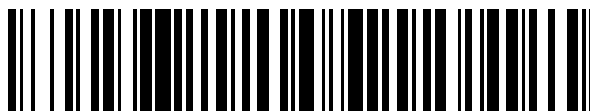


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 876**

51 Int. Cl.:

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/113 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2008 E 08854541 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2222340**

54 Título: **Nanoemulsiones**

30 Prioridad:

28.11.2007 AU 2007906504

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2014

73 Titular/es:

**COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL
RESEARCH ORGANISATION (100.0%)
Limestone Avenue
Campbell, Australian Capital Territory 2612, AU**

72 Inventor/es:

**WOOSTER, TIMOTHY JAMES;
ANDREWS, HELEN FRENCH y
SANGUANSRI, PEERASAK**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 459 876 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

Nanoemulsiones

CAMPO

[0001] La presente invención hace referencia a nanoemulsiones de aceite en agua, procesos para su preparación y su uso como excipientes de liberación de componentes activos para usar en aplicaciones oftalmológicas, dermatológicas, alimentarias, cosméticas, farmacéuticas, agroquímicas, textiles, de polímero y químicas.

ANTECEDENTES

[0002] Las emulsiones son sistemas coloidales que tienen una aplicación en muchos productos industriales como comida, cosméticos y productos farmacéuticos. Las emulsiones de aceite en agua se realizan a partir de gotas de aceite que se dispersan en una fase acuosa continua. Uno de los usos de las emulsiones en la industria consiste en liberar ingredientes activos y componentes, como por ejemplo sabores, colores, vitaminas, antioxidantes, antimicrobianos, pesticidas, herbicidas, cosméticos, nutracéuticos, fitoquímicos y productos farmacéuticos.

[0003] Los componentes activos pueden ser solubles en aceite o solubles en agua, pese a que su solubilidad en estos ambientes puede variar desde muy soluble a poco soluble. Administrar componentes activos que no son solubles en agua plantea un problema ya que requiere el uso de un excipiente apropiado para desplazar una cantidad efectiva del componente activo al lugar de acción deseado. Las emulsiones de aceite en agua se utilizan comúnmente para la liberación de componentes activos que no son solubles en agua. Los componentes activos que son solubles en aceite están disueltos/dispersos dentro de la fase oleosa de la emulsión. Los componentes activos que son poco solubles tanto en aceite como en agua pueden incorporarse como parte de la región interfacial de la emulsión de aceite en agua.

[0004] Las emulsiones que se utilizan convenientemente para liberar componentes activos sufren una cantidad de limitaciones y desventajas significativas. Las emulsiones son estructuras estables de manera cinética que se someten a la desestabilización mediante una variedad de mecanismos, resultando finalmente en una separación de fase completa de la emulsión. La tendencia de las emulsiones a alterarse físicamente a lo largo del tiempo presenta problemas para su almacenamiento y manipulación. Además, esta degradación física aumenta la probabilidad de que la preparación se encuentre en un estado por debajo de lo óptimo cuando se administra físicamente.

[0005] El tamaño (diámetro) de una emulsión de aceite en agua convencional oscila entre varios cientos de nanómetros y varios micrones. Ya que estas partículas se encuentran en el orden de o son mayores a la longitud de onda de luz tienen una apariencia opaca. Esto tiene la desventaja de alterar la claridad óptica de cualquier producto al que esté incorporada la emulsión, reduciendo el atractivo visual. Además, las emulsiones de este tamaño tienen una proporción baja de área interfacial y volumen. Esto tiene un impacto negativo sobre la habilidad de las emulsiones para disolver poco los bioactivos solubles que son solubles en una interfaz. La cantidad de un bioactivo poco soluble que puede disolverse en una interfaz estando ligado directamente a la cantidad relativa de un área interfacial.

[0006] Otra desventaja del uso de emulsiones convencionales de triglicéridos de aceite en agua para liberar ingredientes activos es que tras su ingestión oral, la liberación del activo depende de la velocidad y el alcance de la lipólisis. Pese a que las emulsiones son capaces de transportar ingredientes activos a través de un ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, la última liberación del ingrediente activo emulsionado depende de la digestión de la emulsión. La velocidad de digestión de la emulsión de triglicéridos es una función de muchos factores: pH, concentración de colipasa/lipasa, sales biliares y el área de superficie de la emulsión. El principio entre ellos es la proporción relativa entre el área interfacial de la emulsión y su volumen. Las emulsiones con mayor proporción entre el área de superficie y el volumen se someten a una lipólisis mucho más rápida que aquellas con una proporción baja de área y volumen.

[0007] Cuando una emulsión tiene un tamaño de partícula menor a 100 nm, la emulsión tiene el beneficio

añadido de volverse translúcida o incluso transparente. La formación de emulsiones muy pequeñas (por debajo de 100 nm) tiene el beneficio añadido de aumentar la cantidad relativa de área interfacial considerablemente. Un aumento en la cantidad relativa al área interfacial puede conducir a una habilidad mayor para disolver/dispersar componentes activos poco solubles en la interfaz. Además, un aumento en la cantidad relativa al área interfacial puede llevar a una velocidad más rápida de digestión mediante lipólisis comparada con las emulsiones de aceite en agua. Una velocidad mayor de lipólisis puede llevar a una liberación más rápida del ingrediente activo emulsionado.

[0008] Dos clases de emulsión que pueden tener un tamaño de partícula menor a 100 nm son las microemulsiones o nanoemulsiones. Estas dos clases de emulsión son fundamentalmente diferentes.

[0009] Una microemulsión es una emulsión que se forma de manera espontánea como resultado de la tensión interfacial ultrabaja y la energía favorable de la formación de estructura. Las microemulsiones son estables de manera termodinámica con tamaños de partículas que no cambian con el tiempo. Una desventaja de una microemulsión es que puede volverse físicamente inestable si su composición cambia, p.ej., tras la dilución, acidificación o calentamiento. La formación espontánea de una microemulsión surge de la interacción sinérgica del surfactante, co-surfactante y co-solvente para "solubilizar" de manera efectiva moléculas de aceite. Como resultado se conoce que una desventaja de las microemulsiones es que contienen una cantidad alta de surfactante relativa a la cantidad de aceite. En el caso de los alimentos, muchos surfactantes tienen un sabor amargo. Además, la OMS y la FDA han impuesto restricciones a la toma diaria de muchos de estos surfactantes.

[0010] Una nanoemulsión es una emulsión que no se forma de manera espontánea, sino que se forma mediante la aplicación de cizalladura a una mezcla de aceite, agua y surfactante. Al contrario que las microemulsiones, las nanoemulsiones son cinéticamente estables y su tamaño de partícula pueden aumentar con el tiempo mediante coalescencia, floculación y/o maduración de Ostwald. El tamaño tan pequeño de las nanoemulsiones las hace particularmente propensas a un crecimiento de partícula mediante la maduración de Ostwald. Un aumento en el tamaño de partícula de emulsión con el tiempo es desfavorable ya que la emulsión perderá su claridad acompañada con un aumento de área de superficie correspondiente.

[0011] Al igual que las microemulsiones, las nanoemulsiones pueden tener el beneficio de aparecer translúcidas/transparentes como resultado de su pequeño tamaño. Además, al igual que las microemulsiones, las nanoemulsiones tienen el beneficio de tener una proporción alta de área interfacial y volumen que puede ayudar en la disolución de bioactivos poco solubles y ayudar en la rápida digestión de la emulsión con velocidades más rápidas de lipólisis. Además, a diferencia de muchas microemulsiones, las nanoemulsiones retienen su estructura (tamaño pequeño) tras la dilución y/o acidificación. Esto puede tener el beneficio añadido de ayudar a la adsorción activa ya que actualmente se piensa que las emulsiones por debajo de 100 nm tienen una mayor habilidad para penetrar en las capas epiteliales como la piel y la mucosa oral. Otra ventaja de las nanoemulsiones consiste en que su creación requiere el uso de una cantidad significativamente más baja de surfactante en comparación con las microemulsiones. Esto proporciona a las nanoemulsiones la ventaja de incorporar menos surfactante tras la adición de cierta cantidad de activo/aceite. Esto es beneficioso desde una perspectiva toxicológica, reguladora y de sabor.

[0012] La naturaleza del aceite contenido dentro de la nanoemulsión también es importante. Resulta ventajoso tener un aceite que sea un triglicérido ya que presentan un perfil toxicológico y/o de irrigación más bajo para los humanos que los aceites sintéticos o los hidrocarburos. Existen tres clases de triglicéridos, triglicéridos de cadena corta (menos de 6 átomos de carbono en la cadena de ácido graso), triglicéridos de cadena media (de 6 a 12 átomos de carbono en la cadena de ácido graso) y triglicéridos de cadena larga (más de 12 átomos de carbono en la cadena de ácido graso). Es ventajoso si el aceite de triglicérido dentro de una nanoemulsión tiene un formato de cadena larga, con algún grado de insaturación preferiblemente ya que se ha demostrado que estos aceites proporcionan beneficios nutricionales positivos y son considerablemente más estables frente a la maduración de Ostwald.

[0013] La creación de nanoemulsiones y/o nanodispersiones utilizando triglicéridos de cadena media, especialmente miglyol 812, es conocida. Los triglicéridos de cadena media se utilizan debido a que su volumen molecular más pequeño y su solubilidad más alta en agua benefician su habilidad para formar nanoemulsiones y/o nanodispersiones. En contraste, se conoce que el gran volumen molecular de los triglicéridos de cadena larga evita que se formen fácilmente microemulsiones o nanoemulsiones transparentes.

[0014] La publicación WO 2006/087156 A1 publica nanoemulsiones de agua en aceite comprendiendo triglicéridos cápricos y surfactante.

[0015] Permanece el desafío de crear una nanoemulsión cuya fase oleosa contiene un triglicérido de cadena larga donde la emulsión tiene una magnitud de intensidad media menor a 100 nm, una alta estabilidad frente a la maduración de Ostwald y menos cantidades relativas de surfactante. La creación de dicha nanoemulsión sería ventajosa ya que aumentará la estabilidad y claridad del producto, mejorará la solubilidad de algunos activos poco solubles y mejorará las propiedades organolépticas.

SUMARIO

[0016] En un primer aspecto, se proporciona una nanoemulsión de aceite en agua que comprende hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una cadena de ácido graso de longitud de 12 átomos de carbono o más; un surfactante hidrófilico no-iónico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7; y una fase acuosa, en la que las gotas de aceite de la nanoemulsión tienen un tamaño de intensidad media menor a 100nm y la proporción de surfactante y aceite es menor a 1:1, más preferiblemente de 0,2 a 0,8:1.

[0017] En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de una nanoemulsión de aceite en agua que comprende someter hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o mayor y un surfactante no-iónico hidrófilico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y una fase acuosa para la homogeneización, sonicación o emulsión de membrana para preparar una nanoemulsión en la que las gotas de aceite tienen una magnitud de intensidad media menor a 100 nm y la proporción de surfactante y aceite es menor a 1:1, más preferiblemente de 0,2 a 0,8:1.

[0018] En un tercer aspecto, se proporciona un uso de la nanoemulsión arriba definido como un excipiente de liberación para los componentes activos.

[0019] Los componentes activos incluyen ingredientes y componentes para usar en aplicaciones alimentarias, de bebidas, cosméticas, farmacéuticas, oftalmológicas, dermatológicas, agroquímicas, textiles, de polímero y químicas.

[0020] También se proporciona como un excipiente de liberación para componentes activos comprendiendo la nanoemulsión arriba definida.

[0021] En un cuarto aspecto, se proporciona una formulación comprendiendo la nanoemulsión definida arriba y un componente activo.

[0022] En un quinto aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de la formulación arriba definida que comprende mezclar la nanoemulsión arriba definida con el componente activo.

[0023] En un sexto aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de la formulación arriba definida que comprende someter el componente activo, hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o más y un surfactante no iónico hidrofílico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y una fase acuosa para la homogeneización, sonicación o emulsión de membrana para preparar una nanoemulsión en la que las partículas de aceite tienen un tamaño medio de intensidad menor a 100 nm y la proporción de surfactante y aceite es menor a 1:1, más preferiblemente de 0,2 a 0,8:1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0024] La presente invención hace referencia a una nanoemulsión de aceite en agua, un proceso de la preparación de la nanoemulsión y el uso de la nanoemulsión para liberar los componentes activos.

[0025] La nanoemulsión de aceite en agua comprende

hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o mayor y un surfactante no-iónico hidrofílico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7; y

una fase acuosa, en la que las gotas de aceite tienen una magnitud de intensidad media menor a 100 nm y la proporción de surfactante y aceite es menor a 1:1, más preferiblemente de 0,2 a 0,8:1.

[0026] En un modo de realización, la nanoemulsión de aceite en agua comprende hasta un 40% en volumen de fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o mayor, un surfactante no-iónico hidrofílico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y un co-solvente y una fase acuosa.

[0027] La nanoemulsión también puede contener un co-surfactante que interactúa preferiblemente de manera sinérgica con el surfactante no-iónico para reducir el tamaño de partícula de la emulsión.

[0028] Para aplicaciones alimentarias, cosméticas, farmacéuticas, oftalmológicas y dermatológicas, es preferible que los componentes sean de calidad alimentaria o de calidad farmacéutica resultando así en una nanoemulsión comestible.

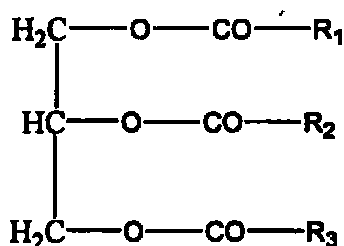
[0029] Las nanoemulsiones tienen una alta claridad, son físicamente estables frente a la maduración de Ostwald debido al uso de triglicéridos de cadena larga y tienen una buena estabilidad de formulación ya que pueden diluirse fácilmente ad infinitum. La baja proporción entre surfactante y aceite también significa que las nanoemulsiones deberían tener un atractivo organoléptico ya que los surfactantes generalmente tienen un sabor amargo. La nanoemulsión es preferiblemente de calidad alimentaria o de calidad farmacéutica y la baja proporción entre surfactante y aceite permite la incorporación de mayores cantidades de nanoemulsión en productos alimentarios antes de rebasar el nivel normativo de surfactantes sintéticos en alimentos establecido por la OMS y la FDA.

Nanoemulsión

[0030] El término "nanoemulsión" hace referencia a emulsiones de aceite en agua en las que las gotas de aceite son ultra pequeñas con un diámetro de 100 nm o menos, preferiblemente 80 nm o menor, más preferiblemente 75 nm o menor, más preferiblemente 60 nm o menor. El tamaño de gota es el promedio-Z o la magnitud de intensidad media ponderada según se ha medido mediante dispersión dinámica de luz (también conocida como espectroscopia de correlación fotónica).

Fase oleosa

[0031] La fase oleosa comprende al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o mayor. El triglicérido puede ser grasa líquida o sólida animal, vegetal, de algas o de origen sintético que es preferiblemente de calidad alimentaria con la siguiente fórmula general:



en la que R1, R2 y R3 están independientemente seleccionados de entre residuos de ácidos grasos saturados y no saturados (sin dividir y divididos) con longitud de cadenas C12 o mayores, preferiblemente C12-C24, más preferiblemente C16-C22, es decir triglicéridos de cadena larga.

[0032] Los triglicéridos de cadena larga, preferiblemente con algún grado de insaturación han mostrado una proporción de beneficios nutricionales positivos y son considerablemente más estables frente a la maduración de Ostwald. La Fig.1 es un gráfico que representa la estabilidad física de las nanoemulsiones realizadas utilizando un aceite mineral/parafina (hexadecano), un triglicérido de cadena media (miglyol 812) o un triglicérido

de cadena larga (aceite de cacahuete). La estabilidad del triglicérido de cadena larga es evidente a partir de éste gráfico.

[0033] Los ejemplos de triglicéridos de cadena larga incluye aquellos de origen animal como el aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, grasa de ballena, manteca, sebo, grasa de pollo y grasa de mantequilla; de origen vegetal como el aceite de canola, aceite de ricino, mantequilla de cacao, aceite de coco, aceite de semilla de café, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de semilla de uva, aceite de linaza, aceite de sábalo, aceite de semilla de mostaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de nuez, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de colza, aceite de fibra de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez de palma, aceite de avellana, aceite de sésamo y aceite de germen de trigo; de origen de alga como los triglicéridos sintéticos de aceite vegetal, triglicéridos fraccionados, triglicéridos modificados, triglicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados y mezclas de triglicéridos también están incluidos.

[0034] La nanoemulsión puede contener uno o más aceites adicionales como triglicéridos de cadena corta, por ejemplo triacetín, tributirina, tricaprilina y miglyol; aceites minerales por ejemplo aceites alcanos como decano, tetradecano, hexadecano y octadecano; y aceites de sabor por ejemplo limoneno, aceite de mandarina, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de lima u otros aceites cítricos, aceite de yerbabuena, aceite de melocotón, aceite con sabor a vainilla y de vainillina; y aceites aromáticos por ejemplo de yerbabuena, aceite de árbol del té, aceite de eucalipto, de mentha arvensis, aceite de madera de cedro, de menta verde, aceite de naranja, aceite de lemin y de clavo.

[0035] La proporción de triglicérido y aceite adicional es preferiblemente de 1:0 a 1:1.

[0036] La cantidad total de aceite en la nanoemulsión incluyendo un triglicérido de cadena larga y un aceite adicional si está presente puede ser de 0,01 a 70% en peso, preferiblemente de 0,01 a 50% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 40% en peso.

Surfactante no iónico hidrofílico

[0037] El surfactante hidrofílico no-iónico tiene un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y es preferiblemente un surfactante hidrofílico de calidad alimentaria o de calidad farmacéutica como los polisorbatos (polietilenglicol sorbitán de ésteres de ácido graso), polietilenglicol alquil éteres, ésteres de azúcar, aceites grasos polietoxilados, co-polímeros bloque de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic), surfactantes aquilfenol polietilenglicol, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, ésteres poliglicerol, diésteres de ácido graso polietoxilado, monoésteres y diésteres de ácido graso-PEG, ésteres de ácidos grasos glicerol polietilenglicol y transesteres de aceite de alcohol o mezclas de la misma.

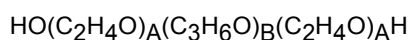
[0038] Los surfactantes no iónicos incluyen:

polisorbatos por ejemplo monoésteres de polioxietileno sorbitán incluyendo monolaurato de sorbitán polioxietileno (Tween 20), monopalmítico de polioxietileno sorbitán (Tween 40), monoestearato de polioxietileno sorbitán (Tween 60), tristearato de polioxietileno sorbitán (Tween 65) y monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80);

surfactantes de azúcar por ejemplo monopalmítico de sacarosa, monolaurato de sacarosa, diestearato de sacarosa 3 Crodesta F-10, diestearato de sacarosa, monoestearato Crodesta F-110, dipalmítico de sacarosa, monoestearato de sacarosa Crodesta F-160, monopalmítico de sacarosa, monolaurato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

copolímeros bloque de polioxietileno-polioxipropileno que están disponibles bajo varios nombres comerciales incluyendo las series Synperonic PE (ICI), Pluronic.RTM. series (BASF), Emkalyx, Iutrol 8BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Plurodac.

[0039] Los copolímeros bloque de polioxietileno-polioxipropileno también son conocidos como "polioxameros" y tienen la fórmula general:



en el que A y B denotan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente.

[0040] Los polioxameros cuando A es 1-100 y B es 1-100 y combinaciones de los mismos son apropiadas para usar en las nanoemulsiones de la presente invención.

[0041] La cantidad de surfactante hidrofílico en la nanoemulsión puede ser de 0,1 a 15% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, más preferiblemente de 3 a 7% en peso.

Co-surfactante

[0042] La nanoemulsión también puede contener un co-surfactante que es preferiblemente un surfactante que actúa de manera sinérgica con el surfactante no-iónico hidrofílico para alterar la curvatura interfacial. Esta tensión interfacial se reduce, permitiendo una formación de emulsión más fácil.

[0043] Preferiblemente el co-surfactante es de calidad alimentaria o de calidad farmacéutica.

[0044] Los co-surfactantes de calidad alimentaria adecuada incluyen:

ésteres de ácido graso de sorbitán como el monolaurato de sorbitán (Span 20), monopalmitato de sorbitán (Span 40), tristearato de sorbitán (Span 65), monoestearato de sorbitán (Span 60), monooleato de sorbitán (Span-80) y trioleato de sorbitán (Span 85);

fosfolípidos como la lecitina de huevo/soja por ejemplo epikuron, topcithin, leciprime, lecisoy, emulfluid, emulpur, metarin, emultop, lecigran, lecimulthin, ovothin lyso lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada lisofosfatidilcolina, cardiolipina, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, glicerol fosfatídico, glicerol fosfatidil, fosfatidilserina y mezclas de fosfolípidos con otros surfactantes; y

surfactantes iónicos como estearoil lactilato de sodio y estearoil lactilato de calcio.

[0045] La cantidad de co-surfactante en la nanoemulsión puede ser de 0,1 a 15% en peso. Preferiblemente el co-surfactante está presente en una proporción relativa al surfactante no-iónico hidrofílico de 0:1 a 2:1, más preferiblemente de 0:1 a 1,3:1 y más preferiblemente de 0,5:1 a 1,3:1.

Fase acuosa

[0046] La fase acuosa puede ser tanto agua purificada o ultrapura, salina, o solución salina.

[0047] El equilibrio de agua tras la inclusión de todos los otros componentes de formulación en la nanoemulsión puede ser de 50 a 100% en peso, preferiblemente de 40 a 99,99% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,90% en peso.

Co-solvente

[0048] En un modo de realización preferido, la nanoemulsión también contiene un co-solvente. El co-solvente reduce la tensión interfacial de la fase acuosa que permite así la formación de gotas de emulsión más pequeñas.

[0049] Los co-solventes adecuados incluyen alcoholes C1-C10 como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol y decanol; polioles como glicerol, 1,2 propandiol, 1,3 propandiol, polietilenglicol y polipropilenglicol; así como cadenas largas de alcoholes grasos. Preferiblemente, el solvente es un alcohol C1-C4, más preferiblemente etanol.

[0050] La cantidad de solvente en la nanoemulsión puede ser de 0 a 70% en peso, preferiblemente de 0 a 50% en peso, más preferiblemente de 15 a 45%.

Componente activo

[0051] El componente activo es cualquier componente que sea un aceite, aceite-soluble, particiones de parte

oleosa, poco soluble en aceite y agua o soluble o capaz de dispersarse en una interfaz que imparta a la nanoemulsión tanto un color, aroma, sabor, efecto antimicrobiano, efecto de embellecimiento, efecto que promueve la salud, efecto o técnica de prevención de enfermedades, o efecto de curación de enfermedades.

[0052] Los componentes activos pueden ser ingredientes de comida o bebida como suplementos de comida, aditivos de comida, aromas, aceites aromáticos, colores, sabores y edulcorantes; cosméticos; farmacéuticos como medicamentos, péptidos, proteínas y carbohidratos; nutracéuticos; fitoquímicos; vitaminas; ácidos grasos poliinsaturados esenciales; extractos de planta; agroquímicos como pesticidas y herbicidas; textiles, polímeros; y químicos.

[0053] Los componentes activos adecuados incluyen:

fitoquímicos como polifenoles (p.ej., catequina, epicatequina, galato de epicatequina, quercetina y resveratrol), carotenoides (p.ej., licopeno, luteína, ésteres de luteína, β -caroteno, retinilo, retinilo palmitato y ceaxantina), ubiquinona (CoQ10) y fitoesteroles;

vitaminas como la vitamina A (p.ej., retinol y palmitato de retinol), Vitamina D (p.ej., calciferol), vitamina E (p.ej., tocoferol, acetato de tocoferol y palmitato de tocoferol), vitamina K (p.ej., K1- filoquinona y K2- menaquinona) ácidos grasos poliinsaturados esenciales como ácido linoléico, ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico;

sabores como aceites de sabor natural por ejemplo aceite cítrico, limoneno, aceite de mandarina, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de lima, aceite de yerbabuena, aceite de melocotón, aceite con sabor a vainilla y de vainillina o materiales de sabor sintético por ejemplo alcohol hexílico, laurato etílico, aceite de sabor a manzana, aceite de sabor a fresa, benzaldehído, aldehído cinámico, aceite con sabor a paprica, butirato de citronelilo, acetato de feniletilo, propionato de etilo, decanoato de etilo, butirato de etilo, hexanoato de etilo, aceite con sabor a brandy, aldehído hexil, aceite con sabor a mora, felandreno, aceite con sabor de arándano, sabor a miel, aceite de nerol, aceite con sabor a regaliz, aceite con sabor a arce, caprilato de etilo y aceite con sabor a sandía;

y aceites aromáticos como menta, aceite de árbol del té, aceite de eucalipto, mentha arvensis, aceite de madera de cedro, menta verde, aceite de naranja, aceite de lemin y de clavo.

[0054] La cantidad de surfactante hidrofílico en la nanoemulsión puede ser de 0,1 a 50% en peso, preferiblemente de 0,01 a 10% en peso.

Aditivos

[0055] La nanoemulsión puede contener aditivos como estabilizadores, antioxidantes, conservantes, agentes reguladores, agentes inductores de cambio, polímeros agentes de ponderación y proteínas. Los estabilizadores pueden ser agentes modificadores del pH, agentes de anti-cremado o de anti-espumación o agentes que imparten estabilidad a la nanoemulsión. Los ejemplos de estabilizadores incluyen oleato de sodio, glicerina, xilitol, sorbitol, ácido ascórbico, ácido cítrico y edetato de sodio. Los antioxidantes incluyen carotenoides, por ejemplo alfatocoferol o sus derivados, que son miembros de la familia de Vitamina E, β -caroteno, luteína, licopeno, ácido ascórbico, trolox, β -caroteno, polifenoles como catequina, epicatequina, galato de epicatequina, quercetina, resveratrol, palmitato ascorbilo y butilhidroxitolueno (BHT). Los agentes reguladores incluyen fosfato de sodio, ácido cítrico, ácido fórmico y ácido ascórbico. Los ejemplos de agentes que inducen la carga incluyen deoxicolato de sodio, sulfato laurílico de sodio, ácido deoxicólico, estearilamina, oleilamina, quitosán y cetil trimetil amonio bromuro. Los agentes de ponderación incluyen aceites vegetales bromurados. Los ejemplos de polímeros y proteínas incluyen hidrocoloide como goma guar, pectina, xantan y alginato.

[0056] La cantidad de aditivo en la nanoemulsión puede ser de 0 a 50% en peso, preferiblemente de 0 a 25% en peso, más preferiblemente de 0 a 10% en peso.

Proceso

[0057] El proceso para preparar la nanoemulsión en su sentido más amplio incluye someter la fase oleosa comprendiendo el triglicérido, surfactante hidrofílico, fase acuosa y el co-solvente y/o co-surfactante cuando está

presente a una homogeneización, una sonicación o una emulsificación de membrana, preferiblemente una homogeneización de alta cizalladura. La interacción entre el surfactante hidrofílico y el co-solvente y/o el co-surfactante cuando está presente reduce la tensión interfacial de la emulsión que conduce a una mejor homogeneización y a una nanoemulsión de menor tamaño de partícula. La homogeneización puede llevarse a cabo utilizando cualquier aparato adecuado de homogeneización conocido como un microfluidizador (como el Microfluidizador Microfluidics M-110Y de MFIC Corporation), un homogeneizador de alta presión (como el fabricado por Gauline, Avestin o Niro Soavi y similares) o una sonda de ultrasonidos a presiones como 1000 bar. Los ejemplos del aparato que pueden utilizarse para la sonicación incluyen homogeneizadores ultrasónicos de Hielscher, homogeneizadores ultrasónicos de Branson, homogeneizadores ultrasónicos de Cole-Palmer u homogeneizadores ultrasónicos de Omni Ruptor 4000. La emulsificación de membrana puede realizarse utilizando por ejemplo un homogeneizador de membrana Polytron PT 3100 o un homogeneizador de membrana LiposoFast (Avestin, Canada). El número de pases a través del aparato de homogeneización puede variar dependiendo del tamaño de partícula deseado de las nanoemulsiones, normalmente 5 pases es suficiente.

[0058] En un modo de realización, la nanoemulsión puede prepararse añadiendo el surfactante hidrofílico y el co-surfactante a la fase oleosa comprendiendo un triglicérido y aceite adicional si está presente. Preferiblemente, el aceite de triglicérido y el aceite adicional se premezclan. La combinación de aceite/surfactante se mezcla entonces con una solución que contiene la fase acuosa y el co-solvente utilizando cualquier aparato mezclador conocido adecuado como un mezclador rotor-estator a 12.000 rpm durante aproximadamente 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se somete entonces a la homogeneización.

[0059] La formulación puede prepararse mezclando la nanoemulsión con el componente activo, preferiblemente mezclando a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado como 12 horas a temperatura ambiente o durante varias horas a temperaturas elevadas por ejemplo a 60°C. En otro modo de realización, la formulación puede prepararse mezclando el componente activo con los componentes de la emulsión y la mezcla resultante se homogeneiza entonces. La formulación final es generalmente clara, lo que indica que la nanoemulsión ha disuelto/incorporado el componente activo.

Formulación

[0060] La nanoemulsión puede funcionar como un excipiente de liberación para componentes activos que pueden ser solubles en aceite, partición de fase oleosa o poco solubles tanto en aceite como en agua. Los componentes activos pueden estar atrapados en la nanoemulsión e incorporados a una formulación manteniendo su estabilidad.

[0061] Se apreciará por aquellos especialistas en la técnica que es más preferible preparar la nanoemulsión como un concentrado, preferiblemente con un contenido oleoso del 15% al 40% de volumen. Las mismas nanoemulsiones también pueden prepararse con contenidos oleosos mucho más bajos, p.ej. de 0,1 a 10% en volumen. Pese a que es preferible que la nanoemulsión se prepare como un concentrado, también es preferible añadir la nanoemulsión a un producto alimentario en forma diluida oscilando entre 0,01 y 30% en volumen.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0062]

La Fig.1 es un gráfico que compara el cambio en el tamaño de partícula de una nanoemulsión a lo largo del tiempo para dos nanoemulsiones de triglicérido elaboradas utilizando: i) un triglicérido de cadena media (miglyol 812); y ii) un triglicérido de cadena larga (aceite de cacahuete).

La Fig. 2 son gráficos que describen las distribuciones típicas del tamaño de partícula de las nanoemulsiones descritas en los ejemplos 2-6 como: i) una distribución de tamaño de partícula de intensidad ponderada ii) una distribución de tamaño de partícula de volumen ponderado mediante dispersión dinámica de luz.

La Fig.3 es un gráfico que muestra la estabilidad física (el cambio en el tamaño de partícula medio a lo largo del tiempo durante su almacenamiento a 24°C) de las nanoemulsiones descritas en los ejemplos 2-6.

La Fig.4 es un gráfico que compara la habilidad de las emulsiones de aceite de canola de diferentes tamaños para solubilizar (disolver) fitosterol. Las emulsiones eran: i) una emulsión de aceite de canola convencional (600nm de diámetro, 0,5% en peso de polisorbato 80); ii) una emulsión de aceite de canola homogeneizada de alta cizalladura (160nm de diámetro, 5,6% en peso polisorbato 80); iii) una emulsión de aceite de canola microfluidizado (130 nm de diámetro, 5,6% en peso polisorbato 80); iv) una nanoemulsión de aceite de canola según se describe en el Ejemplo 5 (50 nm de diámetro).

La Fig.5 es un gráfico comparando la solubilidad del resveratrol en: i) agua; ii) un triglicérido de cadena larga; iii)

una emulsión convencional de triglicérido de cadena larga (0,6 µm de diámetro, 0,5% en peso polisorbato 80); y iv) una nanoemulsión comestible según se describe en el ejemplo 11.

EJEMPLOS

[0063] La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitadores.

Condiciones de procesamiento

[0064] Una nanoemulsión de aceite de triglicéridos se preparó creando una pre-emulsión de una mezcla de ingredientes según se describe en los ejemplos siguientes utilizando un mezclador rotor-estator de silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos. Las nanoemulsiones se prepararon a partir de pre-emulsiones utilizando un microfluidizador Microfluidics M-110Y (MFIC Corporation, Newton, MA, USA) con una cámara de interacción F20 Y 75 µm y una cámara auxiliar H30 Z 200 mm en línea. Las nanoemulsiones transparentes se prepararon sometiendo las pre-emulsiones a 5 pases (salvo que se indique lo contrario) a 1000 bar.

Ejemplos de formulación

[0065] Los ejemplos de formulaciones dispuestas abajo tienen varios factores que contribuyen al pequeño tamaño de partícula de emulsión. Es una interacción entre el aceite (o una mezcla de aceites), un surfactante hidrofílico, un co-solvente y un co-surfactante que crea una tensión interfacial favorablemente baja que permite la reducción del tamaño de partícula de la emulsión hasta alrededor de 50-60 nm. La formulación principal es un aceite de triglicérido con una longitud de cadena lateral igual a o mayor a 12 átomos de carbono, mono éster polioxietileno de sorbitán (Tween) como el surfactante hidrofílico y etanol como el co-solvente. Diferentes tipos de nanoemulsión surgen de los diferentes co-surfactantes utilizados, estos incluyen: varias lecitinas, surfactantes monoéster de sorbitán (Span) y un estearoil lactilato de sodio y muchos co-surfactantes similares.

[0066] Se ha descubierto que todos los ejemplos de formulación funcionan igual de bien con cualquiera de los aceites de triglicéridos.

Ejemplo 1: Una nanoemulsión de aceite de cacahuete - Tween / Etanol

[0067] Se preparó una nanoemulsión de aceite de cacahuete en agua añadiendo 12 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) a 23 gramos de aceite de cacahuete. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 2 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador™ a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm y una alta claridad óptica. Si se diluye con agua (10 a 99% disolución) la nanoemulsión mostrada no cambia en tamaño durante un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0068] *Contenido oleoso:* Si la proporción de Tween 80 y aceite se mantiene igual esta formulación funcionará hasta con un contenido oleoso del 25-30%.

[0069] Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante de polioxietileno: Tween 40 y Tween 60. Contenidos Tween oscilando entre 6g y más de 30g.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Grasa/Aceite: Grasa de ballena, grasa de manteca, aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de pescado, aceite de girasol, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de coco, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de maíz, o cualquier otro aceite de triglicérido o combinaciones de los mismos.

Ejemplo 2: Nanoemulsión de aceite de linaza - Tween / Ethanol / Emultop IP

[0070] Se preparó una nanoemulsión de aceite de linaza añadiendo 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 5 gramos de Emultop IP (lisolecitina) a 22,5 gramos de aceite de linaza. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm, obtuvo una alta claridad óptica y no cambió el tamaño ni la claridad óptica en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0071] *Contenido oleoso:* Si las proporciones de Tween 80 y co-surfactante con el aceite se mantienen iguales

esta formulación funcionará hasta con un contenido oleoso del 25-30%.

[0072] Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante de polioxietileno: Tween 40 y Tween 60. Contenidos Tween oscilando entre 6g y más de 30g.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Grasa/Aceite: Grasa de ballena, grasa de mantequilla, aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de pescado, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de coco, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de maíz, o cualquier otro aceite de triglicéridos o combinaciones de los mismos.

Ejemplo 3: Nanoemulsión de aceite de atún - Tween / Etanol / Centromix E

[0073] Se preparó una nanoemulsión de aceite de atún añadiendo 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolecitina) a 22,5 gramos de aceite de atún. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó entonces con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm, obtuvo una alta claridad óptica y no cambió el tamaño ni la claridad óptica en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0074] **Contenido oleoso:** Si las proporciones de Tween 80 y co-surfactante con aceite se mantienen iguales esta formulación funcionará hasta con un contenido oleoso del 25-30%.

[0075] Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante polioxietileno: Tween 40 y Tween 60. Contenidos Tween oscilando entre 6g y más de 30g.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Aceite: Aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de pescado, aceite de girasol, aceite de cacahuete y aceite de linaza.

Ejemplo 4: Nanoemulsión de aceite de cacahuete - Tween / Etanol / Span 80

[0076] Se preparó una nanoemulsión de aceite de cacahuete añadiendo 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 6 gramos de monooleato sorbitán (Span 80) a 22,5 gramos de aceite de cacahuete. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó entonces con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm, obtuvo una alta claridad óptica y no cambió el tamaño ni la claridad óptica en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0077] **Contenido oleoso:** Si la proporción de Tween 80 y co-surfactante se mantiene igual esta formulación funcionará hasta con un contenido oleoso del 25-30%.

Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante de polioxietileno: Tween 40 y Tween 60. Contenidos Tween oscilando entre 6g y más de 30g.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Aceite: Aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de girasol y aceite de linaza.

Ejemplo 5: Nanoemulsión de aceite de canola - Tween / Etanol / Estearoil lactilato de sodio

[0078] Se preparó una nanoemulsión de aceite de cacahuete añadiendo 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 5 gramos de estearoil lactilato de sodio (SSL) a 22,5 gramos de aceite de canola. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante

obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm, obtuvo una alta claridad óptica y no cambió el tamaño ni la claridad óptica en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0079] Contenido oleoso: Si la proporción de Tween 80 y co-surfactante se mantiene igual esta formulación funcionará hasta con un contenido oleoso del 25-30%.

Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante de polioxietileno: Tween 40, Tween 60 y Tween 80, contenidos de Tween en un intervalo entre 6g y hasta 30g.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Aceite: Aceite de semilla de uva, aceite de pescado, aceite de girasol, aceite de cacahuete y aceite de linaza.

Ejemplo 6: Una nanoemulsión de aceite mezclado - Tween | Etanol | lecitina

[0080] Una mezcla de nanoemulsión de aceite de triglicérido se preparó añadiendo 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolectina) a 22g de una mezcla 50:50 de aceite de cacahuete y miglyol que se ha premezclado cuidadosamente. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm, obtuvo una alta claridad óptica y no cambió el tamaño ni la claridad óptica en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0081] Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Surfactante de polioxietileno: Tween 40, Tween 60 y Tween 80. Aceite: Aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de pescado, aceite de girasol y aceite de linaza.

Contenido etanol: un contenido de etanol en fase acuosa oscilando entre 20 y 50%.

Substituciones: El aceite adicional, miglyol puede sustituirse con cualquier aceite miscible mutuamente incluyendo: tributirina, tricaprilina, triacetín, limoneno, aceite de naranja, aceite de limón, decano, tetradecano y hexadecano.

Ejemplo 7: Nanoemulsión de aceite de sabor Ejemplo A concentrado claro de aceite sabor naranja

[0082] Se preparó una nanoemulsión de aceite sabor a naranja mezclando por completo 9g de aceite de naranja con 11,5 gramos de aceite de cacahuete. A esta mezcla de aceite de naranja/aceite de cacahuete se añadió 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 5 gramos de Emultop IP (lisolectina). Esta mezcla de aceite/emulsionante se combinó entonces con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un microfluidizador a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión de sabor a naranja resultante obtuvo un tamaño de partícula de 45 nm y una alta claridad óptica. Esta nanoemulsión de aceite con sabor a naranja se añadió a agua mineral con gas un 0,01% en peso para crear agua mineral con gas con sabor a naranja.

Ejemplos comparativos

[0083]

Tabla 1: Resumen de tamaño, claridad y estabilidad física de las dispersiones hechas formulaciones utilizando un triglicérido de cadena media miglyol

Ejemplo	Núcleo de	Tamaño	Alta claridad	Estable	Diluable en agua (claridad mantenida con la disolución)
8 nano-dispersión	Miglyol 812	< 40 nm	sí	No	No
9 nanoemulsión	Miglyol 812	45 nm	sí	No	sí
10 nanoemulsión	Miglyol 812	60 nm	sí	No	sí

Ejemplo comparativo 8: Nanodispersiones de aceite en agua de triglicérido de cadena media

Lecitina de soja	17,3%
Polisorbato 80	34,0%
Miglyol 812	34,5%
etanol	14,2%

Preparación:

[0085] Parte A - nanodispersión: Se mezclaron miglyol 812 y polisorbato 80. La lecitina de soja se disolvió en etanol y se añadió a esta mezcla mezclando con un manto de agitación magnética. La solución resultante fue un líquido homogéneo claro, indicando la formación de la nanodispersión.

[0086] Parte B - dilución con agua: La dilución de esta solución con agua a 50°C, en un contenido oleoso del 10%, condujo a la formación de una dispersión blanca turbia que obtuvo un tamaño promedio de partícula de 2 micrómetros, indicando la formación de una emulsión con un tamaño convencional.

Ejemplo comparativo 9: Nanoemulsión de triglicérido de cadena media

[0087] Una nanoemulsión de triglicéridos de cadena media se preparó añadiendo 8 gramos de mono-éster de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolecitina) a 22g de miglyol 812 que se había premezclado cuidadosamente. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó entonces con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un microfluidizador™ a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula inicial de 45nm e inicialmente una alta claridad óptica. Sin embargo, esta nanoemulsión era inestable para la maduración de Ostwald y su tamaño aumentó a lo largo de varias semanas hasta el punto en el que la nanoemulsión perdió claridad, con referencia a la figura 1.

Ejemplo comparativo 10: Nanoemulsión de triglicérido de cadena media utilizando Tween 80

[0088] Una nanoemulsión de triglicérido de cadena media se preparó añadiendo 24 gramos de monoéster de polioxietileno sorbitán (Tween 80) a 23,5g de miglyol 812. Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de agua con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador™ a 1000 bar y 5 pases. La dispersión resultante obtuvo un color azulado transparente y un tamaño de partícula de 60nm indicando la formación de una nanoemulsión de alta claridad de un triglicérido de cadena media. Sin embargo, esta nanoemulsión era inestable para la maduración de Ostwald y su tamaño aumentó a lo largo de varias semanas hasta el punto en el que la nanoemulsión perdió claridad a las cuatro semanas.

Ejemplos de liberación bioactiva

Ejemplo 11: Nanoemulsión de Resveratrol

[0089] Un suplemento nutricional se creó combinando resveratrol en polvo con una nanoemulsión de triglicérido clara. Brevemente, 300 mg de resveratrol de alta pureza se combinó con 100 ml de una nanoemulsión formulada de acuerdo con cualquiera de los ejemplos 1-3 mezclando a temperatura ambiental durante 4 horas. La solución resultante fue clara y no hubo indicios de partículas de resveratrol insoluble, indicando que la nanoemulsión había disuelto el resveratrol. Esta formulación funcionará igual de bien con las sustituciones siguientes:

Se añade resveratrol a la mezcla de ingrediente de emulsión, como un polvo sólido o disuelto/disperso en uno de los ingredientes, tanto antes de la formación de pre-emulsión o justo antes de la microfluidización.

Ejemplo 12: Nanoemulsión de fitosterol

[0090] Un suplemento nutricional se creó dispersando fitosterol en polvo con los ingredientes de fase oleosa (aceite de triglicérido, surfactante y/o co-surfactante) de los ejemplos 1-7 y calentando por encima de 100°C. Esta solución de fitosterol, aceite y surfactante se combinó entonces con 120g de una solución 3 a 1 agua y etanol utilizando un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un microfluidizador™ 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula inicial de 45nm y una alta claridad óptica. El análisis HPLC demostró que las nanoemulsiones preparadas de esta manera pudieron disolverse con un alcance mucho mayor en comparación con el aceite, o con una emulsión de tamaño convencional Figura 3.

Ejemplo 13: Nanoemulsión de β -caroteno

[0091] Un suplemento nutricional o un agente colorante natural se creó mediante la nanoemulsificación de β -caroteno que se disolvió/dispersó en un aceite de triglicérido. Se mezcló 23g de un aceite cargado de β -caroteno (p.ej., 30% Betatene en aceite de oliva) por completo con 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolectina). Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un microfluidizador™ 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 50 nm, una alta claridad óptica, un color rojo de profundidad natural y no cambió su tamaño en el periodo de almacenamiento de 30 días.

Ejemplo 14: Nanoemulsión de luteína

[0092] Un suplemento nutricional, o agente colorante natural se creó mediante la nanoemulsificación de una mezcla de luteína y ésteres de luteína que se disolvieron/dispersaron en un aceite de triglicérido. Se mezcló por completo 23g de un aceite cargado de luteína/éster de luteína (p.ej. 15% Xangold en aceite de oliva de Cognis) con 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolectina). Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un Microfluidizador™ a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 50 nm, obtuvo una alta claridad óptica, un color naranja de profundidad natural y no cambió el tamaño en un periodo de almacenamiento de 30 días.

Ejemplo 15: Nanoemulsión de palmitato de retinol

[0093] Un suplemento nutricional, un agente colorante natural, o un ingrediente cosmético se creó mediante la nanoemulsificación de una mezcla 1:1 de palmitato de retinol en aceite y aceite vegetal. Brevemente, 12g de aceite de girasol cargado con palmitato de retinol (p.ej. Palmitato-Vitamina A 1,0 Mio IU/G - BASF) y 12g de aceite de girasol, fue mezclado por completo con 8 gramos de monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80) y 8 gramos de Centromix E (lisolectina). Esta mezcla de aceite/surfactante se combinó con 120g de una solución 3 a 1 de agua y etanol con un mezclador rotor-estator de Silverson a 12.000 rpm durante 2 minutos para formar una pre-emulsión. La pre-emulsión se homogeneizó entonces con un microfluidizador™ a 1000 bar y 5 pases. La nanoemulsión resultante obtuvo un tamaño de partícula de 50 nm, una alta claridad óptica, un color amarillo natural y no cambió de tamaño en un periodo de almacenamiento de 100 días.

[0094] Los ejemplos anteriores con aceite de atún también pueden actuar con un ejemplo bioactivo ya que el aceite de atún es bioactivo.

[0095] En la presente especificación, excepto donde el contexto requiera lo contrario debido al lenguaje expreso o la implicación necesaria, la palabra "comprender" o variaciones como "comprende" o "comprendiendo" se utiliza con un sentido exclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características declaradas pero sin implicar la presencia o adición de otras características adicionales en varios modos de realización de la invención.

[0096] Se entenderá por aquellos especialistas en la técnica de la invención que pueden realizarse muchas modificaciones sin alejarse del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una nanoemulsión de aceite en agua que comprende hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de 12 átomos de carbono o mayor; un surfactante hidrofílico no-iónico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7; y una fase acuosa, en la que las gotas de aceite tienen un tamaño medio de intensidad menor a 100 nm y la proporción de surfactante y aceite es menor a 1:1.
2. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las gotas de aceite tienen un diámetro de 80nm o menor, 75nm o menor o 60 nm o menor.
3. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el triglicérido es aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, grasa de ballena, manteca, sebo, grasa de pollo y grasa de mantequilla; de origen vegetal como el aceite de canola, aceite de ricino, mantequilla de cacao, aceite de coco, aceite de semilla de café, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de lino, aceite de sábal, aceite de semilla de mostaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de nuez de palma, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de colza, aceite de fibra de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez de palma, aceite de avellana, aceite de sésamo, aceite de germen de trigo, aceite vegetal, triglicérido sintético, triglicérido fraccionado, triglicérido modificado, triglicérido hidrogenado, triglicérido parcialmente hidrogenado o mezclas de los mismos.
4. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 3, que también comprende uno o más aceites adicionales.
5. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la proporción entre el triglicérido y el aceite adicional se comprende entre 1:0 y 1:1.
6. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el surfactante hidrofílico no iónico se selecciona de entre polisorbatos, alquil éteres de polietilenglicol, ésteres de azúcar, aceites grasos polietoxilados, copolímeros bloque de polioxietileno-polioxipropileno, surfactantes de alquilfenol polietilenglicol, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, ésteres de poliglicerol, diésteres de ácido graso polietoxilado, monoésteres y diésteres de ácido graso-PEG, ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol y transésteres de aceite de alcohol o mezclas de los mismos.
7. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende un co-solvente.
8. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende un co-surfactante.
9. Una nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el co-surfactante está presente en una proporción relativa al surfactante hidrofílico no iónico comprendida entre 0:1 y 2:1, 0:1 y 1,3:1 o 0,5:1 y 1,3:1.
10. Un proceso para preparar una nanoemulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende el hecho de someter un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una longitud de cadena de ácido graso de al menos 12 átomos de carbono o mayor y un surfactante hidrofílico no iónico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y una fase acuosa para la homogeneización, la sonicación o la emulsificación de membrana para preparar una nanoemulsión en la que las partículas de aceite tienen un tamaño medio de intensidad menor a 100 nm y la proporción entre surfactante y aceite es menor a 1:1.
11. Un excipiente de liberación para un componente activo comprendiendo la nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1.
12. Una formulación comprendiendo la nanoemulsión de acuerdo con la reivindicación 1 y un componente activo.
13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 12 en la que el componente activo se selecciona de suplementos alimentarios, aditivos alimentarios, aromas, aceites aromáticos, colores, sabores, edulcorantes, cosméticos, productos farmacéuticos, nutracéuticos, fitoquímicos, vitaminas, ácidos grasos esenciales poliinsaturados, extractos de planta, productos agroquímicos, textiles, polímeros y productos químicos.

14. Un proceso para preparar la formulación de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende mezclar la nanoemulsión con el componente activo.
15. Un proceso para preparar la formulación de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende el hecho de someter el componente activo hasta un 40% en volumen de una fase oleosa comprendiendo al menos un 50% en volumen de un triglicérido con una cadena de ácido graso de una longitud de 12 átomos de carbono o mayor y un surfactante hidrófilico no-iónico con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor a 7 y una fase acuosa para la homogeneización, sonicación o la emulsificación de membrana, para preparar una nanoemulsión en la que las partículas de aceite tienen un tamaño medio de intensidad menor a 100 nm y la proporción entre el surfactante y el aceite es menor a 1:1.

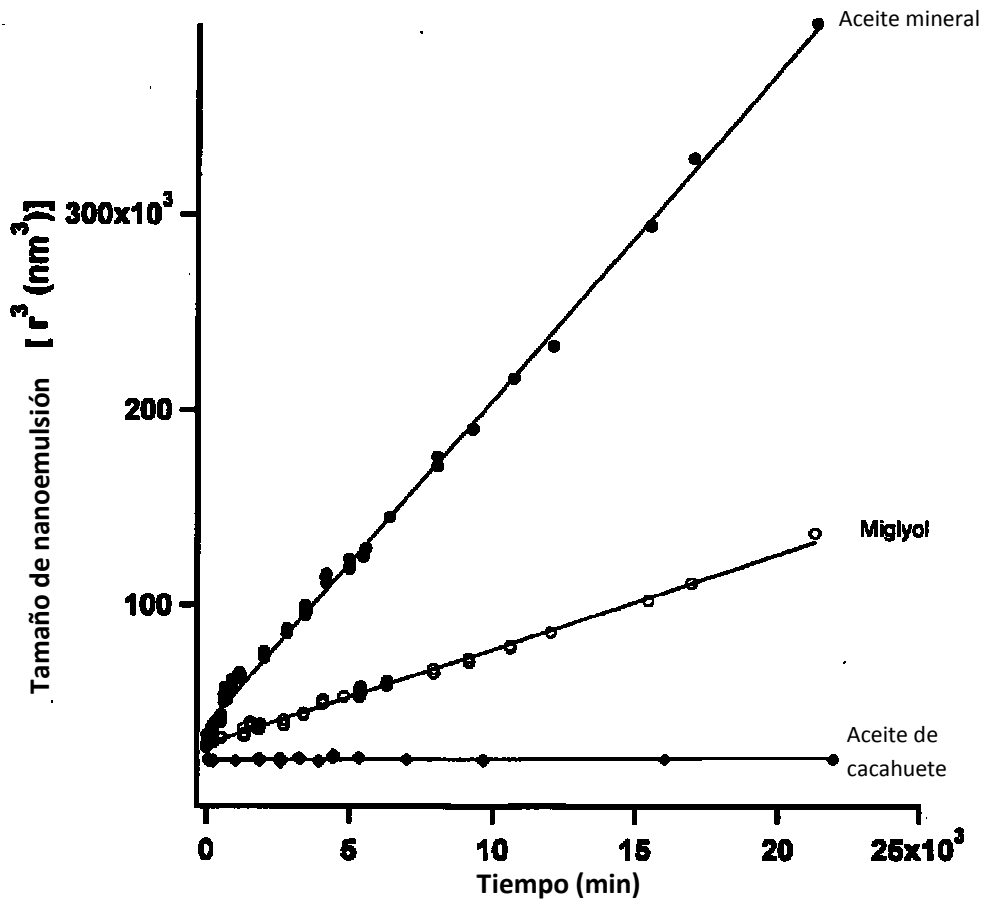


Fig. 1

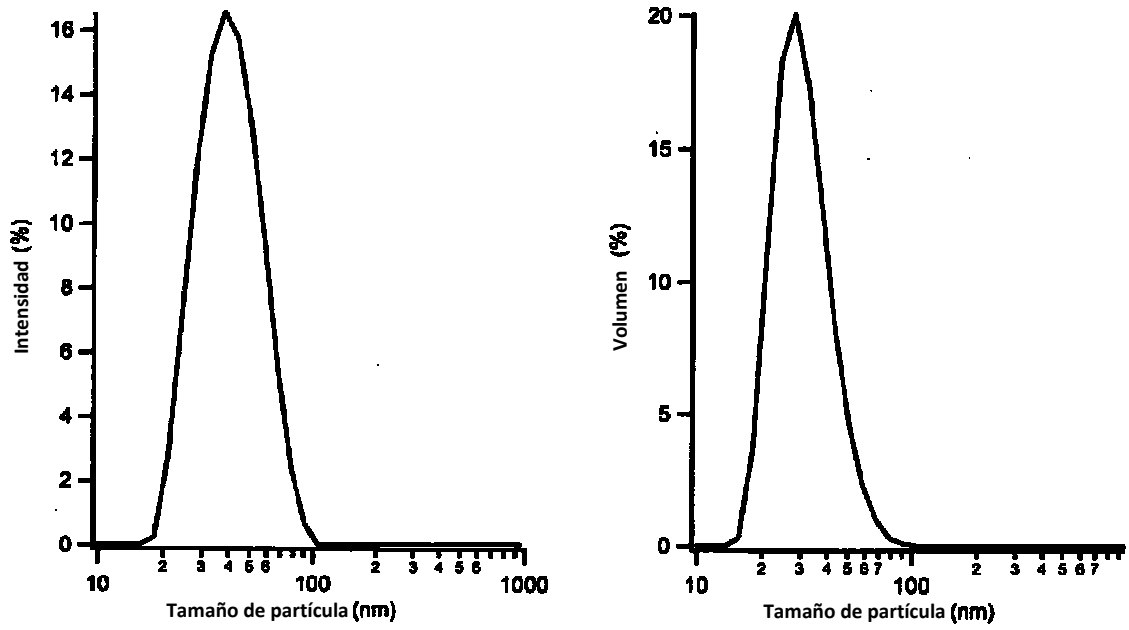


Fig. 2

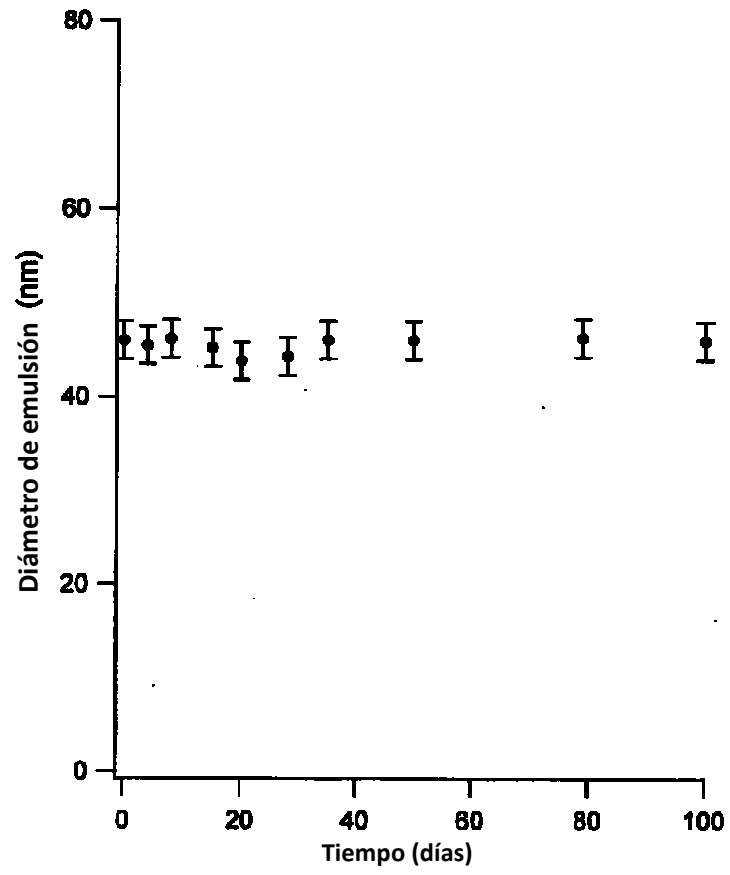


Fig. 3

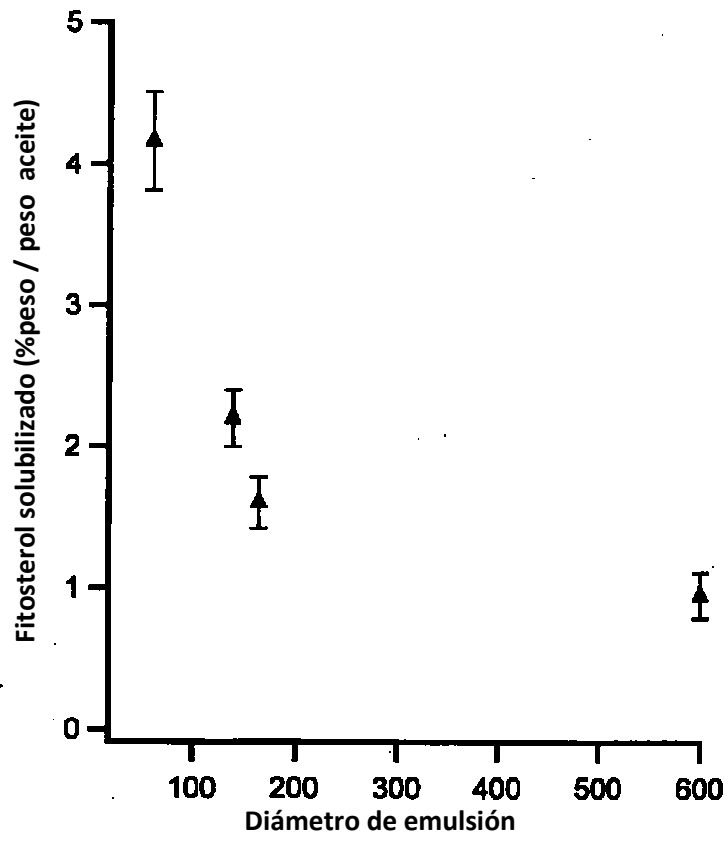


Fig. 4

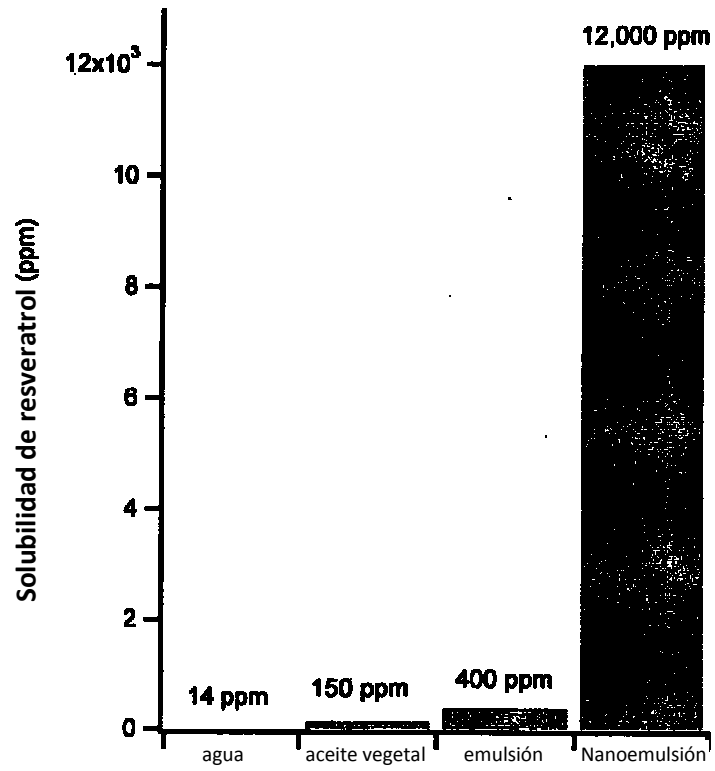


Fig. 5