intervalo de concentración del disolvente polar está entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 80% o aproximadamente el 80% (p/p) del concentrado. En un ejemplo, el intervalo de concentración de disolvente polar está entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 75% o aproximadamente el 75% (p/p) del concentrado, o entre el 65% o aproximadamente el 65% y el 76% o aproximadamente el 76% en peso (p/p) del concentrado, o entre el 68% o aproximadamente el 68% y el 75% o aproximadamente el 75% en peso (p/p) del concentrado.

En los métodos proporcionados para preparar los concentrados, el disolvente polar (por ejemplo, agua, propilenglicol o glicerina) se añade a la fase acuosa. En un ejemplo, el disolvente polar es agua, por ejemplo, agua purificada, tal como agua que se ha purificado antes de añadirla a la fórmula concentrada, por ejemplo, mediante un filtro de carbón vegetal, intercambio de iones, ósmosis inversa, esterilización por UV y/o filtraciones usando un filtro, por ejemplo, un filtro de 50-100 micrómetros. Típicamente, cuando se usa un filtro, es un filtro del punto final de uso que filtra el agua antes de que alcance el tanque en el proceso proporcionado. Como alternativa, puede añadirse agua previamente filtrada a los concentrados.

f. Conservantes y Esterilizadores

En un ejemplo, el concentrado líquido proporcionado comprende adicionalmente uno o más conservantes (o conservadores) y/o esterilizadores. El conservante o conservantes pueden incluirse para mejorar la estabilidad del concentrado y las composiciones preparadas diluyendo el concentrado con el tiempo. Los conservantes, particularmente conservantes para alimentos y bebidas son muy conocidos. Puede usarse cualquier conservante conocido en las composiciones proporcionadas. Son ejemplares de los conservantes que pueden usarse en las composiciones proporcionadas los conservantes solubles en aceite, por ejemplo, alcohol bencílico, Benzoato de Bencilo, Metil Parabeno, Propil Parabeno, antioxidantes, por ejemplo, Vitamina E, Palmitato de Vitamina A y Beta Caroteno. Típicamente, un conservante se selecciona de manera que es seguro para consumo humano, por ejemplo, en alimentos y bebidas, por ejemplo, un conservante certificado por GRAS y/o certificado por Kosher, por ejemplo, alcohol bencílico.

El conservante típicamente representa menos del 1%, menos de aproximadamente el 1%, el 1% o aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado líquido de nanoemulsión o entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o

aproximadamente el 1% en peso (p/p) del concentrado, por ejemplo, el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,725%, 0,75%, 0,8%, 0,9%, 1%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1% en peso (p/p) del concentrado líquido.

5

g. Estabilizadores de emulsión (co-emulsionante)

En un ejemplo, los concentrados líquidos proporcionados contienen adicionalmente uno o más estabilizadores de emulsión (co-emulsionantes), que pueden usarse para estabilizar el concentrado líquido de nanoemulsión y/o las composiciones acuosas que contienen los concentrados diluidos. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión aumenta la viscosidad del concentrado líquido. En un ejemplo, se añaden uno o más estabilizadores de emulsión durante la formulación, después de la evaluación de un concentrado inicial, particularmente si las fases oleosa y acuosa del concentrado inicial (o la composición líquida acuosa de dilución resultante de la dilución del concentrado inicial) parece que se están separando. La adición del estabilizador de emulsión puede evitar la separación de las fases oleosa y acuosa.

15

Es ejemplar de un estabilizador de emulsión que puede usarse en las composiciones proporcionadas una composición que contiene combinaciones de gomas, por ejemplo, gomas usadas como agentes emulsionantes, por ejemplo, una combinación que contiene uno o más de goma de xantano, goma guar y alginato sódico, por ejemplo, el estabilizador de emulsión comercializado con el nombre comercial SALADIZER[®], disponible en TIC Gums, Inc. (Belcamp, MD). Pueden incluirse otras gomas en el estabilizador de emulsión, por ejemplo, goma arábiga y pectina de remolacha azucarera. Otras combinaciones de goma similares pueden usarse como estabilizadores de emulsión.

20

El estabilizador de emulsión puede añadirse a la fase acuosa, la fase oleosa y típicamente a la fase acuosa y oleosa durante la formación de los concentrados líquidos. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión se añade a la fase acuosa a una concentración de tal manera que representa menos del 1% o aproximadamente el 1% p/p de concentrado líquido. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión se añade a la fase acuosa para una concentración final de entre el 0,1% o aproximadamente el 0,1% y el 1% o aproximadamente el 1%, por ejemplo, el 0,1%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% o 1% p/p del concentrado líquido. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión se añade a la fase oleosa de tal manera que representa menos del 0,1% o aproximadamente el 0,1%, por ejemplo, entre el 0,01% o aproximadamente el 0,01% y el 0,1% o aproximadamente el 0,1%, por ejemplo, el 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,0635%, 0,07%, 0,08%, 0,09% o 0,1% en peso (p/p) del concentrado. En un ejemplo, el estabilizador de emulsión se añade a la fase acuosa y la fase oleosa, por ejemplo, a una concentración dentro de los intervalos de concentración de fase oleosa y acuosa indicados anteriormente. En uno de estos ejemplos, el estabilizador de emulsión representa menos del 1%, por ejemplo, entre el 0,01% o aproximadamente el 0,01% y el 1% o aproximadamente el 1% (p/p) del estabilizador de emulsión, por ejemplo, el 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,0635%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% o 1% en peso (p/p) del concentrado líquido.

25

30

35

40

h. Disolventes no polares

En un ejemplo, los concentrados líquidos contienen adicionalmente un disolvente no polar, por ejemplo, un aceite. Típicamente, el disolvente no polar se incluye en la composición además del ingrediente activo no polar, y se usa para disolver el ingrediente activo no polar. En un ejemplo, el disolvente es un aceite que no está contenido en el ingrediente activo no polar. Cuando un disolvente no polar se incluye en el concentrado, típicamente se usa para disolver el compuesto no polar antes de mezclarlo con los otros ingredientes, por ejemplo, antes de mezclarlo con los ingredientes de la fase oleosa. En un ejemplo, el uso de un disolvente no polar reduce el tamaño del cristal y/o aumenta la transparencia de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido. Es ejemplar de los disolventes no polares que pueden usarse en los concentrados proporcionados son aceites (además del ingrediente activo no polar) por ejemplo, aceite de Vitamina E, aceite de linaza, CLA, Aceite de Borraja, D-limoneno, aceite de Cánola, aceite de maíz, aceite de MCT y aceite de avena. Pueden usarse también otros aceites. Es ejemplar del aceite de Vitamina E, usado como un disolvente no polar en las composiciones proporcionadas, el aceite comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol[™]5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; ADM código de producto 410217). Este aceite de Vitamina E contiene al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja.

45

50

55

60

65

En un ejemplo, la concentración del disolvente no polar está dentro de un intervalo de concentración de entre el 1% o aproximadamente el 1% y el 10% o aproximadamente el 10%, por ejemplo, el 1%, 2%, 3%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4%, 5%, 5,25%, 5,5% o 5,75% p/p del concentrado. En otro ejemplo, la concentración está dentro del intervalo de concentración de entre el 3% o aproximadamente el 3% y el 6% o aproximadamente el 6%, p/p del concentrado líquido. En otro ejemplo, está entre el 3,75% y el 5,25% p/p del concentrado líquido.

i. Aromas

En un ejemplo, el concentrado contiene adicionalmente uno o más aromas o agentes aromatizantes, por ejemplo, cualquier compuesto para añadir aroma al concentrado y/o a la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido, por ejemplo, el alimento o bebida que contiene el concentrado. Diversos aromas son muy conocidos. Puede añadirse cualquiera aroma a los concentrados, por ejemplo, cualquier aroma comercializado por Mission Flavors, Foothill Ranch, CA. Son ejemplares de aromas que pueden usarse aromas de frutas tales como guayaba, kiwi, melocotón, mango, papaya, piña, plátano, fresa, grosella, arándano, naranja, pomelo, mandarina, limón, lima y lima-limón; aromas de cola, aromas de té, aromas de café, aromas de chocolate, aromas lácteos, aromas de zarzaparrilla y refresco de abedul, salicilato de metilo (aceite de gaulteria, aceite de abedul dulce), aceites cítricos y otros aromas. Típicamente, los aromas son seguros y/o deseables para consumo humano, por ejemplo, aromas certificados por GRAS o Kosher. Son ejemplares de agentes aromatizantes que pueden usarse en las composiciones aceite de limón, por ejemplo, el aceite de limón comercializado por Mission Flavors, Foothill Ranch, CA; y D-limoneno certificado al 99% por GRAS, comercializado por Florida Chemical, Winter Haven, FL. Típicamente, el aroma se añade usando los métodos proporcionados, a los concentrados de nanoemulsión después de combinar las fases oleosa y acuosa. Como alternativa, el aroma o aromas pueden añadirse a la fase acuosa y/u oleosa directamente.

Típicamente, la concentración del agente aromatizante añadido a los concentrados proporcionados es menor del 5% o aproximadamente el 5%, típicamente menor del 1% o aproximadamente el 1%, por ejemplo, del 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 0,37% o 0,525%.

j. Ajustadores del pH

En un ejemplo, uno o más ajustadores del pH se añaden a los concentrados proporcionados, típicamente a la emulsión que se forma después de combinar las fases acuosa y oleosa de acuerdo con los métodos proporcionados. En particular, el ajustador del pH se usa en composiciones que contienen agua. Como alternativa, el ajustador del pH puede añadirse, a una concentración apropiada para conseguir un pH deseado a la fase oleosa y/o la fase acuosa. Típicamente, el ajustador del pH se añade para ajustar el pH del concentrado dentro de un intervalo de 2,0 o aproximadamente 2,0 a 4,0 o aproximadamente 4,0. Pueden usarse uno o más de una pluralidad de agentes ajustadores del pH. Típicamente, el agente ajustador del pH es seguro para consumo humano, por ejemplo, certificado por GRAS. Un ajustador del pH ejemplar es ácido cítrico, por ejemplo, el ácido cítrico comercializado por Mitsubishi Chemical, Dublin, OH.

Típicamente, la concentración del ajustador del pH añadido a los concentrados proporcionados es menor del 5% o de aproximadamente del 5%, típicamente menor del 1% o aproximadamente del 1%, por ejemplo, el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 0,28% o 0,19%.

2. Formas en polvo de las composiciones

Las composiciones pueden proporcionarse también en forma de polvo, es decir, polvo que se prepara convirtiendo los concentrados de nanoemulsión proporcionados en un polvo, usando uno de los diversos métodos muy conocidos (por ejemplo, secado por pulverización y/o molienda). Las composiciones en polvo incluyen, aunque sin limitación, comprimidos que pueden tragarse o masticables recubiertos o no recubiertos, polvos secos en cápsulas de gelatina duras o blandas y polvos secos en envases de uso individual o múltiple para suspensiones o espolvoreos reconstituidos. Las formas de dosificación sólida preferibles son comprimidos que pueden tragarse o masticables recubiertos o no recubiertos. Los métodos adecuados para preparar las composiciones en polvo son muy conocidos en la técnica.

Adicionalmente, la composición en polvo puede comprender adicionalmente al menos un excipiente. Los excipientes incluyen, aunque sin limitación, diluyentes (en ocasiones denominados cargas) incluyendo, por ejemplo, celulosa microcristalina, manitol, lactosa, fosfato cálcico, dextratos, maltodextrina, almidón, sacarosa y almidón pregelatinizado; disgregantes incluyendo, por ejemplo, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, almidón, almidón pregelatinizado y carboximetilcelulosa sódica; aglutinantes incluyendo, por ejemplo, almidón, hidropropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, goma guar, ácido algínico, goma arábica, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona; emolientes incluyendo por ejemplo, dióxido de silicio coloidal y talco; y lubricantes/antiadherentes incluyendo, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, monoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado y talco. En un ejemplo particular, los excipientes se seleccionan entre uno cualquiera o más de maltodextrina y goma arábica.

Las formas en polvo pueden usarse para cualquier cantidad de dosificación conveniente del compuesto no polar. Generalmente, el nivel de compuesto no polar puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con el juicio del médico, farmacéutico, científico farmacéutico u otra persona experta en la materia. La cantidad de los ingredientes no activos restantes puede ajustarse según sea necesario.

Típicamente, la concentración de los excipientes está dentro de un intervalo de concentración de entre el 50% o aproximadamente el 50% y el 85% o aproximadamente el 85%, por ejemplo, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 o mayor, % en peso del polvo que fluye libremente.

Las formas de polvo pueden usarse para cualquier cantidad de dosificación conveniente del compuesto no polar. Generalmente, el nivel de compuesto no polar puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con el juicio del médico, farmacéutico, científico farmacéutico u otra persona experta en la materia. La cantidad de ingredientes no activos restantes puede ajustarse según sea necesario.

En un ejemplo, la forma de polvo es un polvo que fluye libremente. Los polvos que fluyen libremente pueden obtenerse usando técnicas muy conocidas en la técnica, de tal manera que, aunque sin limitación, secado por pulverización, secado por congelación o metalizado por absorción. En un ejemplo, para conseguir un polvo que fluye libremente, el derivado de proteína se formula con un excipiente tal como lactosa o almidón. Por ejemplo, la formulación puede ser una formulación de lactosa secada por pulverización (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.916.163).

Los métodos para formar los polvos incluyen secado por pulverización. Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen de forma general en Perry's Chemical Engineers' Handbook, páginas 20-54 a 20-57 (Sexta Edición 1984). Más detalles sobre los procesos de secado por pulverización y el equipo están revisados por Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Progr. Monogr. Series 2 (1954), and Masters, Spray Drying Handbook (Cuarta Edición 1985). Los métodos para el secado de pulverización son muy conocidos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.430.021; 6.534.085 y la publicación de Solicitud de Estados Unidos número US2007/0184117). En general, el secado por pulverización se usa para secar un líquido calentado haciéndolo pasar a través de gas caliente. Se usan una o más boquillas de pulverización para atomizar el líquido en una torre o cámara de refrigeración. A medida que el material se atomiza (pulveriza) la tensión superficial provoca que se forme una partícula esférica uniforme, que se hace pasar a través de la cámara de refrigeración y se endurece en una esfera intacta sólida. Las partículas secadas por pulverización pueden ser entre de o aproximadamente 0,5 micrómetros y de o aproximadamente 100 micrómetros, y típicamente son menores de o aproximadamente 10 micrómetros, típicamente menores de o aproximadamente 5 micrómetros y típicamente menores de o aproximadamente o de o aproximadamente 1 micrómetro.

Se proporcionan métodos para el secado por pulverización de las composiciones de nanoemulsión líquidas para formar composiciones en polvo. En los métodos de secado por pulverización, las composiciones de nanoemulsión líquidas pueden calentarse, por ejemplo, a una temperatura entre de o aproximadamente 100 (37,777 °C) y de o aproximadamente 150 °F (65,555 °C) , típicamente entre 110 °F (43,333 °C) y 140 °F (60 °C) , por ejemplo, de o aproximadamente 110 (43,333 °C), 115 (46,111 °C), 120 (48,888 °C), 125 (51,666 °C), 130 (54,444 °C), 135 (57,222 °C) o 140 °F (60 °C). Las composiciones pueden mezclarse mientras se calientan, tal como con cualquiera de las mezcladoras descritas en este documento, por ejemplo, homogeneizadores (por ejemplo, homogeneizadores reversibles y homogeneización accionada por pistón).

Para el secado por pulverización, uno o más excipientes se mezclan con un disolvente polar, típicamente agua, y se calientan, por ejemplo, a una temperatura entre de o aproximadamente 100 °F (37,777 °C) y de o aproximadamente 150 °F (65,555 °C), típicamente entre 110 °F (43,333 °C) y 140 °F (60 °C), por ejemplo, de o aproximadamente 110 (43,333 °C), 115 (46,111 °C), 120 (48,888 °C), 125 (51,666 °C), 130 (54,444 °C), 135 (57,222 °C) o 140 °F (60 °C). En un ejemplo, el excipiente se mezcla con agua en una cantidad de una parte de excipiente (en peso) a dos partes de agua (en peso). La mezcla de excipiente-disolvente (por ejemplo, agua) puede mezclarse mientras se calienta, por ejemplo, usando cualquiera de las mezcladoras descritas en este documento, por ejemplo, homogeneizadores (por ejemplo, homogeneizadores reversibles y homogeneización accionada por pistón) mientras se calienta durante el mezclado. La composición de nanoemulsión líquida calentada y la mezcla de agua-excipiente calentada se mezclan después juntas, tal como transfiriendo una mezcla a la otra, por ejemplo, por cualquiera de los medios de transferencia proporcionados en este documento. Típicamente, las dos mezclas se homogeneizan, por ejemplo, con un homogeneizador reversible o un homogeneizador accionado por pistón o cualquier otro homogeneizador. La mezcla homogeneizada se somete después a secado por pulverización usando una secadora de pulverización.

Son ejemplares de las secadoras de pulverización secadoras de pulverización ciclónicas. Durante el secado por pulverización con las secadoras de pulverización ciclónicas, la mezcla homogeneizada se bombea al interior de un dispositivo de atomización donde se degrada en pequeñas gotas. Tras el contacto con una corriente de aire caliente, la humedad se retira muy rápidamente de las gotas mientras aún están suspendidas en el aire de secado. El polvo de secado se separa del aire húmedo en ciclones por acción centrífuga. La acción centrífuga está provocada por el gran aumento en la velocidad del aire cuando la mezcla de partículas y aire entra en el sistema del ciclón. Las partículas de polvo más densas se fuerzan hacia las paredes del ciclón mientras que el aire húmedo, más ligero, se dirige lejos a través de las tuberías de escape. El polvo sedimenta en el fondo del ciclón donde se retira a través de un dispositivo de descarga. En ocasiones, los conductos de transporte de aire para el polvo seco están conectados con sistemas de refrigeración que admiten aire frío para el transporte del producto a través de tubos de transporte. Los secadores del ciclón se han diseñado para esquemas de producción capaces de secar lotes de toneladas de

polvo por hora.

Como apreciará un experto en la materia, la temperatura de entrada y la temperatura de salida de la secadora de pulverización no son críticas pero serán de un nivel tal que proporcione el tamaño de partícula deseado, menor de o aproximadamente 1 micrómetro y da como resultado un polvo que tiene una propiedad deseada. Típicamente, la capacidad del polvo que fluye libremente para producir una composición líquida de dilución transparente (o relativamente transparente) tras la dilución en un medio acuoso es la propiedad deseada que se evalúa. En este sentido, las temperaturas de entrada y salida se ajustan dependiendo de las características de fusión de los componentes de nanoemulsión líquida y la composición de la mezcla homogeneizada de concentrado líquido de nanoemulsión/excipientes. La temperatura de entrada está entre de o aproximadamente 60 °C y de o aproximadamente 170 °C, con temperaturas de salida de o aproximadamente 40 °C hasta de o aproximadamente 120 °C. Preferentemente las temperaturas de entrada son de o aproximadamente 90 °C hasta de o aproximadamente 120 °C y temperaturas de salida son de o aproximadamente 60 °C a de o aproximadamente 90 °C. El caudal que se usa en el equipo de secado por pulverización generalmente será de o aproximadamente 3 ml por minuto a de o aproximadamente 15 ml por minuto. El caudal de aire del atomizador variará entre valores de o aproximadamente 25 l por minuto hasta de o aproximadamente 50 l por minuto. Las secadoras de pulverización disponibles en el mercado son muy conocidas por los expertos en la materia y los accesorios adecuados para cualquier dispersión pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia sin excesiva experimentación. Las condiciones operativas tales como temperatura de entrada y temperatura de salida, caudal, presión de atomización, caudal del aire de secado y configuración de la boquilla pueden ajustarse de acuerdo con las directrices del fabricante.

En algunos ejemplos, el polvo seco se almacena en una forma de cápsula o se presiona en forma de comprimido. Para su uso como comprimidos, las composiciones típicamente contienen otros múltiples excipientes. Estos excipientes incluyen disgregantes de comprimidos, tales como almidón de maíz, emolientes, tales como dióxido de silicio y lubricantes tales como estearato de magnesio. Ordinariamente estas composiciones contienen cantidades minoritarias en peso de emolientes y lubricantes, por ejemplo, cada dos por ciento (2%) o menos en peso. Los disgregantes de comprimido están presentes opcionalmente y, si están presentes, se incluyen en cantidades suficientes para asegurar que el comprimido se disgrega tras la ingestión. Por consiguiente se emplean materiales tales como almidón de maíz a concentraciones de aproximadamente cero a aproximadamente 30 por ciento en peso de la composición.

Los polvos que fluyen libremente también pueden usarse para administrar el agente activo por inhalación usando un inhalador de polvo seco. Tales inhaladores de polvo seco típicamente administran el agente activo como un polvo que fluye libremente que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Para conseguir que el polvo que fluye libremente en el agente activo se formule típicamente con un excipiente adecuado tal como lactosa o almidón. Por ejemplo, puede prepararse tal formulación de polvo seco, por ejemplo, combinando la lactosa con el agente activo y después combinando en seco los componentes. Como alternativa, si se desea, el agente activo puede formularse sin un excipiente. La composición farmacéutica se carga después típicamente en un dispensador de polvo seco, o en cartuchos o cápsulas de inhalación para su uso con un dispositivo de suministro de polvo seco. Los ejemplos de dispositivos de suministro de inhalador de polvo seco incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.035.237); Diskus (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.378.519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, Del.) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.524.769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.353.365) y Handihaler (Boehringer Ingelheim). Otros ejemplos de dispositivos DPI adecuados se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.415.162, 5.239.993, y 5.715.810 y las referencias citadas en las mismas.

3. Composiciones de dilución líquida que contienen los concentrados diluidos

Entre las composiciones proporcionadas en este documento están composiciones líquidas de dilución, típicamente composiciones líquidas acuosas de dilución, que contienen los compuestos no polares. Las composiciones líquidas acuosas de dilución se preparan diluyendo los concentrados líquidos de nanoemulsión proporcionados en medios acuosos, por ejemplo, bebidas, por ejemplo, agua, agua aromatizada, soda, leche, zumos, incluyendo zumos de fruta, salsas, jarabes, sopas, bebidas deportivas, bebidas nutricionales, bebidas energéticas, bebidas fortalecidas con vitaminas o cualquier bebida.

En un ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución contienen entre 0,05 gramos (g) o aproximadamente 0,05 g y 10 g o aproximadamente 10 g, típicamente entre 0,05 g y 5 g del concentrado líquido por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), o menos de 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o menor de aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o por tamaño de cada toma, del medio acuoso, por ejemplo, 0,05 g, 0,06 g, 0,07 g, 0,08 g, 0,09 g, 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g, 0,5 g, 0,6 g, 0,7 g, 0,8 g, 0,9 g, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g o 10 g del concentrado por 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), o al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso, por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488

litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas de medio acuoso.

5 En otro ejemplo, la composición líquida de dilución contiene entre 1 ml o aproximadamente 1 ml y 10 ml o aproximadamente 10 ml del concentrado líquido, por ejemplo, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml o 10 ml del concentrado, por 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o menos de 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o menor de aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o por tamaño de porción del medio acuoso, por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488 litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas del medio acuoso.

En otro ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución contiene al menos 10 mg o aproximadamente 10 mg, típicamente al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, típicamente al menos 35 mg del compuesto no polar, por ejemplo, el ingrediente activo no polar, por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso o menos de 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o menor de aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o por tamaño del servicio del medio acuoso; por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000 mg, o más del compuesto no polar por al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de medio acuoso.

En otro ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución contiene el concentrado diluido a un factor de dilución de entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:1000 o aproximadamente 1:1000 o mayor, típicamente entre 1:10 o aproximadamente 1:10 y 1:500 o aproximadamente 1:500 o mayor, por ejemplo, diluido no más de 1:10 o aproximadamente 1:10, 1:20 o aproximadamente 1:20, 1:25 o aproximadamente 1:25, 1:50 o aproximadamente 1:50, 1:100 o aproximadamente 1:100, 1:200 o aproximadamente 1:200, 1:250 o aproximadamente 1:250, 1:300 o aproximadamente 1:300, 1:400 o aproximadamente 1:400, 1:500 o aproximadamente 1:500, por ejemplo, 1:10, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:90, 1:100, 1:110, 1:120, 1:130, 1:140, 1:150, 1:160, 1:170, 1:180, 1:190, 1:200, 1:210, 1:220, 1:230, 1:235, 1:240, 1:250, 1:260, 1:270, 1:280, 1:290, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500 o mayor. En otro ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución contienen el concentrado líquido diluido en cualquier cantidad. En otro ejemplo, la dilución es menor de 1:10 o aproximadamente 1:10.

Las propiedades de los concentrados líquidos proporcionados que se diluyen en el medio acuoso contribuyen a diversas propiedades de las composiciones líquidas acuosas de dilución resultantes, por ejemplo, transparencia; deseablemente para consumo humano, por ejemplo, sabor y/u olor agradables, por ejemplo, ausencia de sabor/olor "a pescado", ausencia de "formación de anillo" y ausencia de formación de cristal; estabilidad, por ejemplo, ausencia de oxidación, "formación de anillo" y/o precipitación con el tiempo; y seguridad para consumo humano. Como se ha descrito anteriormente, los concentrados líquidos se formulan de acuerdo con las propiedades deseadas de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados.

a. Transparencia

En un ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución son composiciones líquidas acuosas de dilución transparentes o composiciones líquidas acuosas de dilución no turbias, por ejemplo, según se determina como se describe más adelante, empíricamente o midiendo la turbidez y/o el tamaño de partícula. En otro ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución no son transparentes, o no son completamente transparentes. Los líquidos pueden ser más o menos transparentes, o tener la misma transparencia que otro líquido, por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución preparada de acuerdo con los métodos proporcionados o una bebida, por ejemplo, una bebida que no contiene el concentrado diluido. Las propiedades de los concentrados líquidos pueden afectar a la transparencia del líquido. Un número de parámetros puede variar la transparencia de los líquidos, por ejemplo, la concentración relativa del tensioactivo, compuesto no polar y/o agua; el tipo de ingrediente no polar; la concentración del excipiente o excipientes en el compuesto no polar particular y la pureza del compuesto no polar, por ejemplo, si se ha estandarizado a una alta pureza, o si es un extracto o un extracto filtrado. Por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución preparada diluyendo un concentrado que contiene un ingrediente activo no polar que contiene lecitina, por ejemplo, una alta cantidad de lecitina, puede ser menos transparente que uno preparado con un concentrado que contiene un compuesto no polar que no contiene lecitina. En otro ejemplo, un concentrado líquido que contiene un compuesto no polar que es un extracto filtrado puede producir una composición líquida acuosa de dilución más transparente cuando se diluye que un concentrado que contiene un extracto en bruto.

65

i. Transparencia determinada por evaluación empírica

En un ejemplo, la transparencia/turbidez de la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado diluido se evalúa cualitativamente, por observación. En un ejemplo, un líquido puede considerarse transparente si no tiene un aspecto opaco y/o si no hay o hay muy pocas partículas visibles cuando se observa líquido a simple vista o si es el mismo o sustancialmente similar en transparencia a otro líquido, por ejemplo, una bebida, por ejemplo, agua, zumo de fruta, soda o leche. En algunos casos, la composición líquida acuosa de dilución es tan transparente o aproximadamente tan transparente como el agua u otro líquido, por ejemplo, una bebida. Por ejemplo, el líquido (que contiene el concentrado líquido diluido en un medio acuoso, por ejemplo, una bebida), puede ser tan transparente o aproximadamente tan transparente como el medio acuoso que no contiene el concentrado líquido. En un ejemplo relacionado, no hay una diferencia sustancial, por ejemplo, no hay una diferencia observable entre la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado y el medio acuoso sin el concentrado. Un líquido transparente no es necesariamente incoloro, por ejemplo, un líquido amarillo que no contiene partículas visibles u opacidad puede considerarse transparente. En otro ejemplo, el líquido es transparente o parcialmente transparente o sustancialmente transparente si no hay cristales visibles y/o si no se observa "formación de anillo" en el recipiente que contiene el líquido.

ii. Transparencia determinada por el tamaño de partícula o el número de partículas

En otro ejemplo, la transparencia de la composición líquida acuosa de dilución se evalúa midiendo el tamaño de partícula y/o el número de partículas del líquido.

En un ejemplo, las composiciones líquidas acuosas de dilución tienen un tamaño de partícula menor de 200 nm o menor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm. En otro ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución tiene un tamaño de partícula menor de 100 nm o aproximadamente 100 nm, menor de 50 nm o aproximadamente 50 nm o menos de 25 nm o aproximadamente 25 nm. Típicamente, el tamaño de partícula de la composición líquida acuosa de dilución está entre 5 nm o aproximadamente 5 nm y 200 nm o aproximadamente 200 nm, o entre 5 nm o aproximadamente 5 nm y 50 nm o aproximadamente 50 nm.

Típicamente, el tamaño de partícula de la composición líquida acuosa de dilución proporcionada que contiene el concentrado líquido que contiene el compuesto no polar, es más pequeño que el tamaño de partícula de un líquido que contiene el compuesto no polar (no formulado en un concentrado líquido).

iii. Turbidez

En otro ejemplo, la transparencia del líquido se evalúa y/o expresa usando una medición de turbidez, por ejemplo, Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU), según se mide usando los métodos proporcionados, descritos más adelante. En este ejemplo, la turbidez se mide ópticamente, para conseguir un valor indicativo de la opacidad o turbiedad del líquido, que está correlacionado con las partículas en suspensión en el líquido. Cuanto más transparente es un líquido, menor es su valor de turbidez.

En un ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución tiene un valor de turbidez (NTU) de 30 o aproximadamente 30; o un valor de NTU menor de 30 o aproximadamente 30, por ejemplo, menor de 29 o aproximadamente 29, menor de 28 o aproximadamente 28, menor de 27 o aproximadamente 27, menor de 26 o aproximadamente 26, menor de 25 o aproximadamente 25, menor de 24 o aproximadamente 24, menor de 23 o aproximadamente 23, menor de 22 o aproximadamente 22, menor de 21 o aproximadamente 21, menor de 20 o aproximadamente 20, menor de 19 o aproximadamente 19, menor de 18 o aproximadamente 18, menos de 17 o aproximadamente 17, menor de 16 o aproximadamente 16, menor de 15 o aproximadamente 15, menor de 14 o aproximadamente 14, menor de 13 o aproximadamente 13, menor de 12 o aproximadamente 12, menor de 11 o aproximadamente 11, menor de 10 o aproximadamente 10, menor de 9 o aproximadamente 9, menor de 8 o aproximadamente 8, menor de 7 o aproximadamente 7, menor de 6 o aproximadamente 6, menor de 5 o aproximadamente 5, menor de 4 o aproximadamente 4, menor de 3 o aproximadamente 3, menor de 2 o aproximadamente 2, menor de 1 o aproximadamente 1; o 29 o aproximadamente 29, 28 o aproximadamente 28, 27 o aproximadamente 27, 26 o aproximadamente 26, 25 o aproximadamente 25, 24 o aproximadamente 24, 23 o aproximadamente 23, 22 o aproximadamente 22, 21 o aproximadamente 21, 20 o aproximadamente 20, 19 o aproximadamente 19, 18 o aproximadamente 18, 17 o aproximadamente 17, 16 o aproximadamente 16, 15 o aproximadamente 15, 14 o aproximadamente 14, 13 o aproximadamente 13, 12 o aproximadamente 12, 11 o aproximadamente 11, 10 o aproximadamente 10, 9 o aproximadamente 9, 8 o aproximadamente 8, 7 o aproximadamente 7, 6 o aproximadamente 6, 5 o aproximadamente 5, 4 o aproximadamente 4, 3 o aproximadamente 3, 2 o aproximadamente 2, 1 o aproximadamente 1, o 0 o aproximadamente 0.

En otro ejemplo, el valor de turbidez de la composición líquida acuosa de dilución es menor de 200 o menor de aproximadamente 200, por ejemplo, 200, 175, 150, 100, 50, 25 o menor.

En otro ejemplo, es deseable que la composición líquida acuosa de dilución contenga un valor de turbidez que es comparable, por ejemplo, que sea aproximadamente igual, igual que o menor de o mayor del valor de turbidez de otro líquido, por ejemplo, una bebida que no contiene el concentrado líquido o una composición líquida acuosa de dilución preparada por los métodos proporcionados.

5

b. Estabilidad

Típicamente, las composiciones líquidas acuosas de dilución proporcionadas que contienen los concentrados son estables, por ejemplo, están libres de uno o más cambios durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, 1, 2, 3, 4 o más años.

10

En un ejemplo, las composiciones son estables porque están libres de oxidación u oxidación sustancial con el tiempo. En otro ejemplo, son estables porque permanecen transparentes con el tiempo. En otro ejemplo, las composiciones estables permanecen seguras y/o deseables para consumo humano con el tiempo. En un ejemplo, la estabilidad se refiere a la ausencia de precipitados que se forman en las composiciones durante el periodo de tiempo. En un ejemplo relacionado, las composiciones son estables porque no presentan "formación de anillo", formación de un anillo blanquecino u opaco alrededor del perímetro del recipiente que contiene el líquido, típicamente la superficie del líquido. La formación de anillo típicamente es indeseable, particularmente en el caso de un líquido para consumo humano, por ejemplo, una bebida.

15

20

En otro ejemplo, la composición es estable si no presenta ninguna separación de fases visible durante un periodo de tiempo, por ejemplo, después de 24 horas, después de una semana o después de un mes. En un ejemplo, las composiciones son estables si presentan una o más de estas características descritas, con el tiempo, cuando se mantienen a una temperatura particular. En un ejemplo, las composiciones permanecen estables a temperatura ambiente, por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C. En otro ejemplo, las composiciones permanecen estables entre 19 °C y 25 °C. En otro ejemplo, las composiciones permanecen estables a temperaturas refrigeradas, por ejemplo, 4 °C o aproximadamente 4 °C o a una temperatura congelada, por ejemplo, a -20 °C o aproximadamente -20 °C.

25

30

La estabilidad se refiere a una propiedad deseable de las composiciones proporcionadas, por ejemplo, la capacidad de las composiciones proporcionadas de permanecer libres de uno o más cambios durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, 1, 2, 3, 4 o más años. En un ejemplo, la composición es estable si se formula de manera que permanece libre de oxidación u oxidación sustancial con el tiempo. En otro ejemplo, las composiciones estables permanecen transparentes con el tiempo. En otro ejemplo, las composiciones estables permanecen seguras y/o deseables para consumo humano con el tiempo. En un ejemplo, estabilidad se refiere a la ausencia de precipitados que se forman en las composiciones durante el periodo de tiempo. En un ejemplo relacionado, estabilidad se refiere a la ausencia de "formación de anillo" durante el periodo de tiempo. En otro ejemplo, la composición es estable si no presenta ninguna separación de fases visibles durante el periodo de tiempo, por ejemplo, después de 24 horas, después de una semana o después de un mes. En un ejemplo, las composiciones son estables si presentan una o más de estas características descritas, con el tiempo, cuando se mantienen a una temperatura particular.

35

40

En un ejemplo, las composiciones son estables a temperatura ambiente, por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C. En otro ejemplo, las composiciones permanecen estables entre 19 °C y 25 °C. En otro ejemplo, las composiciones permanecen estables a temperaturas refrigeradas, por ejemplo, 4 °C o aproximadamente 4 °C o a una temperatura congelada, por ejemplo, a -20 °C o aproximadamente -20 °C.

45

c. Características deseables para consumo humano

En un ejemplo, la composición líquida de dilución es deseable para consumo humano, por ejemplo, para su uso en un alimento o bebida. Las diferentes propiedades de la composición líquida de dilución pueden contribuir a la deseabilidad como producto consumible. Por ejemplo, sabor, olor, transparencia, color, formación de cristales, precipitación y "formación de anillo", todas pueden estar relacionadas con la deseabilidad.

50

En un ejemplo, la composición líquida de dilución tiene un sabor y/u olor agradables, por ejemplo, debido a uno o más aromas añadidos al concentrado y/o al medio acuoso. En otro ejemplo, la composición líquida de dilución que contiene el concentrado está libre de un sabor u olor desagradables, por ejemplo, un sabor u olor a "pescado". En un ejemplo, el concentrado huele o sabe menos desagradable, por ejemplo a pescado, en comparación con otra composición líquida acuosa de dilución.

55

60

En otro ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución es deseable porque no tiene cristales o tiene menos cristales en comparación con otra composición líquida acuosa de dilución. En otro ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución es deseable porque no presenta formación de anillo.

d. Seguridad

65

Típicamente, las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados son seguras para consumo humano, por ejemplo, conteniendo solo ingredientes aprobados por la FDA para consumo humano, por ejemplo, ingredientes certificados por GRAS. En un ejemplo, uno o más de los ingredientes, por ejemplo, todos los ingredientes están certificados por Kosher. La seguridad de las composiciones se refiere también a la estabilidad con el tiempo. La ausencia de una oxidación mínima de las composiciones con el tiempo puede contribuir a la seguridad de las composiciones.

e. Biodisponibilidad oral

En un ejemplo, los compuestos no polares, por ejemplo, los ingredientes activos no polares, contenidos en las composiciones líquidas acuosas de dilución presentan una biodisponibilidad alta o relativamente alta, por ejemplo, una biodisponibilidad que es mayor que un líquido que contiene solo el ingrediente activo no polar (es decir, que no está formulado en el concentrado líquido). La biodisponibilidad se refiere a la capacidad del cuerpo de absorber el ingrediente activo no polar en un espacio particular, tejido célula y/o compartimento celular. Típicamente, los ingredientes activos no polares en líquidos que tienen pequeños tamaños de partículas se absorben mejor que aquellos con tamaños de partícula más grandes.

C. MÉTODOS PARA PREPARAR CONCENTRADOS DE NANOEMULSIÓN LÍQUIDA QUE CONTIENEN COMPUESTOS NO POLARES

Se describen también métodos para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión. El equipo general y las etapas de los métodos se detallan más adelante. En un ejemplo, los métodos generales para preparar los concentrados se realizan usando un proceso de fabricación a escala experimental que se usa para preparar lotes de un tamaño relativamente menor de los concentrados. En otro ejemplo, los métodos generales para preparar los concentrados se realizan usando procesos de fabricación con aumento de escala, que se usan para preparar lotes relativamente más grandes de los concentrados. El proceso a escala experimental puede ampliarse de escala a los procesos a gran escala. Cualquier concentrado preparado usando el método experimental puede prepararse usando el proceso a gran escala, aumentando la escala del método.

1. Equipo para preparar los concentrados

Diversos equipos, por ejemplo, recipientes para mezclar la fase oleosa, fase acuosa y emulsión, por ejemplo, tanques; balanzas; mezcladoras incluyendo mezcladoras convencionales y homogeneizadores; aparatos de calentamiento y enfriamiento, incluyendo tanques con camisa de agua, platos calientes, baños de agua y refrigeradores (enfriadores), incluyendo enfriadores de recirculación; aparatos de transferencia, por ejemplo, medios de transferencia por ejemplo, bombas, mangueras, accesorios sanitarios; válvulas de bola; purificadores por ejemplo, filtros, por ejemplo, filtros de carbono, equipo de intercambio de iones, equipo de ósmosis inversa, filtros en el punto final y filtros de producto final; medios de evaluación por ejemplo, medidores de pH y temperatura; y otro equipo, se usa en diversas etapas de los métodos proporcionados para preparar los concentrados. La elección del equipo depende de una pluralidad de factores, incluyendo el tamaño del lote y el proceso de fabricación.

2. Balanzas

Se usan típicamente una o más balanzas para medir los ingredientes antes de añadirlos al recipiente apropiado. Como alternativa, los ingredientes pueden pesarse en el recipiente, por ejemplo, en un tanque encima de una balanza.

Cualquiera de una pluralidad de balanzas muy conocidas disponibles en el mercado pueden usarse para pesar los ingredientes. La elección de la balanza o balanzas puede depender de un número de factores, incluyendo la masa del concentrado final que se prepara y el ingrediente que se pesa. En un ejemplo, se usan múltiples balanzas para pesar los diversos ingredientes del concentrado. En general, se usa una balanza o balanzas de capacidad relativamente mayor (peso) en la preparación de lotes más grandes de concentrado mientras que se usa una balanza o balanzas de una capacidad relativamente menor para preparar lotes más pequeños.

Son ejemplares de las balanzas usadas con los métodos proporcionados para pesar los ingredientes la Balanza Toledo (Modelo GD13x/USA), una Balanza Analítica Básica Sartorius (Modelo BA11 OS) que es una balanza analítica de serie básica con una capacidad de 110 g y una resolución de 0,1 mg; y una Balanza OHAUS (Modelo CS2000), que es una balanza digital portátil compacta que tiene una capacidad de 2000 g y una resolución de 1 g.

a. Purificadores, incluyendo filtros

Los purificadores, típicamente más de un purificador, por ejemplo, filtros se usan en los métodos proporcionados para retirar impurezas en los ingredientes antes de su adición al concentrado y/o desde el concentrado final y/o una fase intermedia del concentrado. Por ejemplo, cuando el disolvente polar es agua, el agua típicamente es agua purificada. En un ejemplo, uno o más purificadores, por ejemplo, filtros de carbono, purificadores de intercambio de iones, purificadores de ósmosis inversa y/o filtros de punto final se usan para filtrar el agua, por ejemplo, el agua de

la ciudad, antes de su adición a la fase acuosa, por ejemplo, para retirar impureza, por ejemplo, sedimentos del agua.

5 Son ejemplares de los purificadores que pueden usarse con los métodos proporcionados filtros, por ejemplo, filtros de 100 micrómetros y filtros de carbono, que son filtros que usan carbono activado para retirar impurezas por adsorción química. Los filtros de carbono típicamente se usan para purificación de agua y son particularmente eficaces para filtrar cloro, sedimentos, compuestos orgánicos volátiles y otras impurezas. Típicamente, las partículas retiradas por los filtros de carbono están entre aproximadamente 0,5 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros. Otros filtros son muy conocidos y pueden usarse con los métodos proporcionados.

10 También son ejemplares de los purificadores que pueden usarse en los métodos proporcionados los purificadores de ósmosis inversa, que usan presión mecánica para purificar líquidos, por ejemplo, agua. En un ejemplo, la presión fuerza el agua a través de una membrana semipermeable para retirar las impurezas.

15 También son ejemplares de los purificadores que pueden usarse en los métodos proporcionados los purificadores de intercambio de iones, por ejemplo, un purificador de intercambio de iones que usa un lecho de resina, por ejemplo, un lecho de resina de zeolita, para reemplazar las sales, por ejemplo, cationes, por ejemplo, magnesio y calcio, con otros cationes, por ejemplo, cationes de sodio y potasio. Tales purificadores pueden adquirirse, por ejemplo, en Aquapure Filters, Clarkston, MI.

20 En otro ejemplo, un filtro de producto final (por ejemplo, un filtro FSI de 100 micrómetros, Número de Producto BPEM 100-5GP). Este filtro se usa para filtrar cualquier impureza del producto final (por ejemplo, la composición de nanoemulsión líquida final). Se conocen otros filtros y pueden usarse con los métodos proporcionados.

25 **b. Recipientes para mezclar los ingredientes**

Uno o más, típicamente dos o más recipientes, por ejemplo, tanques, por ejemplo, tanques con camisa de agua; tarros; y/o vasos de precipitados, por ejemplo, vasos de precipitados de Pyrex[®], se usan en los métodos proporcionados para contener el ingrediente o ingredientes de los concentrados líquidos, por ejemplo, durante el mezclado y/o calentamiento o enfriamiento. Típicamente, se usan diferentes recipientes (un tanque de fase oleosa y un tanque de fase acuosa) para mezclar y calentar los ingredientes de la fase oleosa y la fase acuosa antes de combinar las dos fases para formar una emulsión. En otro ejemplo, un recipiente adicional, por ejemplo, un tanque de contención y/o envasado, se usa para contener y/o envasar la emulsión y/o para adición/mezcla de los ingredientes adicionales a la emulsión.

35 Un número de recipientes está disponible para mezclar los ingredientes. Típicamente, los recipientes se limpian, por ejemplo, se enjuagan, enjabonan y/o desinfectan de acuerdo con procedimientos conocidos, antes de su uso y entre usos.

40 En un ejemplo, típicamente usado con los procesos a escala experimental, el recipiente es un contenedor, por ejemplo, un contenedor de escala experimental, por ejemplo, matraces, vasos de precipitados, por ejemplo, vasos de precipitados de Pyrex[®], viales, contenedores de medida, frascos y/u otros contenedores de escala experimental.

45 En otro ejemplo, típicamente usado con el proceso de fabricación de mayor escala, los recipientes son tanques, por ejemplo, tanques de fase acuosa, tanques de fase oleosa y tanques de contención/envasado. Típicamente, los tanques están equipados con una o más mezcladoras, por ejemplo, una mezcladora y/u homogeneizador convencionales, que se usan para mezclar los ingredientes añadidos al tanque. En un ejemplo, el tanque está equipado adicionalmente con un dispositivo de calentamiento y/o enfriamiento. Por ejemplo, el tanque puede ser un tanque con camisa de agua. La temperatura del tanque con camisa de agua se controla a través de la camisa de agua por ejemplo, para calentar los contenidos, por ejemplo, mientras se mezclan.

50 Son ejemplares de los tanques que pueden usarse con los métodos los tanques con camisa de agua, por ejemplo, el tanque con camisa de agua Overly de 550 galones (1.892 litros) (Modelo 10576501G), que puede tener una capacidad de 550 galones (1.892 litros) y típicamente se usa como un tanque de fase acuosa, el tanque de 450 galones (1.703,43 litros) de Schweitzers (Modelo N° 5214-C), que tiene una capacidad de 450 galones (1.703,43 litros) y típicamente se usa como un tanque de fase oleosa y el tanque de camisa de agua de 190 galones (719,23 litros) Royal (Modelo 9977-5), que tiene una capacidad de 190 galones (719,23 litros) y que puede usarse como un tanque de fase acuosa u oleosa cuando se mezclan pequeños volúmenes. Otros tanques son muy conocidos y pueden usarse con los métodos proporcionados para mezclar los concentrados, por ejemplo, las fases de los concentrados.

60

c. Mezcladoras

65 Se usan mezcladoras en los métodos para combinar, mezclar y/o emulsionar los concentrados líquidos y/o diversos ingredientes y/o fases de los concentrados líquidos. En un ejemplo, las mezcladoras se usan para mantener los ingredientes y/o la mezcla en circulación para mantener la temperatura, viscosidad y/u otros parámetros de la

mezcla. Son ejemplares de las mezcladoras que pueden usarse en los métodos proporcionados mezcladoras convencionales, por ejemplo, mezcladoras convencionales que pueden usarse, por ejemplo, para mezclar los ingredientes en las fases acuosa y/u oleosa, para mantener una mezcla homogénea mientras se calienta. Son ejemplares de las mezclas convencionales la mezcladora LIGHTNIN® (LIGHTNIN®, Rochester, NY), por ejemplo, los
 5 Números de Modelo XJC117 y ND-2. En un ejemplo, las mezcladoras LIGHTNIN® son mezcladoras de alto flujo que funcionan con engranajes, de montaje fijo, para su uso con tanques cerrados. Otro ejemplo de la mezcladora convencional es una mezcladora comercializada por IKA®, por ejemplo, mezcladoras IKA® de cabezal superior, por ejemplo, los modelos N° RW-14 Basic y RE-165, que son agitadores de laboratorio y que pueden usarse para
 10 mezclar ingredientes, por ejemplo, para generar las fases oleosa y acuosa. En un ejemplo, la mezcladora o mezcladoras están fijadas a los recipientes, por ejemplo, los tanques, por ejemplo, montadas o afianzadas sobre los tanques, por ejemplo, en la parte superior de los tanques. En otro ejemplo, las mezcladoras están situadas en los recipientes para su mezcla.

Son ejemplares también de las mezcladoras usadas con los métodos los homogeneizadores (denominados también
 15 cizallas), que se usan típicamente para formar la emulsión emulsionando las fases oleosa y acuosa después de que se combinen. Los homogeneizadores típicamente proporcionan una dispersión de la cizalla de sólidos y la emulsión de líquidos inmiscibles a altas velocidades de cizalla. Son ejemplares de los homogeneizadores que pueden usarse en los métodos proporcionados homogeneizadores de alta cizalla, por ejemplo, homogeneizadores inversos comercializados por Arde Barinco, Inc., Norwood, NJ, por ejemplo, el Modelo CJ-50, que es una mezcladora de 3600
 20 rpm que tiene un diámetro de rotor de 6 pulgadas (15,24 cm), una velocidad punta de 5575 pies/minuto (1.699,26 m/min) y una profundidad de emersión de 33 pulgadas (83,82 cm) y seis aberturas separadas en la parte inferior y superior, que concentran el líquido en seis cámaras, reduciendo el volumen superficial y creando un efecto de cizalla, y el Modelo CJ-4E, que es una mezcladora de 10.000 rpm con un motor refrigerado por ventilador, optimizado a tamaños de lote de 1 a 5 galones (de 3,79 a 18,93 litros) que tienen un diámetro de rotor de 1,875
 25 pulgadas (4,76 cm), una velocidad punta de 4920 rpm y una profundidad de inmersión de 16 pulgadas (40,64 cm). Otros homogeneizadores, por ejemplo, otros homogeneizadores reversibles comercializados por Arde Barinco Inc., pueden usarse con los métodos.

En un ejemplo, el homogeneizador está fijado a la parte superior del recipiente, por ejemplo, el tanque, por ejemplo,
 30 mediante mordazas o mediante bloqueos de canal y un elevador eléctrico. En otro ejemplo, el homogeneizador está situado en el recipiente. Los homogeneizadores reversibles Arde Barinco contienen impulsores de flujo axial, que crean dos acciones de mezcla distintas, dependiendo de la dirección. El flujo descendente "de vórtice" empuja los sólidos desde la parte superior a la inferior de la mezcla, mientras que el flujo ascendente "de paraguas" controla la mezcla a las mayores velocidades de cizalla y recirculación sin salpicar o incorporación de aire. Los
 35 homogeneizadores reversibles típicamente están equipados con una placa deflectora ajustable, que puede ajustarse para controlar el tipo de mezcla, por ejemplo, en diferentes momentos durante la emulsión.

Un número de mezcladoras adicionales son muy conocidas y pueden usarse con los métodos. Son ejemplares de
 40 las mezcladoras que pueden usarse con los métodos cizallas, mezcladoras en línea/mezcla. Mezcladoras Forberg de cinta, arado y paleta, Transportadoras, Volcadoras & Compactadoras de Bolsas, Mezcladoras con forma V, Mezcladoras de paleta, Mezcladoras de doble cono, Mezcladoras continuas, Mezcladoras de flujo rápido, Mezcladoras discontinuas, Mezcladoras de doble cinta, Mezcladoras de cintas y paletas con chuchillas, Mezcladoras de arado / Mezcladoras de turbulencia, Mezcladoras de tipo Forberg fluidizantes, Mezcladoras de aire, Mezcladoras activas, Mezcladoras pasivas, Mezcladoras con entrada superior, Mezcladoras con entrada lateral, Mezcladoras
 45 estáticas, Mezcladoras de entrada fija, Mezcladoras Portátiles - de transmisión directa y por engranajes, Mezcladoras higiénicas, Mezcladoras de tambor, Mezcladoras IBC de recipientes a granel, Agitadores de laboratorio, Mezcladoras de velocidad variable, amasadora, mezcladora vertical, mezcladora en espiral, mezcladora de doble brazo, mezcladora de horquilla, mezcladora de doble espiral, todos los agitadores, mezcladora-agitadora, Mezcladoras Banbury, Mezcladoras Rubber, Mezcladoras Blondheim, Mezcladoras de mantequilla, Mezcladoras cónicas, Mezcladoras continuas, Mezcladoras dispersoras, Hormigonera mezcladora, Mezcladoras emulsionadoras, Mezcladoras Hobart, Mezcladora licuadora, Mezcladoras Littleford, Picadora de carne, Mezcladoras de arado, Mezcladoras de Mixmuller, mezcladoras Nauta, Mezcladoras de Oakes, Mezcladoras Planetarias, Mezcladoras de Pony, Mezcladoras PUG, Mezcladoras de cinta, Mezcladora Ross, Mezcladoras giratorias, Mezcladoras Sigma,
 50 Mezcladoras de un solo brazo, Mezcladoras Tote Bin, Mezcladora de volteo, Mezcladoras de aspiración, Mezcladora de turbina, Mezcladoras de doble capa, Tipos de mezcladora con forma de V, Mezcladoras en zig-zag, mezcladoras con brazos laterales, mezcladoras portátiles, barras de agitación, barras agitadoras, mezcladoras magnéticas y mezcladoras superiores, por ejemplo, mezcladoras superiores mecánicas y/o eléctricas. .

d. Aparatos de calentamiento

60 Se usa uno o más, típicamente más de un aparato de calentamiento en los métodos para controlar la temperatura de los ingredientes, fases y/o concentrado típicamente mientras se mezcla.

En un ejemplo, los aparatos de calentamiento son camisas de agua. En este ejemplo, los recipientes usados para
 65 mezclar los ingredientes y/o emulsionar las fases son tanques con camisa de agua. La camisa de agua puede controlarse, por ejemplo, usando un panel de control, para ajustar la temperatura de los contenidos del recipiente.

Como alternativa, pueden usarse otros aparatos de calentamiento para calentar los ingredientes, fases y/o concentrados. Los aparatos de calentamiento ejemplares que pueden usarse con los métodos son calentadores de inmersión y/o sumergibles, por ejemplo, calentadores sanitarios de 12 KW o 13 KW, que son calentadores de calidad alimentaria que se sumergen en los tanques mientras se mezcla, típicamente para aplicaciones que requieren un alto calor, por ejemplo, temperaturas mayores de aproximadamente 60 °C o 60 °C o mayores de 80 °C o aproximadamente 80 °C. También son ejemplares de los aparatos de calentamiento estufas, por ejemplo, estufas de propano. También son ejemplares de los aparatos de calentamiento platos calientes, por ejemplo, el plato caliente Thermolyne, número de modelo 846925 y el número de modelo SP46615. Típicamente, el calentador es capaz de calentar la mezcla entre 45 °C o aproximadamente 45 °C y 85 °C o aproximadamente 85 °C, por ejemplo, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 o 85 °C. Típicamente, el calentador es capaz de calentar la mezcla a 60 °C o 60 °C, por ejemplo, proporcionando un calor bajo.

e. Aparatos de enfriamiento

Puede usarse uno o más aparatos de enfriamiento con los métodos, por ejemplo, para enfriar los ingredientes durante el mezclado, por ejemplo, para refrigerar la mezcla mientras se emulsionan las fases oleosa y acuosa. Son ejemplares de los aparatos de enfriamiento enfriadores, por ejemplo, enfriadores de recirculación, que pueden fijarse al recipiente, por ejemplo, remotamente o mediante un tanque montado en el enfriador, para recircular fluido del tanque, a través del enfriador y de vuelta al tanque para enfriar rápidamente y mantener la temperatura de la mezcla durante el mezclado. Son ejemplares de un enfriador de bucle abierto que pueden fijarse al tanque y usarse con los métodos proporcionados enfriadores comercializados por Turmoil, West Swanzey, NH, por ejemplo, enfriadores de bucle abierto o cerrado, por ejemplo, el modelo N° OC-1000 RO. Otros aparatos de enfriamiento son muy conocidos y pueden usarse con los métodos proporcionados.

Son ejemplares también de los aparatos de enfriamiento baños de agua y baños de hielo, por ejemplo, baños de agua y/o baños de hielo en los que el recipiente o recipientes están situados, por ejemplo, durante la homogeneización.

Típicamente, los aparatos de enfriamiento que pueden usarse para enfriar el líquido a entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 45 °C o aproximadamente 45 °C, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 °C, típicamente entre 25 °C y 43 °C; típicamente entre 35 °C y 43 °C, por ejemplo, 26,5 °C. Típicamente, el enfriamiento es un enfriamiento rápido, por ejemplo, el enfriamiento entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 45 °C o aproximadamente 45 °C, por ejemplo, entre 35 °C y 43 °C, por ejemplo, 26,5 °C, entre 15 minutos o aproximadamente 15 minutos y 2 horas o aproximadamente 2 horas, típicamente entre 30 minutos o aproximadamente 30 minutos y 60 minutos o aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 minutos.

f. Medios de transferencia

Los medios de transferencia se usan con los métodos para transferir un líquido de un recipiente a otro recipiente, por ejemplo, para transferir los contenidos de uno o más recipientes a uno o más recipientes distintos, por ejemplo, para transferir la fase acuosa al recipiente de la fase oleosa (por ejemplo, el tanque de fase oleosa) o para transferir la fase oleosa al recipiente de la fase acuosa (por ejemplo, el tanque de la fase acuosa) para formar la emulsión. Son ejemplares del equipo usado para los medios de transferencia bombas de transferencia y accesorios asociados, por ejemplo, válvulas de bola, accesorios sanitarios (por ejemplo, accesorios sanitarios comercializados por Granger, Inc., Lake Forrest II) y tubos de transferencia (por ejemplo, tubos comercializados por Sani-Tech West, Oxnard, CA), por ejemplo, mangueras de calidad alimentaria fijadas a las bombas de transferencia. Son ejemplares de las bombas de transferencia que pueden usarse con los métodos proporcionados la Bomba Teel (Modelo 2P377B), Granger, Inc. Lake Forrest I1, una bomba de autocebado que tiene una tasa de potencia de 2 HP, una tensión de 60 Hz, 208-230/460 CA, una velocidad de 3450 rpm. Otras bombas, por ejemplo, otras bombas de autocebado de Grainger, Inc., pueden usarse como parte de los medios de transferencia en los métodos. Como alternativa, los medios de transferencia pueden incluir medios para transferir manualmente el líquido a otro recipiente, por ejemplo, por vertido, pipeteado y/u otros métodos muy conocidos de transferencia manual de líquidos.

g. Equipo de evaluación

El equipo de evaluación se usa para evaluar una o más propiedades de las composiciones, por ejemplo, las fases de las composiciones y/o los concentrados finales. Por ejemplo, el equipo de evaluación puede usarse para medir uno o más parámetros de los concentrados y/o las fases, por ejemplo, la temperatura y el pH de los líquidos. Son ejemplares del equipo de evaluación los medidores de pH y los medidores de temperatura. Son ejemplares de los medidores de pH/temperatura el medidor de pH y temperatura comercializado por Hanna Instruments, (número de modelo HI 8314), que puede usarse para medir la temperatura y el pH de la mezcla o mezclas. Son ejemplares también de medidores de temperatura sondas de temperatura, por ejemplo, sondas de temperatura digitales y/o impermeables al agua, por ejemplo, sondas de temperatura comercializadas por Cooper-Atkins, Middlefield, CT, por ejemplo, la sonda de temperatura impermeable (Modelo N° DPP400W) de Cooper-Atkins. Otro equipo de evaluación

para evaluar líquidos y/o emulsiones es muy conocido y puede usarse con los métodos proporcionados.

3. Métodos generales para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión

5 En general, los métodos para preparar los concentrados incluyen las etapas para generar fases (por ejemplo, la fase o fases oleosas y la fase o fases acuosas) y las etapas para combinar y emulsionar las fases, para formar los concentrados líquidos de nanoemulsión. En algunos ejemplos, los métodos incluyen etapas adicionales, tales como evaluación, adición de ingredientes adicionales, envasado y filtración. Los métodos proporcionados pueden realizarse usando un proceso de fabricación a escala experimental (típicamente para tamaños de lote pequeños).
10 Como alternativa, los métodos pueden realizarse usando un proceso de fabricación de mayor escala (típicamente para tamaños de lote mayores). Cada uno de los concentrados proporcionados puede prepararse usando un proceso a gran escala o un proceso a escala experimental. En un ejemplo, después de que el concentrado se prepara en primer lugar usando proceso a escala experimental, el método aumenta de escala para preparar cantidades mayores del concentrado usando los procesos a gran escala. Cuando se formulan los concentrados de acuerdo con los métodos proporcionados, el concentrado inicial típicamente se prepara mediante un procedimiento a escala experimental. En un ejemplo de los métodos de formulación, una formulación seleccionada se prepara entonces usando un procedimiento a gran escala. Cualquiera de los concentrados proporcionados en este documento puede prepararse con los métodos proporcionados usando cualquiera de los procesos de fabricación. Cualquier método descrito en este documento, cuando se usa un método a escala experimental, puede aumentarse de escala para la producción de los concentrados usando los procesos a gran escala.

En general, los métodos para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión incluyen primeras etapas de generación, con lo que se producen una o más fases oleosas y una o más fases acuosas. La generación de la fase acuosa y la generación de la fase oleosa típicamente se realizan en al menos dos recipientes diferentes, por ejemplo, un recipiente de fase oleosa y un recipiente de fase acuosa. Cada una de las etapas de generación típicamente incluye una etapa de mezcla y una etapa de calentamiento, que pueden realizarse simultáneamente, secuencialmente en cualquier orden o parcialmente simultáneamente.

Para generar la fase acuosa, el ingrediente o ingredientes de la fase acuosa (por ejemplo, el disolvente polar (por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerina u otro disolvente polar) y, en algunos ejemplos, ingredientes de fase acuosa adicionales) se añaden a un recipiente de fase acuosa. El ingrediente o ingredientes se mezclan, típicamente usando una mezcladora convencional, y se calientan, por ejemplo, usando un aparato de calentamiento. Típicamente, los ingredientes de la fase acuosa se calientan a una temperatura de calor bajo, por ejemplo, a 60 °C o aproximadamente 60 °C. Para preparar la fase oleosa, los ingredientes de la fase oleosa (por ejemplo, un compuesto o compuestos no polares, tensioactivo o tensioactivos y, en algunos ejemplos, otro ingrediente o ingredientes de fase oleosa) se añaden a un recipiente de fase oleosa. El ingrediente o ingredientes de la fase oleosa se mezclan, típicamente usando una mezcladora convencional y se calientan, por ejemplo, usando un aparato de calentamiento. Típicamente, los ingredientes se calientan a una temperatura de calor bajo, por ejemplo, a 60 °C o aproximadamente 60 °C. La mezcla/calentamiento de la fase acuosa y oleosa puede realizarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. En un ejemplo, la generación de la fase oleosa se realiza posteriormente a la generación de la fase acuosa, por ejemplo, para conservar el ingrediente activo no polar, por ejemplo, para evitar su oxidación. Típicamente ambas fases se calientan a la temperatura deseada, por ejemplo, una temperatura de calor baja, y/o hasta que los ingredientes se disuelven, antes de combinar las fases oleosa y acuosa en una etapa de emulsión posterior.

En general, los métodos incluyen adicionalmente una etapa de emulsión. Para la etapa de emulsión, se combinan las fases oleosa y acuosa, por ejemplo, usando uno o más medios de transferencia. Las fases oleosa y acuosa se emulsionan, típicamente con mezcla, típicamente homogeneizando, por ejemplo, usando una alta cizalla para generar una emulsión (por ejemplo, el concentrado líquido de nanoemulsión). La etapa de emulsión puede realizarse en el recipiente de fase acuosa, recipiente de fase oleosa o un recipiente diferente.

Típicamente, durante la etapa de emulsión, se enfría la emulsión en formación, por ejemplo, se enfría rápidamente, por ejemplo, usando uno o más aparatos de enfriamiento. Típicamente, la etapa de refrigeración se realiza simultáneamente con la etapa de emulsión. En un ejemplo, el enfriamiento se realiza hasta que la emulsión alcanza una temperatura de entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 43 °C o aproximadamente 43 °C.

Los métodos pueden incluir etapas adicionales, por ejemplo, etapas de evaluación, etapas para añadir ingredientes adicionales, etapas de purificación (por ejemplo, de filtración), y/o etapas de envasado/contención, como se detalla más adelante.

a. Generación de la fase acuosa

Típicamente, los ingredientes de la fase acuosa se pesan y/o miden, por ejemplo, usando una o más balanzas (por ejemplo, una o más de las balanzas descritas en este documento), antes de la adición al recipiente de fase acuosa (por ejemplo, cualquier recipiente descrito en este documento). En un ejemplo, la cantidad de cada ingrediente a añadir al recipiente de fase acuosa se determinará de acuerdo con los métodos proporcionados para formular los

concentrados. Típicamente, la concentración deseada en peso (p/p) del concentrado de nanoemulsión final se usa para calcular la cantidad de cada ingrediente de fase acuosa que se añade al recipiente de fase acuosa. Como alternativa, puede usarse volumen por peso deseado, volumen por volumen o peso por volumen para calcular la cantidad correcta de un ingrediente a medir y añadir al recipiente.

5 En un ejemplo, cuando el agua es el disolvente polar, las impurezas en el agua, por ejemplo, agua urbana se retiran usando uno o más purificadores (por ejemplo, uno o más purificadores como se ha descrito en este documento) anteriormente, antes de añadir el agua al tanque de fase acuosa. En un ejemplo, el agua se purifica mediante el
10 paso a través y el uso de los siguientes purificadores secuencialmente: un filtro de carbono, un filtro de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo, un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al recipiente de fase acuosa.

Típicamente, el ingrediente o ingredientes de la fase acuosa se mezclan en el recipiente de fase acuosa usando una
15 mezcladora convencional (por ejemplo, cualquiera de las mezcladoras convencionales descritas en este documento), y se calienta, típicamente simultáneamente o, en parte, simultáneamente, usando un aparato de calentamiento (por ejemplo, cualquiera de los aparatos de calentamiento descritos en este documento). Típicamente, la fase acuosa se calienta de manera que los ingredientes de la fase acuosa alcanzan una temperatura de calor bajo, por ejemplo, entre aproximadamente 45 °C o aproximadamente 45 °C y 85 °C o aproximadamente 85
20 °C, por ejemplo, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 o 85 °C, típicamente 60°C o 60°C, por ejemplo, para evitar la oxidación de los ingredientes no polares y/o mantener la estabilidad de los ingredientes. Típicamente, mezclar y/o calentar los ingredientes de la fase acuosa se continúa en el recipiente de fase acuosa, por ejemplo, antes de combinar la fase acuosa y la fase oleosa. En un ejemplo, la fase acuosa se mezcla y/o calienta hasta que se disuelven los ingredientes en la fase acuosa. Típicamente, la temperatura de la fase acuosa se mantiene mediante
25 mezcla antes de combinar las fases oleosa y acuosa.

i. Ingredientes de la fase acuosa

30 La fase acuosa incluye uno o más disolventes polares tales como agua, dioles, tales como propilenglicol y alcoholes de azúcar tales como glicerina y, en algunos ejemplos se incluyen otros ingredientes de fase acuosa. Típicamente, los ingredientes de la fase acuosa son ingredientes hidrófilos y/o anfipáticos del concentrado líquido de nanoemulsión. Por ejemplo, los aceites y otros ingredientes lipófilos típicamente no se añaden a la fase acuosa. Ciertos ingredientes, por ejemplo, ingredientes que tienen restos hidrófobos e hidrófilos, por ejemplo, tensioactivos y
35 co-tensioactivos, pueden añadirse a cualquiera de la fase oleosa o la fase acuosa, o a la fase oleosa y la fase acuosa. Son ejemplares de ingredientes de la fase acuosa que incluyen, aunque sin limitación, disolventes polares, por ejemplo, agua, típicamente agua filtrada, propilenglicol, glicerina y otros dioles; estabilizadores de emulsión; ajustadores del pH, por ejemplo, ácido fosfórico y/o ácido cítrico; aromas; tensioactivos, co-tensioactivos, por ejemplo, fosfatidilcolina y/o quillaja saponaria; y conservantes.

40 Los ingredientes de la fase acuosa pueden añadirse a la fase acuosa simultáneamente y/o secuencialmente, en un orden específico. En un ejemplo, uno o más ingredientes de fase acuosa se añaden en primer lugar y se calientan, antes de la adición del ingrediente o ingredientes adicionales. En un ejemplo, cuando los ingredientes de la fase acuosa incluyen un disolvente polar y un estabilizador de emulsión, estos ingredientes se añaden secuencialmente, en el siguiente orden: 1) disolvente polar; 2) estabilizador de emulsión. En un ejemplo, cuando los ingredientes de la
45 fase acuosa incluyen agua y un estabilizador de emulsión, estos ingredientes se añaden secuencialmente, en el siguiente orden: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, cuando los ingredientes de la fase acuosa incluyen un tensioactivo, un disolvente polar (por ejemplo, agua) y un estabilizador de emulsión, estos ingredientes se añaden al recipiente de fase acuosa secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo; 2) disolvente polar (por ejemplo, agua); 3) estabilizador de emulsión. Como alternativa, los ingredientes de la fase acuosa pueden
50 añadirse en cualquier orden. Típicamente, cuando la fase acuosa incluye un tensioactivo, particularmente cuando el tensioactivo es un tensioactivo que es sólido a temperatura ambiente, por ejemplo, el tensioactivo succinato de polietilenglicol de tocoferol, el tensioactivo es el primer ingrediente de la fase acuosa añadido al recipiente de fase acuosa. Típicamente, cuando los ingredientes de la fase acuosa incluyen un estabilizador de emulsión, el estabilizador de emulsión es el último ingrediente añadido al recipiente de fase acuosa.

b. Generación de la fase oleosa

Típicamente el ingrediente o ingredientes de la fase oleosa se pesan y/o miden, por ejemplo, usando una o más
60 balanzas (por ejemplo, una o más de las balanzas descritas en este documento), antes de la adición al recipiente de fase oleosa (por ejemplo, cualquiera de los recipientes descritos en este documento). En un ejemplo, la cantidad de cada ingrediente de fase oleosa a añadir se determina de acuerdo con los métodos proporcionados para formular los concentrados. Típicamente, la concentración deseada en peso (p/p) del concentrado de nanoemulsión final se usa para calcular la cantidad de cada ingrediente de la fase oleosa que debería añadirse al recipiente de la fase oleosa. Como alternativa, el volumen en peso, volumen por volumen o peso por volumen puede usarse para calcular la
65 cantidad correcta de un ingrediente a medir y añadir al recipiente.

Típicamente, los ingredientes de la fase oleosa se mezclan en el recipiente de fase oleosa usando una mezcladora convencional (por ejemplo, cualquiera de las mezcladoras convencionales descritas en este documento) y se calienta, típicamente simultáneamente, usando un aparato de calentamiento (por ejemplo, cualquiera de los aparatos de calentamiento descritos en este documento). Típicamente, la fase oleosa se calienta de manera que alcanza una temperatura de calor bajo por ejemplo, entre 45 °C o aproximadamente 45 °C y 85 °C o aproximadamente 85 °C, por ejemplo, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 o 85 °C, típicamente 60 °C o 60 °C, por ejemplo, para evitar la oxidación de los ingredientes no polares y/o mantener la estabilidad de los ingredientes. En un ejemplo, uno o más de los ingredientes de la fase oleosa se mezclan y calientan de acuerdo con los métodos proporcionados antes de la adición del resto de los ingredientes de la fase oleosa. Por ejemplo, el compuesto no polar puede mezclarse y calentarse con uno o más disolventes, por ejemplo, un aceite, por ejemplo, aceite de linaza y/o aceite de Vitamina E, hasta que el compuesto no polar se disuelve en el aceite, antes de la adición de los otros ingredientes oleosos. Típicamente, los ingredientes de la fase oleosa se mezclan en el recipiente de fase oleosa hasta que se disuelven. Típicamente, la temperatura de la fase oleosa se mantiene con la mezcla antes de combinar las fases oleosa y acuosa.

En algunos ejemplos la fase oleosa y/o acuosa puede prepararse en más de un recipiente, por ejemplo, mezclando uno o más de los ingredientes de fase acuosa en un recipiente y mezclando uno o más ingredientes oleosos distintos en otro recipiente. En este ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa mixta en los recipientes separados pueden mezclarse juntos antes de emulsionarlos con la fase acuosa o, como alternativa, pueden añadirse por separado durante la emulsión a la fase acuosa.

i. Ingredientes de la fase oleosa

La fase oleosa incluye el compuesto no polar, por ejemplo, el ingrediente activo no polar y, en algunos ejemplos, otros ingredientes de la fase oleosa. Típicamente, los ingredientes de la fase oleosa incluyen uno o más ingredientes lipófilos y/o anfipáticos del concentrado líquido de nanoemulsión. Los ingredientes de la fase oleosa típicamente no incluyen ingredientes acuosos o ingredientes hidrófilos. Ciertos ingredientes, por ejemplo, ingredientes que tienen restos hidrófobos e hidrófilos, por ejemplo, tensioactivos y co-tensioactivos, pueden añadirse a cualquiera de la fase oleosa o acuosa, o la fase oleosa y acuosa. Son ejemplares de los ingredientes usados en la fase oleosa de los concentrados proporcionados los compuestos no polares, por ejemplo, ingredientes activos no polares, incluyendo cualquiera de los ingredientes activos no polares proporcionados en este documento, estabilizadores de emulsión, ajustadores del pH, por ejemplo, ácido fosfórico y/o ácido cítrico; tensioactivos; co-tensioactivos, por ejemplo, fosfatidilcolina y/o quillaja saponaria; conservantes y aceites, por ejemplo, disolventes y otros ingredientes de la fase oleosa.

Los ingredientes de la fase oleosa pueden añadirse a la fase oleosa simultánea y/o secuencialmente, por ejemplo, en cualquier orden o en un orden específico. En un ejemplo, uno o más ingredientes de la fase oleosa se añaden en primer lugar y se calientan, antes de la adición de un ingrediente o ingredientes adicionales. En un ejemplo, cuando los ingredientes de la fase oleosa incluyen un tensioactivo, un conservante, un disolvente, un co-tensioactivo y un compuesto no polar, estos ingredientes se añaden secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) disolvente; 4) co-tensioactivo; 5) compuesto no polar; y 6) estabilizador de emulsión. En otro ejemplo, cuando los ingredientes de la fase oleosa incluyen un tensioactivo, un conservante y un compuesto no polar, los ingredientes se añaden secuencialmente en el siguiente orden: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) compuesto no polar. En otro ejemplo, cuando los ingredientes de la fase oleosa incluyen un tensioactivo, un conservante, un compuesto no polar y un estabilizador de emulsión, los ingredientes se añaden secuencialmente en el siguiente orden: 1) tensioactivo, 2) conservante, 3) compuesto no polar y 4) estabilizador de emulsión. Como alternativa, los ingredientes de la fase oleosa pueden añadirse en un orden diferente, por ejemplo, cualquier orden. Dos o más ingredientes de la fase oleosa pueden añadirse simultáneamente.

Típicamente, cuando la fase oleosa incluye un tensioactivo, particularmente cuando el tensioactivo es un tensioactivo que es sólido a temperatura ambiente, por ejemplo, el tensioactivo succinato de polietilenglicol de tocoferol, el tensioactivo es el primer ingrediente de la fase oleosa añadido al recipiente de fase oleosa. Típicamente, cuando los ingredientes de la fase oleosa incluyen un estabilizador de emulsión, el estabilizador de emulsión es el último ingrediente añadido al recipiente de la fase oleosa. Típicamente, el compuesto no polar es cualquiera del último ingrediente añadido a la fase oleosa, o se añade inmediatamente antes de la adición del estabilizador de emulsión, que es el último ingrediente añadido al recipiente de fase oleosa.

c. Combinación y emulsión de la fase oleosa y la fase acuosa

En general, en los métodos, después de la generación de la fase oleosa y la fase acuosa, las fases oleosa y acuosa se combinan, por ejemplo, usando uno o más medios de transferencia (por ejemplo, cualquiera de los medios de transferencia descritos en este documento). Las fases combinadas se emulsionan, por ejemplo, por mezcla, por ejemplo, homogeneización, para formar una emulsión (por ejemplo, un concentrado líquido de nanoemulsión). Típicamente, las fases se mezclan durante las etapas de combinación y emulsión, por ejemplo, usando un homogeneizador (por ejemplo, cualquiera de los homogeneizadores descritos en este documento). En un ejemplo,

las fases oleosa y acuosa (por ejemplo, la emulsión en formación) adicionalmente se enfrían, por ejemplo, se enfrían rápidamente durante las etapas de emulsión y/o combinación.

i. Combinación de las fases oleosa y acuosa

5 Para emulsionarlas, las fases oleosa y acuosa en primer lugar se combinan, típicamente por transferencia, usando uno o más medios de transferencia (por ejemplo, cualquiera de los medios de transferencia descritos en este documento). En un ejemplo, la fase oleosa se transfiere al recipiente de fase acuosa. En otro ejemplo, la fase acuosa se transfiere al recipiente de la fase oleosa. En otro ejemplo, una pluralidad de las fases oleosas o fases
10 acuosas se transfieren a un recipiente de fase acuosa o de fase oleosa. En otro ejemplo, la fase o fases acuosas y la fase o fases oleosas se transfieren a otro recipiente, por ejemplo, un recipiente de emulsión.

Puede usarse cualquier medio de transferencia para combinar las fases. Por ejemplo, cualquier medio para transferir los contenidos de un recipiente a otro recipiente como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, bombas de
15 transferencia y el equipo asociado, por ejemplo, accesorios sanitarios, mangueras y/o válvulas de bola; y medios de transferencia manuales, por ejemplo, medios de vertido y/o pipeteado u otros medios de transferencia conocidos. En algunos ejemplos, las fases se mantienen limpias, por ejemplo, estériles durante la transferencia, por ejemplo, usando medios de transferencia con accesorios sanitarios y/o combinando las fases en un entorno estéril.

ii. Emulsión de las fases oleosa y acuosa

Simultáneamente a y/o posteriormente a la combinación de las fases, las fases se mezclan (por ejemplo, se
25 homogeneizan), por ejemplo, usando un homogeneizador (por ejemplo, cualquiera de los homogeneizadores descritos) para formar una emulsión. Típicamente, la emulsión se realiza en el recipiente que contiene los líquidos combinados, por ejemplo, la fase oleosa o el recipiente de fase acuosa. Para esta etapa de emulsión, las fases oleosa y acuosa se mezclan, por ejemplo, después de la etapa de combinación, típicamente durante y después de la etapa de combinación, usando una mezcladora que es capaz de emulsionar líquidos, por ejemplo, un homogeneizador, por ejemplo, un homogeneizador reversible. Típicamente, los líquidos se homogeneizan usando la
30 mezcladora (por ejemplo, el homogeneizador) a una baja velocidad, por ejemplo, bajas rpm, por ejemplo, entre 850 rpm o aproximadamente 850 rpm y 1200 rpm o aproximadamente 1200 rpm, por ejemplo, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 o 1200 rpm.

Los líquidos típicamente se mezclan, de forma continua o intermitente, hasta que los líquidos se emulsionan, por
35 ejemplo, en una nanoemulsión. En un ejemplo, la velocidad de mezcla se mantiene para emulsionar las fases oleosa y acuosa. En un ejemplo, se ajusta la placa deflectora de la mezcladora, por ejemplo, moviendo la placa deflectora adicionalmente hacia abajo dentro de la mezcla o adicionalmente hacia arriba fuera de la mezcla, para controlar el tipo de mezcla, por ejemplo, para cambiar de flujo descendente a flujo ascendente y viceversa, durante el mezclado de la emulsión. En otro ejemplo, el homogeneizador puede ajustarse para aumentar o disminuir la cizalla o para mantener la cizalla a una velocidad particular. Los métodos para homogeneizar las fases oleosa y acuosa son muy
40 conocidos y pueden usarse otros métodos para homogeneizar las fases oleosa y acuosa en los métodos.

iii. Enfriamiento

Típicamente, la emulsión se enfría durante el mezclado, por ejemplo, por enfriamiento rápido. En un ejemplo, la
45 emulsión se enfría para promover la estabilidad de la emulsión y el emulsionado de las fases, por ejemplo, evitando o minimizando la oxidación por ejemplo, la oxidación del compuesto no polar. El enfriamiento, por ejemplo, enfriamiento rápido, típicamente se realiza usando uno o más aparatos de enfriamiento, por ejemplo, cualquiera de los aparatos de enfriamiento descritos en este documento o cualquiera aparato de enfriamiento conocido. En un ejemplo, el aparato de enfriamiento es un enfriador de recirculación. En otro ejemplo, el aparato de enfriamiento es un baño de agua o un baño de hielo. En un ejemplo, cuando el aparato es un enfriador de recirculación, el fluido del
50 recipiente que se usa para la etapa de emulsión se recircula a través del enfriador, después vuelve al recipiente, para enfriar rápidamente y mantener la temperatura de la mezcla durante el mezclado. Típicamente, la emulsión en formación se mezcla y enfría hasta que las fases se emulsionan y la temperatura alcanza entre 25 °C o aproximadamente 25 °C y 43 °C o aproximadamente 43 °C, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39; 40, 41, 42 o 43 °C. Típicamente, cuando el enfriamiento es enfriamiento rápido, la temperatura se alcanza en menos de 2 horas o aproximadamente 2 horas, típicamente menor de 1 hora o aproximadamente 1 hora,
55 por ejemplo, en al menos entre 30 minutos o aproximadamente 30 minutos y 60 minutos o aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 minutos.

Una vez que las fases oleosa y acuosa se han emulsionado, formando de esta manera una emulsión, por ejemplo,
60 un concentrado líquido de nanoemulsión, la emulsión puede usarse, por ejemplo, en los métodos de dilución proporcionados para preparar una composición líquida de dilución, por ejemplo, una bebida, que contiene el concentrado. Como alternativa, puede realizarse una o más etapas adicionales antes de usar el concentrado.

65

d. Etapas adicionales

Típicamente, se realizan una o más etapas adicionales, después del emulsionado de las fases, antes de usar el concentrado. Por ejemplo, la emulsión puede evaluarse (por ejemplo, midiendo el pH y/o la temperatura del concentrado). En otro ejemplo, pueden añadirse uno o más ingredientes adicionales a la emulsión. En otro ejemplo, el concentrado de nanoemulsión se transfiere a un recipiente de contención o recipiente de envasado, por ejemplo, un recipiente de contención/envasado, por ejemplo, un tanque de contención/envasado. En otro ejemplo, la nanoemulsión se purifica, por ejemplo, se filtra, antes de su uso. En un ejemplo, la adición de ingredientes adicionales, evaluación y/o purificación puede realizarse en el recipiente de contención/envasado. Otras etapas adicionales pueden realizarse antes de su uso.

i. Ingredientes adicionales

En un ejemplo, pueden añadirse ingredientes adicionales, por ejemplo, ajustadores del pH y/o aromas a la emulsión después de que esta se forme. En un ejemplo, se añade ácido cítrico y/o ácido fosfórico para ajustar el pH, por ejemplo, hasta que el pH alcanza un pH entre 2,5 y 3,5, típicamente entre 2,6 o aproximadamente 2,6 y 3,2 o aproximadamente 3,2, por ejemplo, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1 o 3,2. En otro ejemplo, se añaden uno o más aromas al concentrado, por ejemplo, para mejorar el sabor y/u olor del concentrado y/o bebidas que contienen el concentrado. En otro ejemplo, puede añadirse un disolvente polar adicional, por ejemplo, agua, a la emulsión, por ejemplo, en el caso de evaporación para llevar el concentrado al volumen apropiado. Otros ingredientes adicionales pueden añadirse también a la emulsión. Típicamente, los ingredientes adicionales se añaden al recipiente que contiene la emulsión, por ejemplo, el recipiente de fase acuosa, el recipiente de fase oleosa, el recipiente de emulsión u otro recipiente, por ejemplo, un recipiente de contención/envasado. Típicamente, la emulsión se mezcla (por ejemplo, usando cualquiera de las mezcladoras descritas, típicamente mezcladoras convencionales) mientras que se añaden los ingredientes adicionales.

ii. Evaluación del concentrado

Típicamente, el concentrado se evalúa antes de su uso. Típicamente, el pH y/o la temperatura se miden, por ejemplo, usando un medidor de pH y temperatura. En un ejemplo, el pH y/o la temperatura se evalúan después de que los ingredientes adicionales se hayan añadido. En un ejemplo, pueden añadirse ingredientes adicionales para ajustar los parámetros después de la evaluación.

iii. Filtración del concentrado

En un ejemplo, el concentrado se purifica (por ejemplo, con cualquiera de los purificadores descritos), por ejemplo, usando un filtro de producto final, antes de usar el concentrado, por ejemplo, antes de diluir el concentrado en un medio acuoso.

4. Procedimiento a escala experimental

En un ejemplo de los métodos para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión, las etapas de los métodos se realizan usando un proceso de fabricación a escala experimental que se realiza sobre un banco, mostrador, mesa y otra superficie. Típicamente, el proceso a escala experimental se usa para preparar emulsiones que tienen volúmenes relativamente menores que aquellos preparados con los procesos a gran escala, por ejemplo, volúmenes menores de 1 l o aproximadamente 1 l o menores de 1 galón (3,79 litros) o aproximadamente 1 galón (3,79 litros), por ejemplo, menor de aproximadamente 500 ml, por ejemplo, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 o menor.

Para el proceso a escala experimental, el equipo típicamente es suficientemente compacto para usarlo encima de un mostrador u otra superficie similar, típicamente suficientemente compacto para moverlo, por ejemplo, para que lo mueva, por ejemplo, lo levante el experto que está usando los métodos. Por ejemplo, los recipientes, por ejemplo, recipientes de fase acuosa, recipientes de fase oleosa, recipientes de contención y recipientes de envasado típicamente son recipientes de escala experimental, por ejemplo, matraces, vasos de precipitados, viales, contenedores de medición, frascos y/u otros contenedores de escala experimental. En un ejemplo, los recipientes en el proceso a escala experimental son un vaso de precipitados de Pyrex[®]. Típicamente, las mezcladoras son mezcladoras que pueden usarse en los recipientes de escala experimental, por ejemplo, mezcladoras convencionales incluyendo mezcladoras manuales, barras de agitación, barras agitadoras, mezcladoras magnéticas y mezcladoras superiores, por ejemplo, mezcladoras superiores mecánicas y/o eléctricas y/u otras mezcladoras que pueden usarse en los recipientes. Son ejemplares de las mezcladoras de escala experimental apropiadas las mezcladoras convencionales, por ejemplo, mezcladoras convencionales comercializadas por IKA[®], por ejemplo, las mezcladoras IKA[®] superiores, por ejemplo, los modelos N° RW-14 Basic y RE-16S, que son mezcladoras de laboratorio y que pueden usarse para mezclar ingredientes, por ejemplo, para generar las fases oleosa y acuosa. También son ejemplares de las mezcladoras de escala experimental apropiadas los homogeneizadores, por ejemplo, homogeneizadores reversibles, incluyendo el homogeneizador reversible Arde Barinco, Modelo n° CJ-4E, que puede usarse para emulsionar las fases. Típicamente, los aparatos de calentamiento son aquellos que pueden

usarse con los recipientes de escala experimental, por ejemplo, platos calientes. Los aparatos de enfriamiento típicamente son aparatos adecuados para su uso con recipientes de escala experimental más pequeños, por ejemplo, baños de hielo y/o baños de agua en los que los recipientes pueden ponerse, por ejemplo, para un enfriamiento rápido. Los medios de evaluación usados en el proceso a escala experimental, por ejemplo, los medidores de temperatura y/o pH, típicamente pueden ser capaces de ponerse en los recipientes de escala experimental.

En general, para procesos a escala experimental, la fase oleosa y la fase acuosa se generan mezclando y calentando por separado en recipientes de escala experimental, por ejemplo, matraces, vasos de precipitados, viales, contenedores de medición, frascos y/u otros contenedores de escala experimental. El mezclado típicamente se realiza usando una mezcladora de escala experimental apropiada, por ejemplo, una mezcladora convencional, tal como una mezcladora manual, barra agitadora, barra de agitación, mezcladora magnética y/o mezcladora superior, por ejemplo, la mezcladora comercializada por IKA®, por ejemplo, las mezcladoras superiores IKA®, por ejemplo, los modelos N° RW-14 Basic y RE-16S, que son agitadores de laboratorio. Típicamente, el calentamiento de las fases oleosa y acuosa se realiza usando un aparato de calentamiento apropiado para el método de escala experimental, por ejemplo, un aparato de calentamiento sobre el que pueden ponerse uno o más de los recipientes, por ejemplo, un plato caliente. Para combinar la fase oleosa y la fase acuosa, una o más fases, típicamente una fase, típicamente se transfiere manualmente a otro recipiente por ejemplo, por vertido, pipeteado y/u otro medio de transferencia manual. Para emulsionar las fases oleosa y acuosa, se usa típicamente un homogeneizador inverso. Para enfriar la emulsión en formación, por ejemplo, para enfriar rápidamente la emulsión, un aparato de enfriamiento apropiado para el método de escala experimental se usa típicamente, por ejemplo, un aparato de enfriamiento en el que el recipiente puede ponerse encima o dentro del mismo, por ejemplo, un baño de agua o un baño de hielo.

5. Procesos de fabricación a gran escala

Los métodos para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión pueden realizarse usando un proceso de fabricación a gran escala. Un proceso de fabricación a gran escala típicamente se usa cuando el concentrado líquido de nanoemulsión que se está preparando tiene un volumen relativamente mayor que un concentrado que se está preparando con el proceso a escala experimental, por ejemplo, volúmenes mayores de 1 l o aproximadamente 1 l o mayores de 1 galón (3,79 litros) o aproximadamente 1 galón (3,79 litros), por ejemplo, mayores de aproximadamente 500 ml, por ejemplo, al menos 0,5 l, 1 l, 2 l o 1 (3,79 litros), 2 (7,57 litros), 3 (11,36 litros), 4 (15,14 litros), 5 (18,93 litros), 6 (22,71 litros), 7 (26,0 litros), 8 (30,28 litros), 9 (34,07 litros), 10 (37,85 litros), 11 (41,64 litros), 12 (45,42 litros), 13 (49,21 litros), 14 (53,00 litros), 15 (56,78 litros), 16 (60,57 litros), 17 (64,35 litros), 18 (68,14 litros), 19 (71,92 litros), 20 (75,71 litros), 21 (79,49 litros), 22 (83,28 litros), 23 (86,06 litros), 24 (90,85 litros), 25 (94,63 litros), 26 (98,42 litros), 27 (102,21 litros), 28 (105,99 litros), 29 (109,78 litros), 30 (113,56 litros), 40 (151,42 litros), 50 (189,27 litros), 60 (227,12 litros), 70 (264,98 litros), 80 (302,83 litros), 90 (340,69 litros), 100 (368,54 litros), 150 (567,81 litros), 200 (757,08 litros), 250 (946,35 litros), 300 (1135,62 litros), 350 (1324,89 litros), 400 (1514,16 litros), 450 (1703,43 litros), 500 (1892,70 litros), 550 (2081,97 litros), 600 (2271,24 litros), 650 (2460,51 litros), 700 (2649,78 litros), 800 (3028,32 litros), 900 (3406,86 litros), 1000 (3785,40 litros) o más galones.

En general, los procesos de fabricación a gran escala se realizan con un equipo que es compatible con estos lotes de mayor volumen (tamaños de lote). Por ejemplo, los recipientes usados en los procesos a gran escala típicamente son tanques, por ejemplo, tanques con camisa de agua, que están equipados con camisas de agua que pueden usarse como aparatos de calentamiento para calentar los ingredientes de la fase oleosa y acuosa durante la generación de las fases oleosa y acuosa. Las camisas de agua típicamente están controladas por paneles de control. Análogamente, los medios de transferencia usados en el proceso a gran escala típicamente incluyen bombas de transferencia y accesorios asociados, por ejemplo, válvulas de bola y mangueras. Son ejemplares de las mezcladoras que se usan en los procesos a gran escala mezcladoras convencionales (por ejemplo, mezcladoras montadas, por ejemplo, mezcladoras LIGHTNIN®, por ejemplo, el Modelo XJC117 (una mezcladora de alto flujo accionada por engranajes, de montaje fijo, y el modelo ND2)). Un proceso a gran escala ejemplar se expone en la Figura 1 y se describe en esta sección, a continuación. Los métodos proporcionados para preparar los concentrados pueden realizarse usando este proceso a gran escala ejemplar, o cualquier variación del proceso a gran escala, por ejemplo, eliminando una o más etapas del proceso ejemplar, añadiendo una o más etapas de acuerdo con el método y/o sustituyendo etapas y/o el equipo de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

La **Figura 1** expone un proceso **100** a gran escala ejemplar para preparar el concentrado líquido. En este ejemplo, el disolvente polar es agua. Este proceso a gran escala ejemplar incluye las siguientes etapas:

a. Purificación del agua

Como se indica en este documento, el disolvente polar puede incluir agua (incluyendo agua purificada) y otros disolventes polares, por ejemplo, glicerina y propilenglicol. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1, el disolvente polar es agua **101** (por ejemplo, agua urbana), que se purifica antes de la adición al recipiente de fase acuosa haciendo pasar el agua a través de los siguientes purificadores, secuencialmente, en el siguiente orden: un filtro **105** de carbono, un equipo **106** de intercambio de iones, un equipo **107** de ósmosis inversa, un filtro **108** de punto final de 100 micrómetros y un filtro **109** de punto de uso de 50 micrómetros.

b. Generación de la fase acuosa y la fase oleosa:

Como se ha descrito anteriormente, para la generación de la fase acuosa, el disolvente polar y cualquier otro ingrediente de la fase acuosa, típicamente se pesan y/o miden y se añaden al recipiente de fase acuosa y se mezclan, usando una mezcladora convencional u otra mezcladora, tal como un homogeneizador u otra mezcladora descrita en este documento y típicamente se calientan durante el mezclado, con lo que la fase acuosa se genera con mezcla y calentamiento, típicamente a un calor bajo (por ejemplo, 60 °C, 70 °C, 71 °C), de acuerdo con los métodos proporcionados. En el ejemplo del proceso de fabricación a gran escala expuesto en la Figura 1, el recipiente de fase acuosa es un tanque **103** de fase acuosa, que es un tanque con camisa de agua. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1, el ingrediente o ingredientes de la fase acuosa se mezclan usando una mezcladora **111** convencional, por ejemplo, una mezcladora LIGHTNIN® (por ejemplo, el modelo n° XJC117, una mezcladora de alto flujo accionada por engranajes, de montaje fijo), fijada al tanque, por ejemplo, montada en la parte superior del tanque. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1, el aparato de calentamiento usado para calentar los ingredientes de la fase acuosa es la camisa de agua del tanque con camisa de agua; la temperatura en la camisa de agua se controla a través de un panel de control.

Como se ha descrito anteriormente, para la generación de la fase oleosa, los ingredientes de la fase oleosa típicamente se pesan y/o se miden, y se añaden al recipiente de la fase oleosa y se mezclan, usando una mezcladora convencional u otra mezcladora tal como un homogeneizador u otra mezcladora descrita en este documento, y típicamente se calientan durante el mezclado, con lo que la fase oleosa se genera con mezcla y calentamiento, típicamente con un calor bajo (por ejemplo, 60 °C), de acuerdo con los métodos proporcionados. En el ejemplo del proceso de fabricación a gran escala expuesto en la Figura 1, el recipiente de fase oleosa es un tanque **102** de fase oleosa con camisa de agua. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1, los ingredientes de la fase oleosa se mezclan usando una mezcladora **111** convencional, por ejemplo, una mezcladora LIGHTNIN® (por ejemplo, modelo ND2), fijada al tanque de la fase oleosa, por ejemplo, montada en el tanque. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1, el aparato de calentamiento usado para calentar los ingredientes de la fase oleosa es la camisa de agua del tanque de fase oleosa con camisa de agua; la temperatura en la camisa de agua se controla mediante un panel de control.

c. Combinación y emulsión de las fases

Como se ha descrito en este documento, una vez que las fases oleosa y acuosa alcanzan las temperaturas deseadas (por ejemplo, 60° C, 70 °C, 71 °C u otra temperatura), después de que se hayan disuelto los ingredientes de la fase oleosa y/o la fase acuosa, y opcionalmente después del enfriamiento de una de las fases, por ejemplo, enfriamiento de la fase acuosa a 60 °C de acuerdo con los métodos proporcionados, las fases oleosa y acuosa se combinan por transferencia y se emulsionan típicamente por homogeneización. En un ejemplo, la transferencia se realiza lentamente para evitar la acumulación en la emulsión en formación, tal como deteniendo la transferencia periódicamente mientras se continúa mezclando la emulsión, o combinando las fases lentamente con la mezcla. En el ejemplo de los procesos de fabricación a gran escala ilustrados en la Figura 1, la combinación de fase se efectúa transfiriendo la fase oleosa al recipiente de fase acuosa a través de medios **112** de transferencia, que incluyen una bomba de transferencia (por ejemplo, una bomba Teel, modelo 2P377B, comercializada por Granger, Inc.), accesorios sanitarios, un tubo o tubos de transferencia (por ejemplo, tubos de calidad alimentaria comercializados por Sani-Tech West) y una válvula o válvulas de bola. Como alternativa, la fase acuosa puede transferirse a la fase oleosa. En el ejemplo expuesto en la Figura 1, para comenzar las etapas de combinación/emulsión, un homogeneizador **110** (por ejemplo, un homogeneizador reversible Arde Barinco, Inc.), montado en el tanque de fase oleosa, se conecta, por ejemplo, a 850-1200 rpm. Las válvulas de bola se abren después y la bomba de transferencia se conecta, empezando de esta manera la transferencia de la fase oleosa líquida al tanque de fase acuosa a través de un tubo o tubos de transferencia. A medida que se combinan las fases, la mezcla se homogeneiza por mezclado continuo con el homogeneizador **110**.

En algunos ejemplos del proceso de fabricación a gran escala, para evitar grumos, la bomba se detiene periódicamente (por ejemplo, desconectando la bomba), mientras se continúa mezclando con la mezcladora, durante la emulsión. En un aspecto de este ejemplo, se usa este método para evitar los grumos cuando el disolvente polar es un disolvente distinto de agua, tal como propilenglicol o glicerina. Durante el mezclado, el homogeneizador puede ajustarse, por ejemplo, ajustando la placa deflectora sobre el homogeneizador para conseguir y mantener una emulsión, por ejemplo, moviendo la placa deflectora adicionalmente dentro de la formación de emulsión y/o adicionalmente hacia fuera de la emulsión en formación. En un ejemplo, la velocidad de cizalla se ajusta a una velocidad donde la fase oleosa puede verse saliendo de la parte superior de la mezcladora. En un ejemplo, este ajuste se usa cuando el disolvente polar es un disolvente distinto de agua, tal como propilenglicol o glicerina.

d. Enfriamiento

Como se describe en este documento, la emulsión en formación típicamente se enfría, típicamente se enfría rápidamente durante la etapa de emulsión. En el proceso a gran escala, como se muestra en el ejemplo ilustrado en la Figura 1, el enfriamiento rápido típicamente se efectúa haciendo pasar repetidamente la emulsión en formación a través de un enfriador **115** de recirculación (por ejemplo, Modelo N° OC-1000 RO, comercializado por Turmoil, West

Swanzy, NH), que está fijado al tanque de fase acuosa. La homogeneización continúa durante la etapa de enfriamiento, por ejemplo, entre 850 y 1200 rpm. El enfriamiento continúa, por ejemplo, hasta que la temperatura de la emulsión alcanza entre o aproximadamente 25 °C y a o aproximadamente 43 °C, tal como entre o aproximadamente 25 °C y a o aproximadamente 35 °C, entre o aproximadamente 35 °C y a o aproximadamente 43 °C, o a o aproximadamente 40 °C. Típicamente, el enfriamiento rápido se realiza entre o aproximadamente 30 y en o aproximadamente 60 minutos.

e. Etapas adicionales

Como se ha descrito en este documento, las etapas adicionales pueden realizarse después de que se forme la emulsión. En el ejemplo del proceso de fabricación a gran escala expuesto en la Figura 1, las etapas adicionales incluyen la transferencia de la emulsión, a través de un medio **112** de transferencia, que incluye una bomba de transferencia (por ejemplo, una bomba Teel, modelo 2P377B, comercializada por Granger, Inc.), accesorios sanitarios, un tubo o tubos de transferencia (por ejemplo, tubos de calidad alimentaria comercializados por Sani-Tech West) y una válvula o válvulas de bola, a un tanque **104** de contención/envasado. La transferencia se realiza conectando la bomba de transferencia y abriendo las válvulas de bola. Pueden añadirse ingredientes adicionales, por ejemplo, ajustadores del pH, por ejemplo, mientras se controla el pH, suficiente para llevar la nanoemulsión a un pH apropiado, por ejemplo, entre aproximadamente 2,6 y 3,2. Pueden añadirse también aromas. Los ingredientes adicionales se mezclan en un concentrado usando una mezcladora **111** convencional. La adición y mezcla de ingredientes adicionales y/o la evaluación pueden realizarse en el tanque **104** de contención/envasado; como alternativa, puede realizarse antes de la transferencia al tanque de contención/envasado, por ejemplo, en el tanque **103** de la fase acuosa.

Las variaciones de este proceso a gran escala ejemplar (Figura 1) pueden realizarse también usando los métodos, incluyendo cualquiera de las variaciones descritas en este documento para preparar los concentrados. Por ejemplo, por eliminación y/o modificación de una o más etapas y/o equipos, de acuerdo con los métodos generales descritos en este documento.

D. Métodos para preparar las composiciones líquidas de dilución que contienen los concentrados diluidos

Se describen en este documento también métodos para diluir los concentrados líquidos de nanoemulsión para preparar composiciones líquidas de dilución, típicamente composiciones líquidas acuosas de dilución, que contienen compuestos no polares. En general, el concentrado de nanoemulsión se diluye en un medio acuoso, por ejemplo, una bebida, por ejemplo, soda, agua, leche, zumo, bebidas saludables, bebidas nutricionales, complementos nutricionales u otro alimento acuoso o bebida. El concentrado y el medio acuoso pueden mezclarse, por ejemplo, por agitación y/o combinación o por cualquier medio de mezcla conocido. El concentrado se dispersa en el medio acuoso para formar una composición líquida acuosa de dilución, por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución transparente o parcialmente transparente. La composición líquida acuosa de dilución puede evaluarse, por ejemplo, para evaluar la transparencia, sabor, olor y/o estabilidad del líquido.

En un ejemplo, el concentrado líquido de nanoemulsión se diluye en el medio acuoso, por ejemplo, agua, con calentamiento del medio acuoso, por ejemplo, calentamiento del medio acuoso por ejemplo, a al menos 40 °C o al menos aproximadamente 40 °C, por ejemplo, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más °C, por ejemplo, 48,9 °C. En este ejemplo, el concentrado líquido de nanoemulsión se añade a una dilución apropiada, como se ha descrito en este documento, al medio acuoso calentado, y se agita hasta que se dispersa o disuelve en la solución. La composición de dilución líquida resultante puede entonces enfriarse, por ejemplo, a temperatura ambiente por ejemplo, 25 °C o aproximadamente 25 °C. Después de la dilución, la composición líquida acuosa de dilución puede envasarse, por ejemplo, transfiriendo a los contenedores, por ejemplo, viales o recipientes de bebida. En un ejemplo, una porción de la composición líquida de dilución se transfiere a viales para su análisis, por ejemplo, evaluación de propiedades, tales como transparencia, turbidez, sabor, olor, formación de anillo, formación de cristales y/u otras propiedades.

Son ejemplares del equipo usado para diluir los concentrados líquidos de nanoemulsión para formar las composiciones líquidas de dilución que contienen los concentrados diluidos vasos de precipitados, por ejemplo, vasos de precipitados de vidrio Pyrex[®], platos calientes, por ejemplo, el plato caliente Thermolyne, modelo número 846925 o modelo número SP46615, barras agitadores, medidores de temperatura, por ejemplo, sondas de temperatura, por ejemplo, Sondas de Temperatura Cooper (modelo n° DPP400W) y balanzas, por ejemplo, la balanza OHUAS de 2,0 kg (Modelo N° CS2000) y/o la Escala Analítica Sartorius (modelo BA 110S).

60 1. Diluciones

Típicamente, los concentrados proporcionados pueden diluirse en un medio acuoso para formar composiciones líquidas acuosas de dilución en un amplio intervalo de diluciones. En un ejemplo, el concentrado puede diluirse de manera que la composición líquida acuosa de dilución contenga entre 0,05 g o aproximadamente 0,05 g y 10 g o aproximadamente 10 g, típicamente entre 0,05 g y 5 g del concentrado de líquido por 8 onzas fluidas del líquido (0,236588 litros), al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del líquido o menos de 8 onzas fluidas (0,236588 litros)

del líquido, o por un solo servicio del líquido. Por ejemplo, el concentrado puede diluirse de manera que la composición líquida acuosa de dilución contenga 0,05 g, 0,06 g, 0,07 g, 0,08 g, 0,09 g, 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g, 0,5 g, 0,6 g, 0,7 g, 0,8 g, 0,9 g, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g o 10 g del concentrado por 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso, por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488 litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas del medio acuoso.

En otro ejemplo, el concentrado está diluido de manera que la composición líquida acuosa de dilución contiene entre 1 ml o aproximadamente 1 ml y 10 ml o aproximadamente 10 ml del concentrado líquido, por ejemplo, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml o 10 ml del concentrado, por 8 onzas fluidas (0,236588 litros), aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o menor de aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o por tamaño de servicio del medio acuoso, por ejemplo, 8 (0,236588 litros), 9 (0,26616 litros), 10 (0,29574 litros), 11 (0,32531 litros), 12 (0,35488 litros), 13 (0,38446 litros), 14 (0,41403 litros), 15 (0,44360 litros), 16 (0,47318 litros), 17 (0,50275 litros), 18 (0,53232 litros), 19 (0,56190 litros), 20 (0,59147 litros), 25 (0,73934 litros), 30 (0,88721 litros), 35 (1,0351 litros), 40 (1,1829 litros), 45 (1,3308 litros), 50 (1,4787 litros), 100 (2,9574 litros), 200 (5,9147 litros) o más onzas fluidas de medio acuoso.

En otro ejemplo, el concentrado líquido está diluido de manera que la composición líquida acuosa de dilución contiene al menos 10 mg o aproximadamente 10 mg, típicamente al menos 25 mg o aproximadamente 25 mg, típicamente al menos 35 mg del compuesto no polar, por ejemplo, el ingrediente activo no polar por 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros), al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) del medio acuoso, o menos de 8 onzas (0,236588 litros) o menor de aproximadamente 8 onzas (0,236588 litros), o por tamaño de servicio, del medio acuoso; por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000 mg o más del compuesto no polar por al menos 8 onzas fluidas (0,236588 litros) o al menos aproximadamente 8 onzas fluidas (0,236588 litros) de medio acuoso.

2. Análisis de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados líquidos

Las propiedades de las composiciones líquidas acuosas de dilución que contienen los concentrados líquidos pueden evaluarse usando un número de diferentes medios de evaluación. Por ejemplo, puede evaluarse la transparencia; deseabilidad para consumo humano, por ejemplo, sabor y/u olor agradable, por ejemplo, ausencia de sabor/olor "a pescado", ausencia de "formación de anillo" y ausencia de formación de cristales; estabilidad, por ejemplo, ausencia de oxidación, "formación de anillo", precipitación y/o superación de fases visibles, con el tiempo; y seguridad para consumo humano. Varias de estas propiedades pueden evaluarse empíricamente, por ejemplo, observado los líquidos inmediatamente o con el tiempo, u oliendo y/o saboreando los líquidos. En un ejemplo, después de la evaluación de las composiciones líquidas acuosas de dilución, los concentrados se reformulan para ajustar uno o más parámetros. En otro ejemplo, puede ajustarse el factor de dilución.

a. Transparencia/turbidez

La transparencia de las composiciones líquidas acuosas de dilución puede evaluarse usando uno o más de diversos enfoques o por ejemplo, observación empírica, medición del tamaño de partícula y/o medición de un valor de turbidez. La medición puede ser cualitativa o cuantitativa. En un ejemplo, se especifica un valor de transparencia particular cuantitativo o cualitativo. En otro ejemplo, la transparencia de un líquido puede expresarse en relación a la transparencia de otro líquido, por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución preparada de acuerdo con los métodos proporcionados, o una bebida, por ejemplo, una bebida que no contiene el concentrado líquido. En este ejemplo, el líquido puede ser tan transparente como, menos transparente o más transparente que otro líquido. Por ejemplo, una composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado líquido diluido en una bebida puede ser tan transparente o aproximadamente tan transparente como la misma bebida que no contiene el concentrado. Cualquier tipo de evaluación puede realizarse cualitativamente, por ejemplo, por evaluación empírica o cuantitativamente, por ejemplo, tomando una medición del tamaño de partícula o de turbidez.

i. Evaluación empírica

En un ejemplo, la transparencia/turbidez de la composición líquida acuosa de dilución se evalúa cualitativamente, por ejemplo, por observación. En un ejemplo, un líquido se considera transparente si no tiene un aspecto opaco y/o si no contiene partículas o contiene pocas partículas que sean observables a simple vista. En otro ejemplo, el líquido puede considerarse relativamente transparente o relativamente turbio en base a una comparación con otros líquidos, por ejemplo, agua, zumo de fruta, soda y/o leche y/u otra composición o composiciones líquidas acuosas de dilución

preparadas de acuerdo con los métodos proporcionados. Por ejemplo, la composición líquida acuosa de dilución puede ser tan transparente o aproximadamente tan transparente como el agua u otro líquido, por ejemplo, una bebida. Por ejemplo, el líquido que contiene el concentrado líquido diluido en una bebida puede ser tan transparente o aproximadamente tan transparente como la bebida que no contiene el concentrado líquido. En un ejemplo
5 relacionado, el líquido puede ser transparente o parcialmente transparente cuando no hay una diferencia sustancial, por ejemplo, no hay diferencia observable entre la composición líquida acuosa de dilución que contiene el concentrado y el medio acuoso que no contiene el concentrado. Un líquido transparente no es necesariamente incoloro. Por ejemplo, un líquido amarillo que no contiene o que contiene (pocas) partículas visibles u opacidad puede ser transparente. En otro ejemplo, la ausencia de formación de cristales o de "formación de anillo" puede ser
10 indicativa de un líquido transparente.

ii. Tamaño de partícula

En otro ejemplo, la transparencia/turbidez se evalúan midiendo cuantitativamente el tamaño de partícula y/o el
15 número de partículas, en la composición líquida acuosa de dilución. En este ejemplo, la transparencia puede expresarse como una representación numérica del tamaño de partícula, o como una comparación del tamaño de partícula de otro líquido.

Son muy conocidos los métodos para medir el tamaño de partícula de líquidos. Puede usarse cualquier método para
20 medir el tamaño de partícula, con la condición de que sea sensible al tamaño de partícula en los intervalos esperados y/o apropiados de las composiciones líquidas acuosas de dilución proporcionadas. Por ejemplo, el análisis de tamaño de partículas está disponible en el mercado, por ejemplo, en Delta Analytical Instruments, Inc., North Huntingdon, PA. En un ejemplo, se mide el tamaño de partícula de la composición líquida acuosa de dilución, por ejemplo, mediante Delta Analytical Instruments, Inc., usando un analizador de dispersión de luz, por ejemplo, un
25 analizador de dispersión de luz dinámica, por ejemplo, el Horiba® LB-550 que puede medir tamaños de partícula dentro de un intervalo de 0,001 micrómetros a 6 micrómetro y usa una técnica de desconvolución iterativa/transformada de Fourier para presentar datos y puede medir concentraciones de muestra desde ppm hasta 4,0% de sólidos; el Horiba® LA-920, que es un instrumento de dispersión de luz por láser que tiene un láser de He-Ne y una lámpara de tungsteno que puede determinar tamaños de partícula de 0,02 micrómetros a 2000
30 micrómetros usando la Teoría de Mie; y otros analizadores disponibles en Delta Analytical Instruments, Inc.

Como alternativa, el tamaño de partícula puede medirse visualizando el líquido bajo un microscopio con aumento, por ejemplo, un aumento de 640X. El tamaño de partícula puede medirse entonces por comparación con un patrón
35 de medición, por ejemplo, una regla, que también se ve con aumento. En un ejemplo, son visibles partículas de aproximadamente 25 nm o mayores de aproximadamente 25 nm, mientras que las partículas menores de 25 nm no son visibles, por ejemplo, con un aumento de 640X.

iii. Medición de turbidez

En otro ejemplo, la transparencia/turbidez del líquido se evalúa y/o expresa usando una medición de turbidez, por
40 ejemplo, Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU). En este ejemplo, la turbidez se mide ópticamente, para obtener un valor que indique la opacidad o turbiedad del líquido, que está relacionada con el número y tamaño de partículas suspendidas en el líquido. Cuanto más transparente es el líquido, menor es su valor de turbidez. La turbidez puede medirse ópticamente, por ejemplo, usando un nefelómetro, un instrumento con una luz y un detector. El nefelómetro
45 mide la turbidez detectando la luz dispersa resultante de la exposición de la composición líquida acuosa de dilución a una luz incidente. La cantidad de luz dispersada está correlacionada con la cantidad y tamaño de la materia particulada en el líquido y, de esta manera, con la transparencia. Por ejemplo, un rayo de luz pasará a través de una muestra que tiene una baja turbidez con pequeña alteración, creando muy poca luz dispersada, dando como resultado una lectura baja del valor de turbidez (NTU). Pueden usarse otros métodos para medir la turbidez,
50 incluyendo servicios comerciales para medir turbidez, por ejemplo, los servicios disponibles de ACZ Laboratories, Inc., Steamboat Springs, CO.

Los siguientes ejemplos se incluyen para fines ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la
55 invención.

E. Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento General Usado para Preparar los Concentrados Líquidos de Nanoemulsión en los Ejemplos 2-4

Las Tablas 2A(i) a 4A, a continuación, exponen ingredientes que se usaron para preparar una pluralidad de
60 concentrados líquidos de nanoemulsión, descritos con mayor detalle en los Ejemplos 2 a 4, de acuerdo con los métodos proporcionados. Cada uno de estos concentrados de nanoemulsión contenía uno o más ingredientes activos no polares, y contenía agua como el disolvente polar, y un tensioactivo de succinato de polietilenglicol de
65 tocoferol (TPGS) (el tensioactivo de TPGS comercializado con el nombre Vitamina E TPGS® de Eastman Chemical Company).

Cada una de las Tablas 2A(i) a 4A expone los miligramos (mg) por cada servicio (está indicado el tamaño de servicio) de cada ingrediente en el concentrado, el porcentaje, en peso (del concentrado total), para cada ingrediente y la cantidad (g) de cada ingrediente por lote del tamaño del lote indicado (g). También se indica en cada tabla, en la columna "fase", si cada ingrediente se añadió a la fase acuosa ("agua"), la fase oleosa ("aceite") o se añadió posteriormente a la emulsión que se formó emulsionando las fases oleosa y acuosa ("emulsión").

Cada uno de los concentrados líquidos de nanoemulsión expuestos en los Ejemplos 2-4 se preparó usando un proceso a escala experimental de acuerdo con los métodos proporcionados. Cada uno de los concentrados podía prepararse alternativamente aumentando de escala el proceso a escala experimental para preparar concentrados usando un proceso de fabricación a gran escala de los métodos proporcionados, por ejemplo, para preparar tamaños de lote mayores de los concentrados en los siguientes Ejemplos.

El proceso a escala experimental para preparar los concentrados en los Ejemplos 2-4 se realizó usando las siguientes etapas generales (los detalles se indican en los ejemplos específicos).

Para preparar cada uno de los concentrados líquidos de nanoemulsión expuestos en los Ejemplos 2-4 a continuación, la cantidad indicada de cada ingrediente se pesó usando una Balanza Toledo (Modelo GD13x/USA), una Balanza Analítica Básica Sartorius (Modelo BA110S) o una Balanza OHAUS (Modelo CS2000). La selección de la balanza o balanzas dependía del peso del ingrediente o ingredientes particulares.

Para preparar la fase acuosa, los ingredientes de la fase acuosa (indicado como "acuosa" en cada tabla en la columna "fase") se añadieron en las cantidades indicadas (g/lote) al recipiente de fase acuosa (un vaso de precipitados de Pyrex[®]), y se mezclaron usando una mezcladora convencional (IKA[®] modelo N° RE-161S, que es una mezcladora superior (agitador de laboratorio) compatible con el proceso a escala experimental). Mientras se mezcla, los ingredientes de la fase acuosa se calentaron usando un aparato de calentamiento. El aparato de calentamiento era un plato caliente (un Plato caliente Thermolyne Modelo N° SP46615, Bamstead International, Dubuque, Iowa). Excepto donde se indica, cuando la fase acuosa incluía agua y un estabilizador de emulsión, esos ingredientes se añadieron secuencialmente en el siguiente orden: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión. Los ingredientes de la fase acuosa se calentaron con el plato caliente hasta que la temperatura alcanzó 60 °C. La fase acuosa se mantuvo a 60 °C antes de combinar y emulsionar las fases acuosa y oleosa. Se usó un medidor de temperatura (sonda de temperatura (Modelo N° DPP400W, Cooper-Atkins)) para evaluar (medir) la temperatura de la fase acuosa.

Los ingredientes de la fase oleosa (indicado como "oleosa" en cada tabla en la columna "fase") se añadieron a un recipiente de fase oleosa (un vaso de precipitados de Pyrex[®]), y se mezclaron usando una mezcladora convencional (IKA[®] modelo N° RE-16 1S, que es una mezcladora superior (agitador de laboratorio) compatible con el proceso a escala experimental). En general, a menos que se indique de otra manera, cuando la fase oleosa incluía dos o más tensioactivos, conservante, disolvente no polar, co-tensioactivo, compuesto no polar y estabilizador de emulsión, estos ingredientes se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) compuesto no polar; y 6) estabilizador de emulsión. Por ejemplo, cuando la fase oleosa incluía tensioactivo, conservante y compuesto no polar, estos ingredientes se añadieron en el siguiente orden (a menos que se indique de otra manera): 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) compuesto no polar.

A medida que se mezclan los ingredientes de la fase oleosa, se calentaban usando un aparato de calentamiento. El aparato de calentamiento era un plato caliente (plato caliente de Thermolyne Modelo N° SP46615, Bamstead International, Dubuque, Iowa). Los ingredientes de la fase oleosa se calentaron hasta que la mezcla alcanzó 60 °C. La fase oleosa se mezcló a esa temperatura hasta que todos los ingredientes se habían disuelto, y se mantuvo a 60 °C antes de mezclarla con la fase acuosa. Se usó un medidor de temperatura (sonda de temperatura (Modelo N° DPP400W, Cooper-Atkins)) para evaluar (medir) la temperatura de la fase oleosa.

Después de que ambas fases hubieran alcanzado 60 °C y los componentes de la fase oleosa se hubieran disuelto, las fases se combinaron y emulsionaron usando las siguientes etapas. Un homogeneizador reversible (Arde Barinco, Inc.; Modelo CJ-4E) se puso en un recipiente de fase acuosa y se conectó a 850-1200 RPM. La fase oleosa se transfirió después al recipiente de fase acuosa vertiendo la fase oleosa del recipiente de fase oleosa al recipiente de fase acuosa. La mezcla con el homogeneizador continuó, con el ajuste de la placa deflectora en el homogeneizador para conseguir y mantener una emulsión, por ejemplo, moviendo la placa deflectora adicionalmente dentro de la emulsión en formación y/o fuera de la emulsión en formación.

La homogeneización de la emulsión en formación continuó a entre 850 y 1200 rpm, con enfriamiento rápido. El enfriamiento rápido se efectuó poniendo el recipiente de fase acuosa (vaso de precipitados), que contenía la emulsión en formación, en un baño de agua, para enfriar la emulsión en formación hasta que la temperatura del líquido alcanzó entre 25 °C y 43 °C (temperaturas específicas indicadas; típicamente tarda entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 minutos).

Después de la emulsión y enfriamiento rápido, se añadieron ingredientes adicionales, como se indica en los Ejemplos/Tablas individuales. Por ejemplo, cualquier ingrediente que se añadió posteriormente a la etapa de

emulsión (en lugar de a una de las fases individuales) se indica con la palabra "emulsión" en la columna de "fase". La emulsión se mezcló mientras se añadía cualquier ingrediente adicional, usando una mezcladora convencional (IKA® modelo N° RE-16 1S). Son ejemplares de los ingredientes adicionales que se añadieron en los siguientes ejemplos aromas (D-limoneno y aceite de limón) y ajustadores del pH (por ejemplo, ácido cítrico). En varios ejemplos (donde se indica), el pH de la emulsión se midió usando un medidor de pH y temperatura (Hanna Instruments, modelo HI 8314). Cuando fue necesario, el pH se ajustó con la cantidad apropiada de un ajustador del pH (cantidad indicada en las tablas), por ejemplo, ácido cítrico o ácido fosfórico, hasta que la emulsión alcanzó un pH de entre 2,6 y 3,2. Cada uno de los concentrados producidos en los siguientes Ejemplos tenía un pH de entre aproximadamente 2,6 y 3,2.

Como una etapa final, los concentrados se filtraron usando un filtro de producto final de 100 micrómetros, antes de la evaluación adicional, dilución y/o uso.

Ejemplo 2: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen PUFA

Los ejemplos 2A-2D exponen los detalles de los concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen compuesto no polares (ingredientes activos no polares) que incluyen ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) (por ejemplo, ingredientes activos no polares que contienen ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos conjugados y otros ácidos grasos). Estos concentrados se prepararon usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 1, anterior.

Ejemplo 2A: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Omega-3

Los Ejemplos 2A(i)-2A(xii) exponen los detalles de los concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen compuestos no polares que incluyen ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, DHA, EPA, ALA). Estos concentrados se prepararon usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 1, anterior.

Ejemplo 2A(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de un Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 18% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2A(i), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 500 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) Agua; 2) estabilizador de emulsión. El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de la fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de la fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) co-tensioactivo; 4) ingrediente activo no polar; y 5) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 70% (74%) de DHA y aproximadamente un 10% (9,3%) de EPA (Aceite de Pescado Omega-3 EE, preparado por O3C Nutraceuticals, suministrado por Jedwards International Inc., Quincy, MA). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 5% en peso del concentrado final. El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina, comercializado con el nombre comercial S-100, por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Esta fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Los aromas (aceite de limón, comercializado por Mission Flavors, Foothill Ranch, CA; y D-limoneno al 99% certificado GRAS, comercializado por Florida Chemical, Winter Haven, FL) se añadieron después del emulsionado y enfriamiento rápido de las fases oleosa y acuosa. Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(i)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 18% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (10,0% EPA y 70% DHA) (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	25
Agua	1485,05	Acuosa	74,2525	371,2625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,8	Acuosa	0,34	1,7
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	360	Oleosa	18	90
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,3175
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	2,5
D-limoneno (aroma)	10,5	Emulsión	0,525	2,625
Aceite de limón (aroma)	7,4	Emulsión	0,37	1,85
Fosfatidilcolina S 100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,669	3,345
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	1,4
Totales	2000,000		100,0000	500

5 **Ejemplo 2A(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 18% de Tensioactivo de TPGS**

10 La Tabla 2A(ii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 200 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

15 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era aceite de algas, que contenía un 35% de DHA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron, en el siguiente orden, al recipiente de la fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión. El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de

iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

- 5 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(ii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 18% de Tensioactivo de TPGS

10

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Algas (35% DHA)	100	Oleosa	5	10
Agua	1516,33	Acuosa	75,8165	151,633
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,8	Acuosa	0,34	0,68
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	360	Oleosa	18	36
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,127
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,56
Totales	2000,000		100,0000	200

Ejemplo 2A(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 25,2% de tensioactivo de TPGS

- 15 La Tabla 2A(iii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 150 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

20 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión. El ingrediente activo no polar era aceite de algas, que contenía un 35% de DHA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Para preparar la fase acuosa usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 anterior, se añadieron los siguientes ingredientes de fase acuosa secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión. El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de

emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(iii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

5

Tabla 2A(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Algas (35% DHA)	100	Oleosa	5	7,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	103,17975
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,255
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	37,8
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,09525
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	0,75
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,42
Totales	2000,000		100,0000	150

10 **Ejemplo 2A(iv): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 17,75% de tensioactivo de TPGS**

La Tabla 2A(iv), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 500 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene ácido alfa-linolénico (ALA) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

15

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

20

El ingrediente activo no polar, añadido a la fase oleosa, era un compuesto de aceite de linaza, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que no contiene menos de (NLT) 50% de ácido alfa-linolénico C18:3. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final.

25

El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina, comercializado con el nombre comercial S-100, por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El disolvente no polar era un aceite de Vitamina E, comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol[™] 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

- 5 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

- 10 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(iv)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

15 **Tabla 2A(iv): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75,00	Oleosa	3,750	18,75
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,270	Oleosa	0,06	0,3
Agua	1435	Acuosa	71,74	358,7
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,34	1,7
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355,0	Oleosa	17,75	88,75
Fosfatidilcolina S-100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,6690	3,345
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,5000	2,5000
Aceite de Linaza 50% Omegas	100,0	Oleosa	5,0000	25,000
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	3,800	Emulsión	0,1900	0,9500
Totales	2000,00		100,000	500

Ejemplo 2A(v): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

- 20 La Tabla 2A(v), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 500 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

- 25 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2)

conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era aceite de algas que contenía un 35% de DHA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 10% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de la formación de la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(v)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(v): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Algas) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Algas (35% DHA)	200	Oleosa	10	50
Agua	1278,76	Acuosa	63,938	319,69
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,2	Acuosa	0,06	0,3
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	126
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	0,44	Oleosa	0,022	0,11
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	2,5
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	1,4
Totales	2000,000		100,0000	500

Ejemplo 2A(vi): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2A(vi), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase

oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

5 El ingrediente activo no polar era Denomega™ 100, aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 13% de DHA y aproximadamente un 13% de EPA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 5% en peso del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD. Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al
10 recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

El agua, añadida a la fase acuosa, era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por
15 ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa.

El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(vi)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(vi): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

25

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (aprox. 13% EPA; 13% DHA)	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(vii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

30 La Tabla 2A(vii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el

procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

5 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

10 El ingrediente activo no polar era aceite de pescado que contenía aproximadamente un 70% (74%) de DHA y aproximadamente un 10% (9,3%) de EPA (Aceite de Pescado Omega-3 EE, preparado con O3C Nutracéuticos, suministrado por Jedwards International Inc., Quincy, MA). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 5% en peso del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

15 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

20 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

25 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(vii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(vii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (10% EPA; 70% DHA)	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(viii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2A(viii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era Denomega™ 100, aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 13% de DHA y aproximadamente un 13% de EPA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 10% en peso del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

25 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(viii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(viii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de un Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (aprox. 13% EPA; 13%DHA)	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(ix): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2A(ix), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 70% (74%) de DHA y aproximadamente un 10% (9,3%) de EPA (Aceite de Pescado Omega-3 EE, preparado con O3C Nutracéuticos, suministrado por Jedwards International Inc., Quincy, MA). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 10% en peso del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

25 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(ix)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(ix): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

35

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (10% EPA; 70% DHA)	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(x): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2A(x), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene ácido alfa-linolénico (ALA) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de la fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un compuesto de aceite de linaza, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que contenía no menos de (NLT) 50% de ácido alfa-linolénico C18:3. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El tensioactivo se añadió también a la fase oleosa. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión. El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

25 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(x)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

30

Tabla 2A(x): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Linaza 50% Omegas	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(xi): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2A(xi), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene ácido alfa-linolénico (ALA) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de la fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un compuesto de aceite de linaza, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que contenía no menos de (NLT) 50% de ácido alfa-linolénico (ALA) C18:3. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 10% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión. El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(xi)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(xi): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene ALA (Aceite de Linaza) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Linaza 50% Omegas	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2A(xii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2A(xii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene DHA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo; 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 20% de DHA y aproximadamente un 40% de EPA (preparado por O3C Nutracéuticos, suministrado por Jedwards International Inc., Quincy, MA). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente activo fuera del 5% en peso del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua; 2) estabilizador de emulsión.

25 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2A(xii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2A(xii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Pescado (40% EPA; 20 % DHA)	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

5 Ejemplo 2B: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Omega-6**Ejemplo 2B(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS**

10 La Tabla 2B(i), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 500 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene GLA (Ácido Gamma Linoleico) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

15 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de la fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

20 El ingrediente activo no polar era un compuesto de aceite de borraja, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtuvo prensando y aislando el aceite de las semillas de *Borago officinalis* L. Este aceite contenía no menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina comercializado con el nombre S-100 por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El disolvente no polar era aceite de Vitamina E, comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novato™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico, y el estabilizador de emulsión marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador

de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2B(i)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2B(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75,00	Oleosa	3,750	18,75
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,270	Oleosa	0,06	0,3
Agua	1435	Acuosa	71,74	358,7
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,34	1,7
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355,0	Oleosa	17,75	88,75
Fosfatidilcolina S-100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,6690	3,345
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,5000	2,5000
Aceite de Borraja 22% GLA	100,0	Oleosa	5,0000	25,000
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	3,800	Emulsión	0,1900	0,9500
Totales	2000,00		100,000	500

Ejemplo 2B(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2B(ii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene GLA (Ácido Gamma Linoleico) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era un compuesto de aceite de borraja, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtuvo prensando y aislando el aceite de las semillas de *Borago officinalis* L. Este aceite contenía no menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2B(ii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2B(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Borraja (22% GLA)	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2B(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2B(iii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene GLA (Ácido Gamma Linoleico) (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

- 5 El ingrediente activo no polar era un compuesto de aceite de borraja, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtuvo prensando y aislando el aceite de las semillas de *Borago officinalis* L. Este aceite contenía no menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico C18:3 (GLA). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 10% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

- 15 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2B(ii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

- 25 **Tabla 2B(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja) y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Borraja (22% GLA)	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

- 30 **Ejemplo 2C: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Ácido Graso Conjugado**

Ejemplo 2C(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA

y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2C(i), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 500 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene CLA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era un compuesto de ácido linoleico conjugado (CLA), obtenido de Sanmark LTD (Dalian, Liaoning Province, China; código de producto 01057-A80), que contenía un 80% de CLA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina comercializado con el nombre S-100 por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El disolvente no polar era un aceite de Vitamina E, comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2B(i)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2C(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75,00	Oleosa	3,750	18,75
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,270	Oleosa	0,06	0,3
Agua	1435	Acuosa	71,74	358,7
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,34	1,7
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355,0	Oleosa	17,75	88,75
Fosfatidilcolina S-100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,6690	3,345

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,5000	2,5000
Aceite de Ácido Linoleico Conjugado al 80%	100,0	Oleosa	5,0000	25,000
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	3,800	Emulsión	0,1900	0,9500
Totales	2000,00		100,000	500

Ejemplo 2C(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2C(ii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene CLA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un compuesto de ácido linoleico conjugado (CLA), obtenido de Sanmark LTD (Dalian, Liaoning Province, China; código de producto 01057-A80), que contenía un 80% de CLA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico, y el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

25 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2C(ii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2C(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Ácido Linoleico Conjugado al 80%	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2C(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene CLA y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

5 La Tabla 2C(iii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene CLA (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un compuesto de ácido linoleico conjugado (CLA), obtenido de Sanmark LTD (Dalian, Liaoning Province, China; código de producto 01057-A80), que contenía un 80% de CLA. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 10% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

20 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

25 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

30 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2C(iii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2C(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar que contiene CLA y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Ácido Linoleico Conjugado al 80%	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2D: Concentrados Líquidos De Nanoemulsión con Compuestos No Polares con Extracto De Saw Palmetto

5 Ejemplo 2D(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar con Extracto De Saw Palmetto y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 2D(i), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene extracto de Saw Palmetto (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era un extracto de Saw Palmetto, el Extracto Lipófilo Saw Palmetto disponible en el mercado en Natural Medicinals, Inc., Felda, FL, que contenía aproximadamente un 90% de ácidos grasos totales, incluyendo 0,8% de ácido Caproico, 2% de ácido Caprílico, 2,4% de ácido Cáprico, 27,1 de ácido Láurico, 10,3 de ácido Mirístico, 8,1% de ácido Palmítico, 0,2% de ácido Palmitoleico, 2% de ácido Estéarico, 26,7 de ácido Oleico, 4,9% de ácido Linoleico, 0,7% de ácido Linolénico, 0,42%; 0,42% de fitoesteros, incluyendo 0,42% de beta Sitosterol, 0,09% de Campesterol, 0,03% de Estigmasterol y 0,2% de humedad. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final.

El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina comercializado con el nombre comercial S-100, por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina.

El disolvente no polar era un aceite de Vitamina E comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de soja. El conservante era un conservante natural (certificado por GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2D(i)) se añadió para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

10 **Tabla 2D(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar con Extracto de Saw Palmetto y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67)	75,00	Oleosa	3,750	9,375
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,270	Oleosa	0,06	0,2
Agua	1435	Acuosa	71,74	179,3
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,34	0,9
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355,0	Oleosa	17,75	44,38
Fosfatidilcolina S-100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,6690	1,673
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,5000	1,2500
Aceite de Saw Palmetto (90% ácidos Grasos)	100,0	Oleosa	5,0000	12,500
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	3,800	Emulsión	0,1900	0,4750
Totales	2000,00		100,000	250

15 **Ejemplo 2D(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar con Extracto De Saw Palmetto y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS**

La Tabla 2D(ii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene extracto de Saw Palmetto (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

20 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

25 El ingrediente activo no polar era un extracto de Saw Palmetto, el Extracto Lipófilo de Saw Palmetto disponible en el mercado en Natural Medicinals, Inc., Felda, FL, que contenía aproximadamente un 85-90% de ácidos grasos totales, incluyendo un 0,8% de ácido Caproico, 2% de ácido Caprílico, 2,4% de ácido Cáprico, 27,1 de ácido Láurico, 10,3 ácido Mirístico, 8,1% ácido Palmítico, 0,2% ácido Palmitoleico, 2% ácido Esteárico, 26,7 ácido Oleico, 4,9% ácido Linoleico, 0,7% ácido Linolénico, 0,42%; 0,42% fitoesteroles incluyendo 0,42% beta Sitosterol, 0,09% Campesterol, 30 0,03% Estigmasterol y 0,2% humedad. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el

ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

5 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

10 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

15 Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2D(ii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2D(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar con Extracto de Saw Palmetto y un 25,2% de Tensioactivo de TPGS

20

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Saw Palmetto 85-90% Ácidos Grasos	100	Oleosa	5	12,5
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	63
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 2D(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar con Extracto De Saw Palmetto y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

25 La Tabla 2D(iii), a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene extracto de Saw Palmetto (tamaño de servicio 2 ml), que se prepara de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

30 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingrediente activo no polar; y 4) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era un extracto de Saw Palmetto, el Extracto Lipófilo de Saw Palmetto, disponible en el mercado en Natural Medicinals, Inc., Felda, FL, que contenía aproximadamente 85-90% de ácidos grasos totales, incluyendo 0,8% ácido Caproico, 2% ácido Caprílico, 2,4% ácido Cáprico, 27,1 ácido Láurico, 10,3 ácido Mirístico, 8,1% ácido Palmítico, 0,2% ácido Palmitoleico, 2% ácido Esteárico, 26,7 ácido Oleico, 4,9% ácido Linoleico, 0,7% ácido Linolénico, 0,42%; 0,42% fitoesteroles incluyendo 0,42% beta Sitosterol, 0,09% Campesterol, 0,03% Estigmasterol; y 0,2% humedad. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 10% en peso (p/p) del concentrado final. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER[®], obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 2D(iii)) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 2D(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 10% de Compuesto No Polar de Extracto de Saw Palmetto y un 20,2% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Saw Palmetto 85-90 % ácidos Grasos	200	Oleosa	10	25
Agua	1375,73	Acuosa	68,7865	171,96625
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	3,4	Acuosa	0,17	0,425
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	404	Oleosa	20,2	50,5
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER [®] (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,27	Oleosa	0,0635	0,15875
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,6	Emulsión	0,28	0,7
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 3: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Coenzima Q**Ejemplo 3A Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar de CoQ10 y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS**

La Tabla 3A a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 650 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene CoQ10 (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

El ingrediente activo no polar era una Coenzima Q10 (compuesto CoQ10, comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona) por Kaneka Nutrients, L. P., Pasadena, TX, que contiene más del 98% de ubidecarenona (ubiquinona). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5% en peso (p/p) del concentrado final. El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina, comercializado con el nombre comercial S-100 por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El disolvente no polar era un aceite de Vitamina E comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico, y un estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era un estabilizador de emulsión de la marca SALADIZER®, obtenido a partir de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tabla 3A) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 3A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene Coenzima Q (CoQ10) y un 17,75% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75,00	Oleosa	3,750	24,375
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,270	Oleosa	0,06	0,4
Agua	1435	Acuosa	71,74	466,3
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,34	2,2
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355,0	Oleosa	17,75	115,38

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Fosfatidilcolina S-100 (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,6690	4,349
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,5000	3,2500
CoQ10	100,0	Oleosa	5,0000	32,500
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	3,800	Emulsión	0,1900	1,2350
Totales	2000,00		100,000	650

Ejemplo 4: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Fitoesterol

5 Ejemplo 4A Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5,25% de Compuesto No Polar de Fitoesteroles y un 20% de Tensioactivo de TPGS

La Tabla 4A, a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g de concentrado líquido de nanoemulsión que contiene fitoesteroles (tamaño de servicio 2 ml), que se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

10 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) disolvente no polar; 4) co-tensioactivo; 5) ingrediente activo no polar; y 6) estabilizador de emulsión.

15 El ingrediente activo no polar era un compuesto de Fitoesteroles, comercializado con el nombre CardioAid™, distribuido por B&D Nutrition y fabricado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL. Este compuesto contenía esteroides vegetales Kosher, Pareve y Halal que se producen según las GMP alimentarias actuales y que contenía un mínimo del 95% de esteroides vegetales. El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 5,25% en peso (p/p) del concentrado final. El co-tensioactivo era un co-tensioactivo de fosfatidilcolina, comercializado con el nombre comercial S-100, por Lipoid, LLC, Newark, NJ. Este co-tensioactivo de fosfatidilcolina se obtuvo a partir de extracto de soja y contenía más del 95% de fosfatidilcolina. El disolvente no polar era un aceite de Linaza, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que contenía no menos de (NLT) 50% de ácido alfa-linolénico C18:3. El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

25 Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua, 2) estabilizador de emulsión; y 3) ajustador del pH.

30 El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido a partir de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD. El ajustador de pH era ácido fosfórico, que se añadió a la concentración indicada para asegurar que el pH del concentrado estaba entre 2,6 y 3,4.

40 Después de formarse la emulsión, el pH del concentrado se midió con un peachímetro, como se ha descrito anteriormente, para asegurarse que estaba entre 2,6 y 3,4.

Tabla 4A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5,25% de Compuesto No Polar de Fitoesteroles y un 20% de Tensioactivo de TPGS

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Linaza (50% ALA)	105,00	Oleosa	5,25	13,13
Agua	1365,70	Acuosa	68,29	170,71

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	6,800	Acuosa	0,17	0,41
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	400,00	Oleosa	20,00	50,00
Fosfatidilcolina (co-tensioactivo)	3,00	Oleosa	0,15	0,38
Alcohol bencílico (conservante)	10,00	Oleosa	0,50	1,25
FITOESTEROLES	105,00	Oleosa	5,25	13,13
Ácido Fosfórico (ajustador del pH)	8,00	Acuosa	0,40	1,00
Totales	2000,00		100,00	250,00

Ejemplo 5: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Diversos Ingredientes Activos No Polares

5 Los ejemplos 5A-B exponen los detalles de concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen dos o más compuestos no polares (ingredientes activos no polares), seleccionados entre ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) (por ejemplo, ingredientes activos no polares que contienen ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6), Coenzima Q10 y vitaminas. Estos concentrados se prepararon usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 1 anterior.

10 Ejemplo 5A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión formulado para Mujeres

15 La Tabla 5A, a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g (tamaño de servicio 2 ml) de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene compuestos no polares que incluyen ácidos omega-3 (por ejemplo DHA, GLA, ALA), ácidos grasos omega-6, Coenzima Q10 y vitaminas, que se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

20 Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingredientes activos no polares; y 4) estabilizador de emulsión.

Los ingredientes activos no polares de ácido graso omega-3 y ácido graso omega-6 incluían:

25 Un compuesto de aceite de borraja, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtuvo prensando y aislando aceite de semillas de *Borago officinalis* L. Este ingrediente activo no polar de aceite de borraja contenía no menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3 y se añadió en una cantidad de 4,55% en peso (p/p) del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 1,0% de GLA;

30 Un compuesto de aceite de linaza, que era el Aceite de Linaza Fresco, obtenido de Barleans Organic Oils, LLC, Ferndale, WA, que contenía no menos de (NLT) 55 % de ácido alfa-linolénico C18:3 y se añadió en una cantidad del 2,4% en peso (p/p) del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 1,2% de ALA; y

35 Aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 30% de DHA/EPA (comercializado con el nombre Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GMO) Aceite de Pescado MEG-3™ de Ocean Nutrition Canada Limited, Nova Scotia, MA). El ingrediente activo no polar de aceite de pescado se añadió en una cantidad del 0,2% en peso del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 0,06% de EPA + DHA.

40 El ingrediente activo no polar que contenía Coenzima Q era un compuesto de Coenzima Q10 (CoQ10, comercializado con el nombre Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona) de Kaneka Nutrients, L. P., Pasadena, TX, que contenía más del 98% de ubidecarenona (ubiquinona). El ingrediente activo no polar se añadió en una cantidad tal que el ingrediente fuera del 0,5% en peso (p/p) del concentrado final.

Los ingredientes activos no polares (vitamina) incluían Vitamina E y Vitamina D3. Las vitaminas se añadieron en cantidades que corresponden a las ingestas de referencia dietaria (DRI) para mujeres. La Vitamina D3 se obtuvo a partir de DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ. La Vitamina E, como aceite de Vitamina E, estaba comercializada por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre NovatoI™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja.

El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua y 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tala 5A) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 5A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión formulado para Mujeres

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Borraja (22% GLA) (ingrediente activo no polar)	91,00	Oleosa	4,55	11,38
Aceite de Linaza 50% Omegas (ingrediente activo no polar)	48,00	Oleosa	2,40	6,0
Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GM) Aceite de Pescado MEG-3™ (ingrediente activo no polar)	4,00	Oleosa	0,20	0,5
Kaneka Q10™ (ingrediente activo no polar)	10,000	Oleosa	0,50	1,25
Aceite de Vitamina E (5-67) (ingrediente activo no polar)	15,000	Oleosa	0,75	1,875
Vitamina D3 (ingrediente activo no polar)	0,010	Oleosa	5,0x10 ⁻⁶	0,00125
Agua	1310,75	Acuosa	65,538	163,844
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,200	Acuosa	0,06	0,15
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504,0	Oleosa	25,20	63,00
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	0,44	Oleosa	0,0220	0,06
Alcohol bencílico (conservante)	10,000	Oleosa	0,50	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,60	Emulsión	0,2800	0,700
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 5B: Concentrado Líquido de Nanoemulsión formulado para Niños

La Tabla 5B a continuación, expone los ingredientes usados para preparar un lote de 250 g (tamaño de servicio 2 ml) de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene compuestos no polares que incluyen ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, DHA, ALA) y vitaminas que se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 anterior, con los siguientes detalles y modificaciones:

Para preparar la fase oleosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase oleosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase oleosa: 1) tensioactivo, 2) conservante; 3) ingredientes activos no polares; y 4) estabilizador de emulsión.

Los ingredientes activos no polares de ácido graso omega-3 incluían:

Un compuesto de aceite de linaza, que era el Aceite de Linaza Fresco obtenido de Barleans Organic Oils, LLC, Ferndale, WA, que contenía no menos de (NLT) 55% de ácido alfa-linolénico C18:3, y se añadió en una cantidad del 4,2% en peso (p/p) del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 2,1% de ALA; y

Aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 30% de DHA/EPA (comercializado con el nombre Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GMO) Aceite de Pescado MEG-3™ de Ocean Nutrition Canada Limited, Nova Scotia, MA). El ingrediente activo no polar de aceite de pescado se añadió en una cantidad del 0,2% en peso del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 0,06% de EPA + DHA.

Los ingredientes activos no polares de vitamina incluían Vitamina E, Vitamina D3 y Palmitato de Vitamina A. Las vitaminas se añadieron en cantidades que corresponden a las ingestas de referencia dietaria (DRI) para niños. La Vitamina D3 y el Palmitato de Vitamina A se obtuvieron de DSM Nutritional Products, Parsippany, NJ. La Vitamina E, en forma de aceite de Vitamina E, era comercializada por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217). Este aceite contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja.

El conservante era un conservante natural (certificado GRAS), alcohol bencílico. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Para preparar la fase acuosa usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior, los siguientes ingredientes de fase acuosa se añadieron secuencialmente, en el siguiente orden, al recipiente de fase acuosa: 1) agua y 2) estabilizador de emulsión.

El agua era agua urbana purificada, que se purificó de acuerdo con los métodos proporcionados haciéndola pasar a través de y usando los siguientes purificadores, secuencialmente: un filtro de carbono, un purificador de intercambio de iones, un purificador de ósmosis inversa y un filtro de punto final, por ejemplo un filtro de punto final de 100 micrómetros, antes de añadirla al tanque de fase acuosa. El estabilizador de emulsión era el estabilizador de emulsión de marca SALADIZER®, obtenido de TIC Gums, Inc., Belcamp, MD.

Después de formarse la emulsión, se añadió una cantidad apropiada de ácido cítrico (expuesta en la Tala 5B) para ajustar el pH de la emulsión a entre 2,6 y 3,4 como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 5B: Concentrado Líquido de Nanoemulsión formulado para Niños

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Linaza 50% Omegas (ingrediente activo no polar)	84,00	Oleosa	4,20	10,50
Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GM) Aceite de Pescado MEG-3™ (ingrediente activo no polar)	4,00	Oleosa	0,20	0,50
Aceite de Vitamina E (5-67) (ingrediente activo no polar)	30,000	Oleosa	1,50	3,75
Vitamina D3 (ingrediente activo no polar)	0,800	Oleosa	0,04	0,1
Palmitato de Vitamina A (ingrediente activo no polar)	2,800	Oleosa	0,14	0,35
Agua	1357,16	Acuosa	67,858	169,645

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	1,200	Acuosa	0,06	0,15
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504,0	Oleosa	25,20	63,00
Estabilizador de emulsión de marca SALADIZER® (combinación de goma de xantano, goma guar y alginato sódico)	0,44	Oleosa	0,0220	0,06
Alcohol bencílico (conservante)	10,000	Oleosa	0,50	1,25
Ácido Cítrico (ajustador del pH)	5,60	Emulsión	0,280	0,70
Totales	2000,000		100,0000	250

Ejemplo 6: Dilución de los Concentrados Líquidos de Nanoemulsión y Evaluación de las Composiciones Líquidas de Dilución

5 Para la evaluación de diversas propiedades, los concentrados líquidos de nanoemulsión seleccionados, preparados en los Ejemplos anteriores, se diluyeron de acuerdo con los métodos proporcionados, en un medio acuoso para formar composiciones líquidas acuosas de dilución. Los resultados se describen en detalle en los Ejemplos 6A-B a continuación.

10 Ejemplo 6A: Dilución y Evaluación de la Transparencia de las Composiciones de Dilución: Análisis de Turbidez

Los concentrados preparados en los Ejemplos 2A(vi), 2A(xii), 2A(iii), 2A(v) y 3A se diluyeron en el medio acuoso, de acuerdo con los métodos proporcionados para diluir los concentrados. Las composiciones líquidas acuosas de dilución resultantes se evaluaron después para transparencia midiendo la turbidez usando un nefelómetro. Los parámetros de dilución y los resultados de la evaluación se exponen en la Tabla 6A a continuación. Para cada muestra indicada en la Tabla 6A, se indica el Ejemplo en el que se preparó el concentrado.

20 Cada uno de los concentrados líquidos de nanoemulsión mostrados en la Tabla 6A se diluyó añadiendo la cantidad de concentrado indicada en la Tabla 6A a la cantidad de agua (purificada de acuerdo con los métodos proporcionados) indicada en la Tabla 6A. Se muestran también factores de dilución aproximados. Los concentrados se diluyeron en un medio acuoso de acuerdo con los métodos proporcionados para diluir los concentrados, usando las siguientes etapas:

25 La cantidad indicada de agua se calentó en un vaso de precipitados de Pyrex®, poniendo el vaso de precipitados en un plato caliente Thermolyne (Modelo N° 846925), hasta que el agua alcanzó los 49,8 °C. La cantidad indicada de concentrado líquido de nanoemulsión (aproximadamente 1 g) se añadió después al agua calentada, y se agitó con una barra agitadora hasta que se dispersó. La composición líquida acuosa de dilución resultante se añadió a un vial de vidrio ámbar con tapón roscado (Alcon) para su evaluación. Cada uno de las composiciones líquidas de dilución que contenían DHA preparado a partir de los concentrados de los Ejemplos 2A(iii) y 2A(v) contenían 17,5 mg de DHA (en 250 ml y 500 ml de agua, respectivamente). La composición líquida de dilución que contenía DHA preparada a partir del concentrado del Ejemplo 2A(xii) contenía 10 mg de DHA y 20 mg de EPA en 250 ml de agua. La composición líquida de dilución que contenía DHA preparada a partir del concentrado del Ejemplo 2A(vi) contenía 6,5 mg de DHA y 6,5 mg de EPA en 250 ml de agua.

35 Los viales que contenían las composiciones líquidas de dilución se enviaron a ACZ Laboratories, Inc., Steamboat Springs, CO, para el análisis de turbidez usando un nefelómetro. Los resultados se muestran en forma de Unidades de Turbidez Nefelométricas (NTU) y se indican en la Tabla 6A a continuación. Como se muestra en la Tabla 6A, cada una de las composiciones líquidas acuosas que contenía los concentrados diluidos tenía un valor de NTU de menos de aproximadamente 300. Varias de las composiciones tenían un valor de NTU de entre aproximadamente 40 10 y aproximadamente 12.

Tabla 6A: Turbidez (NTU) de las Composiciones Líquidas Acuosas que contienen los Concentrados Líquidos de Nanoemulsión

Concentrado del:	Ingrediente Activo No Polar	Concentrado (gramos)	Agua (gramos)	Dilución	NTU
Ejemplo 2A(iii)	Que contiene DHA (Aceite de Algas)	1,0085	250	1:250	12,1
Ejemplo 2A(v)	Que contiene DHA (Aceite de Algas)	1,0153	500	1:500	159
Ejemplo 2A(vi)	Que contiene DHA (Aceite de Pescado)	1,0215	250	1:250	10,7
Ejemplo 2A(xii)	Que contiene DHA (Aceite de Pescado)	1,0013	250	1:250	10,4
Ejemplo 3A	CoQ10	1,0246	250	1:250	239

5 Ejemplo 6B: Dilución y Evaluación de la Transparencia de las Composiciones de Dilución: Tamaño de Partícula

El concentrado líquido de nanoemulsión preparado en el Ejemplo 3A anterior, que incluía un ingrediente activo no polar CoQ10, se envió a Delta Analytical Instruments, Inc para la medición del tamaño de partícula, que se realizó diluyendo el concentrado y después analizándolo usando el analizador de dispersión de luz Horiba® LB-550. El concentrado líquido de nanoemulsión del Ejemplo 3A se mezcló bien y tres gotas del concentrado se añadieron a 25 ml de agua. La mezcla se puso en una celda, que se usó para medir el tamaño de partícula medio en el analizador de dispersión de luz Horiba® LB-550. Los resultados incluían la medición del tamaño de partícula medio en la composición de dilución, que se midió tres veces en ensayos diferentes. La medición para cada ensayo y el promedio de los tres ensayos se indican en la Tabla 6B a continuación. Como se indica en la Tabla 6B, el tamaño de partícula de la composición de dilución líquida era menor de 150 nm.

Tabla 6B: Tamaño de Partícula de la Composición Líquida Acuosa de Dilución que contiene un Concentrado Líquido de Nanoemulsión de Coenzima Q

	Tamaño de Partícula Promedio (nm)
Ensayo 1	147,5
Ensayo 2	143,8
Ensayo 3	144,0
Promedio	145,1

Ejemplo 7: Procedimiento General Usado para Preparar Concentrados Líquidos de Nanoemulsión en los Ejemplos 8 y 9

Las Tablas 8A(i) a 9C, a continuación, exponen ingredientes que se usaron para preparar los concentrados líquidos de nanoemulsión ejemplares descritos en los Ejemplos 8 y 9 a continuación. Cada uno de estos concentrados contenía un ingrediente activo no polar, un disolvente polar y un tensioactivo. Cada concentrado contenía adicionalmente un conservante natural certificado GRAS (alcohol bencílico) y se produjo, de acuerdo con este método general, en un lote de 1000 gramos (g) o 500 g (tamaños de lote indicados en las Tablas).

Cada una de las Tablas 8A(i) a 9C expone los miligramos (mg) por 2 ml de servicio de cada ingrediente en el concentrado ejemplar, el porcentaje, en peso (del concentrado total) para cada ingrediente y la cantidad en gramos (g) de cada ingrediente por 1000 g de lote. Como se indica también en cada tabla, en la columna de "fase", se dice si cada ingrediente se añade a la fase acuosa ("acuosa"), a la fase oleosa ("oleosa") o se añade posteriormente a la emulsión formada después de combinarse las fases oleosa y acuosa en la etapa de emulsión ("emulsión").

Cada uno de los concentrados líquidos de nanoemulsión expuesto en los Ejemplos 8 y 9 se preparó usando un proceso a escala experimental de los métodos proporcionados. Para preparar tamaños de lote más grandes, el proceso a escala experimental se aumentó de escala para preparar cualquiera de estos concentrados ejemplares en los Ejemplos 8-9 usando un proceso de fabricación a gran escala de los métodos proporcionados como se ha

descrito en este documento.

El proceso a escala experimental para preparar los concentrados en los Ejemplos 8 y 9 se realizó usando las siguientes etapas generales (los detalles adicionales se proporcionan en los ejemplos individuales):

5 Para preparar los concentrados, la cantidad indicada de cada ingrediente se pesó usando una Balanza Toledo (Modelo GD13x/USA), una Balanza Analítica Básica Sartorius (Modelo BA110S) o una Balanza OHAUS (Modelo CS2000). La selección de una balanza o balanzas depende del peso del ingrediente o ingredientes particulares. Para generar la fase acuosa, los ingredientes de la fase acuosa (indicados por "acuosa" en cada tabla en la columna de "fase") se añadieron en la cantidad indicada (g/lote) a un recipiente de fase acuosa (un vaso de precipitados de Pyrex®), y se mezclaron usando un homogeneizador reversible (Arde Barinco, Inc.; Modelo CJ-4E), a 30 RPM. Durante la mezcla, los ingredientes de la fase acuosa se calentaron hasta que los ingredientes alcanzaron la temperatura deseada de 60 °C, usando un plato caliente como aparato de calentamiento (un plato caliente Thermolyne Modelo N° SP46615, Bamstead International, Dubuque, Iowa). La temperatura de la fase acuosa y la velocidad de mezcla se mantuvieron hasta que se combinaron y emulsionaron las fases acuosa y oleosa. Se usó un medidor de temperatura (sonda de temperatura (Modelo N° DPP400W, Cooper-Atkins)) para evaluar (medir) la temperatura de la fase acuosa. Los ingredientes de la fase acuosa incluían un disolvente polar (agua, glicerina o propilenglicol) e ingredientes de fase acuosa adicionales, donde se indica.

20 Los ingredientes de la fase oleosa (indicados por "oleosa" en cada tabla en la columna "fase") se añadieron a un recipiente de fase oleosa (un vaso de precipitados de Pyrex®) y se mezclaron usando una mezcladora convencional (IKA® modelo N° RE-16 1 S, que es una mezcladora superior (mezcladora de laboratorio) compatible con el proceso a escala experimental). Los ingredientes de la fase oleosa incluían ingredientes activos no polares y otros ingredientes oleosos como se indica en los Ejemplos.

25 A medida que los ingredientes de la fase oleosa se mezclaban, se calentaron usando un plato caliente como un aparato de calentamiento (un plato caliente Thermolyne Modelo N° SP46615, Bamstead International, Dubuque, Iowa), hasta una temperatura deseada de 60 °C y generalmente se mezclaron a esa temperatura hasta que los ingredientes se hubieron disuelto, y se mantuvieron a esta temperatura antes de la mezcla con la fase acuosa. Se usó un medidor de temperatura (sonda de temperatura (Modelo N° DPP400W, Cooper-Atkins)) para evaluar (medir) la temperatura de la fase oleosa.

35 Después de que ambas fases hubieran alcanzado las temperaturas apropiadas y los componentes de la fase oleosa se hubieran disuelto, las fases se combinaron y emulsionaron. La emulsión se efectuó con un homogeneizador reversible (Arde Barinco, Inc.; Modelo CJ-4E). El homogeneizador reversible que se usó para mezclar los ingredientes de fase acuosa se mantuvo a 30 RPM para la mezcla durante la etapa de emulsión. Mientras se mezclaba con el homogeneizador a esta velocidad, la fase oleosa se transfirió al recipiente de fase acuosa vertiéndolo del recipiente de fase oleosa al recipiente de fase acuosa. La mezcla con el homogeneizador continuó, con el ajuste de la placa deflector en el homogeneizador para conseguir y mantener una emulsión, por ejemplo moviendo la placa deflector adicionalmente dentro de la emulsión en formación y/o fuera de la emulsión en formación. Durante el emulsionado, la emulsión en formación se enfrió rápidamente poniendo el recipiente de fase acuosa (vaso de precipitados) en un baño de agua, hasta que la temperatura del líquido alcanzó una temperatura deseada, como se indica en los Ejemplos, entre 35 °C y 43 °C, (que típicamente tarda entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 minutos).

45 En algunos ejemplos, después del emulsionado y enfriamiento rápido, se añadieron ingredientes adicionales, cuando se indica en los Ejemplos individuales/Tablas. En algunos ejemplos, el ácido cítrico se añadió después de combinar y emulsionar las fases oleosa y acuosa (indicado por "emulsión" en la columna de fase), mientras se mezclaba con el homogeneizador reversible (Arde Barinco, Inc.; Modelo CJ-4E).

50 Como una etapa final, los concentrados se filtraron usando un filtro de producto final de 100 micrómetros, antes de la evaluación adicional, dilución y/o uso.

Ejemplo 8: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen PUFA

55 Los Ejemplos 8A-8C exponen los detalles de concentrados líquidos de nanoemulsión que contienen compuestos no polares (ingredientes activos no polares) que contienen ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Los ingredientes activos no polares que contienen PUFA en las composiciones ejemplificadas eran ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6 y ácidos grasos conjugados que incluían:

60 Un compuesto de aceite de linaza, que era el Aceite de Linaza Fresco, obtenido de Barleans Organic Oils, LLC, Ferndale, WA, que contenía no menos de (NLT) 55 % de ácido alfa-linolénico C18:3 y que se añadió en una cantidad del 5% en peso (p/p) del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 2,5% de ALA;

65 Un compuesto de aceite de borraja, obtenido de Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, Dalian, Liaoning Province, China), que se obtuvo prensando y aislando aceite de las semillas de *Borago officinalis* L. Este aceite de

borraja que era el ingrediente activo no polar contenía no menos de (NLT) 22% de ácido gamma-linolénico C18:3 (GLA) y se añadió en una cantidad del 5% en peso (p/p) del concentrado final, con lo que el concentrado contenía un 1,1% de GLA;

5 Un compuesto de ácido linolénico conjugado (CLA), comercializado con el nombre comercial Tonalin[®], de Cognis Corporation, Cincinnati, OH, que contenía 1,7% en peso (p/p) de ácido Palmítico C16:0, 2,6% en peso (p/p) de ácido Esteárico C:18, 13,00% de ácido Oleico C9 C18:1, 0,20% en peso (p/p) de ácido Linoleico C9 C18:2 y 81,00% en peso (p/p) de ácido linoleico conjugado (CLA), que incluía 39,70% de isómero Conjugado C9 T11 y 39,50% de isómero Conjugado T10, C12. Este ingrediente activo no polar que contiene CLA se añadió en una cantidad del 5%
10 en peso (p/p) del concentrado final; y

Aceite de pescado, que contenía aproximadamente un 30% de DHA/EPA (comercializado con el nombre Omega 30 TG Food Grade (Non-GMO) MEG-3[™] Fish Oil de Ocean Nutrition Canada Limited, Nova Scotia, MA). El ingrediente activo no polar de aceite de pescado se añadió en una cantidad del 5% en peso del concentrado final, con lo que el
15 concentrado contenía un 1,5% de EPA + DHA.

Cada uno de los concentrados que contenían estos ingredientes activos no polares se preparó usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 7 anterior.

20 **Ejemplo 8A: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen PUFA, tensioactivo de TPGS y glicerina**

Las Tablas 8A(i)-8A(iv) exponen los ingredientes y otros detalles de los concentrados líquidos de nanoemulsión, cada uno de los cuales contiene un compuesto no polar que contiene PUFA descrito anteriormente, el disolvente
25 polar glicerina y un tensioactivo de TPGS (el tensioactivo de TPGS comercializado con el nombre Vitamina E TPGS[®] de Eastman Chemical Company). El ingrediente activo no polar que contiene PUFA específico está indicado en cada tabla.

Estos concentrados se produjeron de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 7. La glicerina se obtuvo de Pan Century Oleochemicals SDN, BHD, Johor, Malasia. Para cada uno de los concentrados, para preparar la fase oleosa, se usó el método general del Ejemplo 7, con los siguientes detalles: El tensioactivo y el conservante se
30 añadieron, mezclaron y calentaron (60 °C) hasta que el tensioactivo se hubo fundido y disuelto. El ingrediente activo no polar se añadió después, con mezcla continua y se calentó a 60 °C hasta que se combinó con la fase acuosa.

35 Durante el emulsionado de las fases acuosa y oleosa como se ha descrito en el Ejemplo 7, la emulsión se enfrió rápidamente como se ha descrito en el método general a una temperatura de 35-43 °C.

40 **Tabla 8A(i): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de un Compuesto No Polar que contiene ALA, un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Linaza (55% Omega-3) (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Glicerina (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

Tabla 8A(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja), un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Borraja (22% GLA) (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Glicerina (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

5 **Tabla 8A(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA, un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de CLA Tonalin® (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Glicerina (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

10 **Tabla 8A(iv): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado), un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GM) Aceite de Pescado Me-3™ (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	25,00
Glicerina (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	346,50

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	126,00
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	2,50
Totales	2000,000		100	500

Ejemplo 8B: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen PUFA, Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol

5 Las Tablas 8B(i)-8B(iv) exponen los ingredientes y otros detalles de los concentrados líquidos de nanoemulsión, cada uno de los cuales contiene los compuestos no polares que contienen PUFA descritos anteriormente, el disolvente polar propilenglicol y un tensioactivo de TPGS (el tensioactivo de TPGS comercializado con el nombre Vitamina E TPGS® de Eastman Chemical Company). Los concentrados se produjeron de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 7. El propilenglicol se produjo por Shell Chemicals, Alberta, Canadá, y se obtuvo del
 10 distribuidor Mitsubishi International Food Ingredients, Inc., Dublín, OH. Los ingredientes activos no polares que contienen PUFA específicos se indican en las tablas.

Para cada uno de los concentrados, para preparar la fase oleosa, se usó el método general del Ejemplo 7, con los siguientes detalles: El tensioactivo y el conservante se añadieron, mezclaron y calentaron (60 °C) hasta que el
 15 tensioactivo se hubo fundido y disuelto. El ingrediente activo no polar se añadió después, con mezcla continua y calentamiento a 60 °C hasta que se combinó con la fase acuosa.

Durante el emulsionado de las fases oleosa y acuosa de acuerdo con el método general del Ejemplo 7, la emulsión se enfrió rápidamente como se ha descrito en el Ejemplo 7, a una temperatura de 35-43 °C.

20

Tabla 8B(i): Concentrado de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene ALA, un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Linaza (55% Omega-3) (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Propilenglicol (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

25

Tabla 8B(ii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene GLA (Aceite de Borraja), un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Borraja (22% GLA) (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Propilenglicol (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

5 **Tabla 8B(iii): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene CLA, un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de CLA Tonalin® (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	50
Propilenglicol (disolvente polar)	1386	Acuosa	69,3	693
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	252
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Totales	2000,000		100	1000

10 **Tabla 8B(iv): Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene DHA (Aceite de Pescado), un 25,2% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Omega 30 TG Calidad Alimentaria (No-GM) Aceite de Pescado MEG-3™ (ingrediente activo no polar)	100	Oleosa	5	25,00
Propilenglicol (disolvente polar)	1386,00	Acuosa	69,3	346,50

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	504	Oleosa	25,2	126,00
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	2,50
Totales	2000,000		100	500

Ejemplo 9: Concentrados Líquidos de Nanoemulsión con Compuestos No Polares que contienen Coenzima Q

- 5 Los Ejemplos 9A-9C exponen los detalles de concentrados líquidos de nanoemulsión, cada uno preparado con un compuesto no polar (ingrediente activo no polar) que contiene coenzima Q, usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 7 anterior. Los ingredientes activos no polares en cada uno de estos concentrados será Coenzima Q10 (CoQ10), comercializado con el nombre comercial Kaneka Q10™ (USP Ubidecarenona) de Kaneka Nutrients, L. P., Pasadena, TX, que contiene más del 98% de ubidecarenona (ubiquinona), y se añade en una cantidad del 5,25% en peso (p/p) del concentrado final. Además del compuesto no polar, tensioactivo, disolvente polar y conservante (como se ha descrito en el Ejemplo 7), los concentrados en los Ejemplos 9A-9C contenían adicionalmente un disolvente no polar (aceite de Vitamina E comercializado por ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL, con el nombre Novatol™ 5-67 Vitamina E (D-alfa-Tocoferol; código de producto ADM 410217), que contenía al menos un 67,2% de Tocoferol y aproximadamente un 32,8% de aceite de semilla de soja); y un co-tensioactivo (un co-tensioactivo de fosfatidilcolina comercializado con el nombre S-100 por Lipoid, LLC, Newark, NJ, obtenido de extracto de soja que contenía más del 95% de fosfatidilcolina).

Ejemplo 9A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que Contiene Coenzima Q, un 17,75% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina

- 20 La Tabla 9A a continuación expone ingredientes y otros detalles de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene el ingrediente activo no polar CoQ10, el disolvente polar glicerina y un tensioactivo de TPGS (el tensioactivo de TPGS comercializado con el nombre Vitamina E TPGS® por Eastman Chemical Company). Este concentrado se produjo de acuerdo con el método general en el Ejemplo 7. La glicerina se obtuvo de Pan Century Oleochemicals SDN, BHD, Johor, Malasia).

- La fase oleosa se preparó usando los métodos generales descritos en el Ejemplo 7, con los siguientes detalles: Los ingredientes de fase oleosa se añadieron al recipiente de fase oleosa en el siguiente orden: 1) disolvente no polar; 2) conservante; y 3) co-tensioactivo y se mezclaron con la mezcladora convencional y se calentaron a una temperatura de 60 °C, hasta que el tensioactivo se hubo disuelto. El tensioactivo de TPGS se añadió después y se disolvió a 60 °C. El ingrediente activo no polar CoQ10 se añadió después y se disolvió a 60 °C durante el emulsionado de las fases oleosa y acuosa, como se ha descrito en el Ejemplo 7, la mezcla se enfrió rápidamente a una temperatura de 35-43 °C.

- 35 **Tabla 9A: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene Coenzima Q, un 17,75% de Tensioactivo de TPGS y Glicerina**

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75	Oleosa	3,75	37,5
Glicerina (disolvente polar)	1442	Acuosa	72,08	720,8
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355	Oleosa	17,75	177,5

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) del concentrado	g/lote
Fosfatidilcolina (Alcolec PC95) (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,669	6,69
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Kaneka Q10™ (ingrediente activo no polar)	105	Oleosa	5,25	52,5
Totales	2000,000		100,0000	1000

Ejemplo 9B: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene Coenzima Q, un 17,75% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol

5 La Tabla 9B a continuación expone ingredientes y otros detalles de un concentrado líquido de nanoemulsión que contiene el ingrediente activo no polar CoQ10, el disolvente polar propilenglicol y un tensioactivo de TPGS (el tensioactivo de TPGS comercializado con el nombre Vitamina E TPGS® de Eastman Chemical Company). Este concentrado se produjo de acuerdo con el método general en el Ejemplo 7. El propilenglicol se produjo por Shell
10 Chemicals, Alberta, Canadá y se obtuvo a través del distribuidor Mitsubishi International Food Ingredients, Inc., Dublín, OH.

La fase oleosa se preparó usando los métodos generales descritos en el Ejemplo 7, con los siguientes detalles: Los ingredientes de fase oleosa se añadieron al recipiente de fase oleosa en el siguiente orden: 1) disolvente no polar; 2) conservante; y 3) co-tensioactivo y se mezclaron con la mezcladora convencional y se calentaron a una temperatura de 60 °C, hasta que el co-tensioactivo se hubo disuelto. El tensioactivo de TPGS se añadió después y se disolvió a 60 °C. El ingrediente activo no polar CoQ10 se añadió después y se disolvió a 60 °C. Esta temperatura se mantuvo hasta la mezcla con la fase acuosa para la emulsión.
15

Durante el emulsionado de las fases oleosa y acuosa, como se ha descrito en el Ejemplo 7, la mezcla se enfrió rápidamente a una temperatura de 35-43 °C.
20

Tabla 9B: Concentrado Líquido de Nanoemulsión con un 5% de Compuesto No Polar que contiene Coenzima Q, un 17,75% de Tensioactivo de TPGS y Propilenglicol

Ingrediente	mg/2 ml de servicio	Fase	Porcentaje (en peso) de concentrado	g/lote
Aceite de Vitamina E (5-67) (disolvente no polar)	75	Oleosa	3,75	37,5
Propilenglicol (disolvente polar)	1442	Acuosa	72,08	720,8
Succinato de Polietilenglicol de Tocoferol (tensioactivo)	355	Oleosa	17,75	177,5
Fosfatidilcolina (Alcolec PC95) (co-tensioactivo)	13,38	Oleosa	0,669	6,69
Alcohol bencílico (conservante)	10	Oleosa	0,5	5
Kaneka Q10™ (ingrediente activo no polar)	105	Oleosa	5,25	52,5
Totales	2000,000		100,0000	1000

25

Puesto que las modificaciones resultaron evidentes para los expertos en esta materia, se pretende que esta invención esté limitada únicamente por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un concentrado líquido de nanoemulsión que comprende:

- 5 un derivado de PEG de Vitamina E en una cantidad entre el 16% y el 30% en peso del concentrado;
 un disolvente polar en una cantidad entre el 60% y el 79% en peso del concentrado;
 un ingrediente activo no polar que contiene un compuesto o compuestos seleccionados entre uno cualquiera o
 más de ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos
 conjugados, compuestos de Coenzima Q10 y fitoesteres; y
 10 el ingrediente activo no polar está presente en una cantidad entre el 5% y el 10% en peso del concentrado.

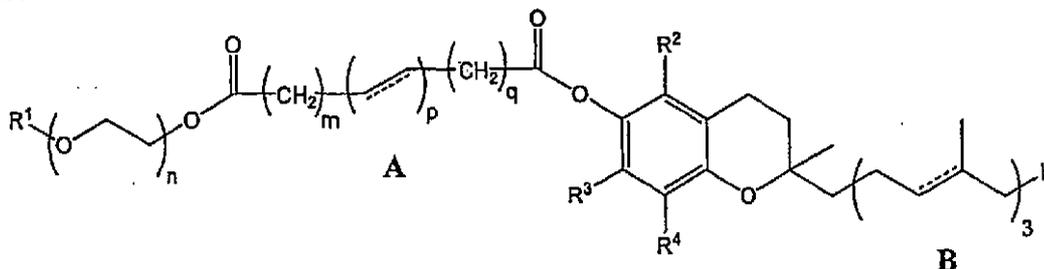
2. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 1, en el que el derivado de PEG de Vitamina E tiene un valor de HLB de entre 14 y 20.

- 15 3. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el derivado de PEG de Vitamina E es un diéster de polietilenglicol de tocoferol (TPGD).

4. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 3, en el que el TPGD se selecciona entre succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS), polietilenglicol de sebacato de tocoferol, polietilenglicol de dodecanodioato de tocoferol, polietilenglicol de suberato de tocoferol, polietilenglicol de azelaato de tocoferol, polietilenglicol de citraconato de tocoferol, polietilenglicol de metilcitraconato de tocoferol, polietilenglicol de itaconato de tocoferol, polietilenglicol de maleato de tocoferol, polietilenglicol de glutarato de tocoferol, polietilenglicol de glutaconato de tocoferol y polietilenglicol de ftalato de tocoferol.

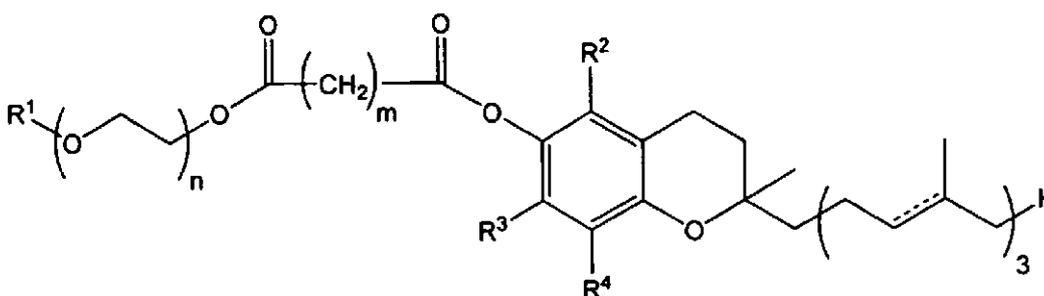
- 25 5. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 3, en el que el TPGD es un análogo de TPGS que es un compuesto expuesto en el esquema I, II o III como sigue:

Esquema I



- 30 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); cada línea discontinua es, independientemente, un enlace sencillo o doble; n es un número entero de 1 a 5000; cada uno de m y q es, independientemente, 0 o 1; y p es un número entero de 1 a 20 o

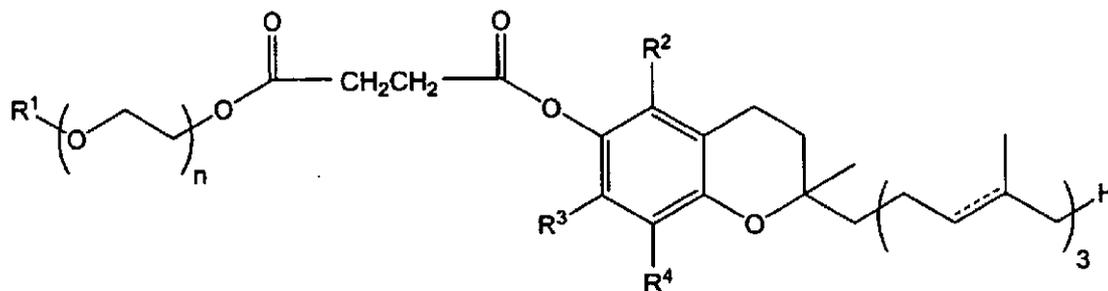
Esquema II



- 35 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno (H) o metilo (CH_3); el enlace representado por la línea discontinua es cualquiera de un enlace sencillo o doble; y m es un número entero de 1 a 20, y n es un número entero de 1 a 5000, o

40

Esquema III



en la que cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es independientemente hidrógeno (H) o metilo (CH₃) y n es un número entero de 1 a 5000.

5

6. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 4, en el que el TPGS es TPGS-1000 o D- α TPGS.

7. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la cantidad de derivado de PEG de Vitamina E es:

10

entre el 17% y el 26%; o
entre el 18% y el 26%; o
entre el 16% y el 18%; o

17%; o 18%; o 19%; o 20%; o 21%; o 22%; o 23%; o 24%; o 25% en peso del concentrado.

15

8. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el derivado de PEG de Vitamina E contiene un resto PEG seleccionado entre uno cualquiera o más de PEG-OH, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H, PEG metilado (m-PEG) y PEG ramificados.

20

9. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el ingrediente activo no polar contiene al menos un ácido graso poliinsaturado seleccionado entre ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6 y ácidos grasos conjugados.

25

10. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 9, en el que el ingrediente activo no polar contiene un ácido graso poliinsaturado seleccionado entre uno o más de ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido eicosapentaenoico (EPA), un aceite de pescado, un aceite de linaza, un aceite de borraja, un ácido alfa-linolénico (ALA), un ácido gamma-linolénico (GLA), un ácido linolénico conjugado (CLA) y un extracto de saw palmetto.

30

11. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 10, en el que: la cantidad de DHA está entre el 20% y el 90% o entre el 25% y el 85% o entre el 35% y el 70% o entre el 25% y el 40% en peso del ingrediente activo no polar;

la cantidad de EPA está entre el 5% y el 15%, entre el 5% y el 13%, o entre el 5% y el 10% en peso del ingrediente activo no polar; o

35

la cantidad de ALA está entre el 50% y el 80% o entre el 65% y el 75% en peso del ingrediente activo no polar; o la cantidad de GLA es de al menos el 22% en peso del ingrediente activo no polar.

12. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el disolvente polar es un disolvente polar prótico.

40

13. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 12, en el que el disolvente polar se selecciona entre agua, glicerina, propilenglicol, etilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol y trimetilenglicol.

14. El concentrado líquido de nanoemulsión de la reivindicación 13, en el que el disolvente polar es agua y la cantidad de agua es entre el 65% y el 76%, o entre el 68% y el 76% en peso del concentrado.

45

15. La nanoemulsión líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende adicionalmente una vitamina D.

50

16. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende adicionalmente un disolvente no polar que está en una cantidad suficiente para disolver el ingrediente activo no polar y que difiere del ingrediente activo no polar.

17. Un método para proporcionar un aditivo basado en aceite en una bebida, que comprende:

55

añadir un concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 a un medio acuoso

en una cantidad, de manera que el medio acuoso contenga una cantidad eficaz del aditivo basado en aceite.

- 5 18. El método de la reivindicación 17, en el que la bebida es agua, soda, leche, zumo o una bebida deportiva o nutricional.
19. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-16, en el que el derivado de PEG de Vitamina E es un succinato de polietilenglicol de tocoferol (TPGS).
- 10 20. Uso del concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para dilución en una bebida.
21. Uso del concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de un polvo.
- 15 22. El concentrado líquido de nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en la preparación de una bebida.

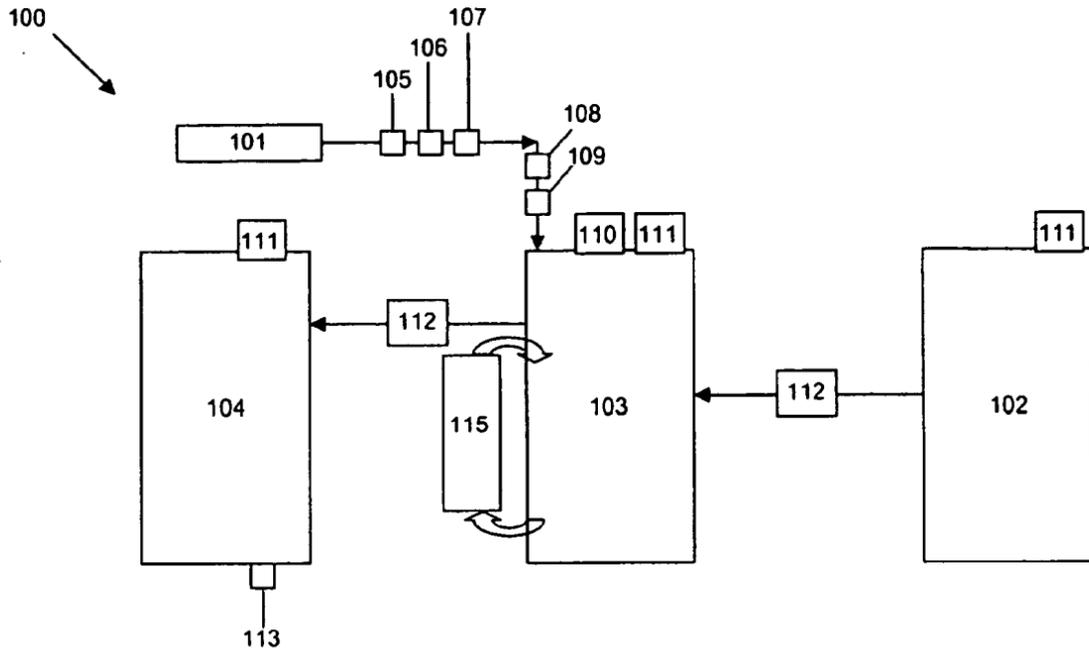


FIG. 1