

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 715**

21 Número de solicitud: 201531406

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A23D 7/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

01.10.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.04.2017

71 Solicitantes:

SOLUTEX NA, LCC (100.0%)
495 Brickell Avenue, Suite 1705
33131 Miami FL Florida US

72 Inventor/es:

MORENO EGEA, Fernando y
MARTINEZ-FEREZ, Antonio

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN Y ESTABILIZACIÓN DE EMULSIONES CON OMEGA-3 MEDIANTE REDES CRISTALINAS ISOMÉTRICAS DE DERIVADOS DE CELULOSA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a unas nuevas emulsiones estructuradas en una red cristalina isométrica de derivados de celulosa que contiene aceite Omega-3 distribuido homogéneamente en la emulsión. La emulsión de la invención ha sido diseñada para tener una mayor estabilidad, biodisponibilidad y gastro-resistencia y puede emplearse en nutrición enteral o parenteral, en alimentos médicos especiales, suplementos nutricionales como complemento a la dieta, nutrición deportiva o nutrición infantil entre otras.



Figura 1. Emulsión

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se enmarca dentro del campo de la nutrición especializada, tanto en
5 nutrición clínica enteral y parenteral, como nutrición dietética y nutracéutica. Las emulsiones de la presente invención pueden emplearse para la elaboración de alimentos médicos especiales necesarios para complementar las necesidades nutricionales en sujetos que padecen enfermedades con carencias dietéticas relacionadas, así como suplementos nutricionales como complemento a la dieta, nutrición deportiva o nutrición infantil entre otras.

Antecedentes de la invención

Las emulsiones son mezclas de varios líquidos inmiscibles. Existen diversos tipos de emulsiones, los dos tipos de emulsiones más comunes son las de tipo aceite en agua (O/W) y agua en aceite (W/O). Las emulsiones O/W están formadas por una fase oleosa (apolar)
15 dispersa en una fase acuosa (polar), mientras que las emulsiones W/O se refieren a una fase acuosa dispersa en otra fase de tipo oleoso.

En general, las emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables y las fases que la componen tienden a separarse por diferentes mecanismos. Sin embargo, las emulsiones
20 pueden estabilizarse cinéticamente, incluso por largos periodos de tiempo, usando dos tipos de sustancias, los emulsionantes y los estabilizantes que retardan o inhiben los mecanismos de desestabilización. La noción de estabilidad es por supuesto relativa, pero se refiere a una casi ausencia de cambio durante un período de tiempo suficientemente largo para el propósito de la aplicación práctica, lo cual puede variar de algunos minutos a algunos años.

El tipo de emulsión que se forma depende del tipo de agentes emulsificantes utilizados. Cuando se emplean tensioactivos predominantemente solubles en aceite se forman emulsiones W/O y cuando se emplean tensioactivos solubles en agua producen emulsiones O/W, según una regla empírica (regla de Bancroft) que permite predecir el tipo de emulsión que
30 se formará.

Esta clasificación simple no siempre es adecuada, ya que se pueden formar otros tipos de emulsiones llamadas múltiples o complejas (OW/O o W/OW). Las emulsiones del tipo OW/O son emulsiones que consisten en gotas de aceite dentro de gotas de agua que están dispersas
35 en una fase continua de aceite. Las emulsiones W/OW están formadas por gotas de agua dispersas en gotas de aceite que a su vez están dispersas en una fase continua acuosa. Las

emulsiones múltiples se encuentran en forma espontánea en ciertas circunstancias, o pueden prepararse a propósito.

5 Teniendo en cuenta el tipo de fase externa y fase interna, se pueden clasificar las emulsiones dentro de tres categorías basándose en el porcentaje de fase interna: emulsiones de baja fase dispersa, mediana fase dispersa y alta fase dispersa.

10 Las emulsiones con un porcentaje en volumen de fase interna por debajo del 25% se denominan de baja relación de fase interna, las emulsiones que contienen un porcentaje entre el 25% y 60% reciben el nombre de emulsiones de media relación de fase interna, y finalmente la emulsiones con un contenido entre el 60-70% del volumen total se denominan emulsiones de alto contenido de fase interna. El porcentaje de volumen de la fase interna tiene una gran influencia sobre las propiedades de la emulsión, de hecho en estas últimas las interacciones entre gotas dominan los efectos.

15 Las emulsiones del tipo OW de baja fase interna son las que más se usan comercialmente, y se caracterizan por su baja viscosidad y por su comportamiento newtoniano en condiciones de flujo.

20 Desde las últimas décadas se utilizan emulsiones OW para la vehiculización de principios activos de diferente naturaleza. Además de los ejemplos típicos relacionados con productos lácteos, mayonesas, aderezos y salsas, pueden destacarse otros ejemplos más significativos relacionados con la liberación controlada de aromas (EP 1116515), principios activos liposolubles tales como ácido linoleico conjugado (CA 2455226 C), ácido erúico (US 5773073
25 A), ésteres de esteroides (US 20060029622 A1) o fitoesteroides (WO 99/63841), vitaminas como beta-caroteno (US 6007856 A), licopeno (WO 2014051116 A1), luteína (CN 104366508 A), zeaxantina (US 20140170247 A1), vitamina A (US 3089823 A) o D (US 2463738 A), antioxidantes como por ejemplo tocoferoles (EP 0868918 B1), flavonoides (WO 2011049629 A2), polifenoles (US 20090208472 A1) o curcumina (CN 100486567 C), nutraceuticos como la
30 coenzima Q10 (US 20090142324 A1) y fármacos como benzodiazepina (WO 2003004015 A1) o mezclas de antiinflamatorios no esteroideos (US 8512687 B2) entre otros.

35 Los ácidos grasos Omega-3 son una familia de ácidos grasos polinsaturados, dentro de los cuales se incluyen entre otros el ácido alfa linolenico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexanoico (DHA) y el ácido docosapentanoico (n-3) DPA. Se trata de ácidos grasos esenciales que en los mamíferos no pueden ser sintetizados a partir de otras sustancias

y que por tanto deben ser incorporados a la dieta. El ALA se transforma en EPA y DHA en el organismo, pero la tasa de conversión es muy baja. Algunas fuentes con alto contenido en EPA y DHA son los organismos marinos, incluyendo entre otros pescados, como por ejemplo salmón, anchoveta, krill, o alga, fuentes con alto contenido en ALA son por ejemplo nueces, semillas de chia, cáñamo, lino o camelina, entre otras.

El DHA es el ácido graso (n-3) más abundante en el cerebro de los mamíferos, y su contenido se modifica en función de parámetros como la ingesta de los diferentes tipos de ácidos grasos, y la edad, disminuyendo su contenido a medida que aumenta la edad.

Los nervios del sistema central y periférico contienen ácidos grasos predominantemente poliinsaturados. Los ácidos grasos Omega-3 son un componente de las neuronas, las terminaciones nerviosas, la mielina y las membranas nucleares (Bourre J et al, 1989).

Los ácidos grasos Omega-3 presentan propiedades neuroprotectoras y son una opción en el tratamiento de varias enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurológicos. La administración de altas dosis de Omega-3 se asocia con un menor riesgo de Alzheimer, (Mazereeuw G et al, 2012). También se han comprobado efectos beneficiosos en el tratamiento de trastornos emocionales clínicos con EPA (Dyall SC, 2015).

El aporte adecuado de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 es esencial para el funcionamiento cerebral: incrementan la fluidez de las membranas neuronales y actúan como segundos mensajeros en los sistemas de neurotransmisión, además de contribuir en muchos otros aspectos de la función neuronal (Mirnikjoo B et al, 2001; Yehuda S et al, 1999). El DHA está implicado en la mielinización (Durand G et al, 1999) y es importante en la eficiencia sináptica (Uauy R et al, 2000) y en la velocidad de la transmisión (Yehuda S et al, 1999), lo que podría aumentar la eficiencia en el procesamiento de la información. Los efectos de los Omega-3, especialmente el DHA, en el desarrollo y percepción visual e, incluso, en la dislexia, pueden estar relacionados con el hecho de que mejoran la función fotorreceptora de los bastones y la agudeza visual y aseguran el normal desarrollo de la retina en humanos (Birch EE et al, 1992a; Birch EE et al, 1998). En relación a la memoria, en investigación con animales se ha observado que el DHA afecta significativamente el desarrollo neuronal del hipocampo y la función sináptica en el hipocampo en desarrollo en neuronas suplementadas con DHA, la actividad sináptica espontánea es significativamente mayor, y los fetos de rata privados de DHA muestran inhibición del crecimiento y la sinaptogénesis en las neuronas del hipocampo. Estos hallazgos pueden explicar la mejoría de los procesos cognitivos tras suplementación con

DHA y por qué la deficiencia de Omega-3 en la dieta se asocia con déficit en el aprendizaje (Cao D et al, 2009) La velocidad con la que la información es percibida y adquirida depende, hasta cierto punto, de la presencia del DHA (Cheatham CL et al, 2006).

- 5 El consumo de pescado por la madre durante el embarazo da como resultado una mejor memoria visual de reconocimiento de cosas nuevas y unos mayores resultados de las puntuaciones de inteligencia verbal o lingüística en niños incluso después de los 8 años de edad (Oken E et al, 2005; Hibbeln JR et al, 2007). El consumo materno de suplementos con 1200 mg de DHA y 800 de EPA está asociado a unas puntuaciones superiores en los tests de
- 10 inteligencia infantiles estandarizados (Oken E. et al, 2005). Una ingesta sub-óptima de pescado por las madres, por debajo de 340 mg/semana, se asocia a niños situados en el cuartil inferior en inteligencia verbal y en menores puntuaciones en las puntuaciones sobre comportamiento pro-social, movimientos motores, comunicación y desarrollo de habilidades sociales (Hibbeln JR et al, 2007). Los Omega-3 también pueden ser beneficiosos en niños con dificultades del
- 15 aprendizaje, ayudando a mejorar la velocidad de lectura en niños que padecen dislexia (Lindmark L et al, 2007).

La mayoría de los lípidos que se usan en alimentación, incluyendo los ácidos grasos Omega-3, están en forma de tri-glicéridos (TG). La distribución y composición de los ácidos grasos en los

20 tri-glicéridos dietéticos tiene un impacto en su biodisponibilidad y por consiguiente en su función en el cuerpo. Durante la digestión, los tri-glicéridos dietéticos a su encuentro con las lipasas gastrointestinales resultan en la formación de mono-glicéridos (MAG) sn-2 y dos ácidos grasos libres que se absorben por los enterocitos. En los enterocitos, los sn-2 MAG se reaccionan de nuevo a tri-glicéridos y se liberan dentro de la circulación linfática via quilomicrones.

25 En el caso de insuficiencia enzimática, la administración de tri-glicéridos digeridos parcialmente, como los MAG, puede ayudar a la solubilización intraluminal y la absorción de los enterocitos. Los mono-glicéridos se pueden así identificar como potenciales vehículos de ácidos grasos en condiciones de baja actividad con lipasas (Cruz-Hernández C et al, 2012).

30 Generalmente los aceites en forma de MAG se producen por esterificación de ácidos grasos libres con glicerol seguido de purificación por destilación en paso corto. Se pueden producir varios isómeros de MAG: sn-1(3)-MAG y sn-2-MAG. Los sn-2 MAG insaturados (como el EPA y DHA) no son estables y se isomerizan rápidamente para dar lugar al sn-1(3)-MAG.

35

El Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo, incluye algunos de los ácidos grasos Omega-3, como puede verse en la Tabla 1.

5

Tabla 1. extracto del reglamento UE N° 432/2012.

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos	Declaración	Condiciones de uso de la declaración	N° boletín de la EFSA
Ácido alfa-linolénico	El ácido alfa-linolénico contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo.	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos que son, como mínimo, fuente de ácido alfa-linolénico de acuerdo con la declaración FUENTE DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 que figura en el anexo del Reglamento (CE) n° 1924/2006. Se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 2 g de este ácido graso.	2009; 7(9):1252 2011; 9(6):2203
Ácido docosahexaenoico	Ácido docosahexaenoico contribuye a mantener el funcionamiento normal del cerebro.	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos que contienen un mínimo de 40mg de ácido docosahexaenoico por 100g y por 100Kcal. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 250mg de ácido docosahexaenoico.	2010; 8(10):1734 2011; 9(4):2078

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos	Declaración	Condiciones de uso de la declaración	Nº boletín de la EFSA
Ácido docosahexaenoico	Ácido docosahexaenoico contribuye al mantenimiento de la visión en condiciones normales	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos que contienen un mínimo de 40 mg de ácido docosahexaenoico por 100g y por 100Kcal. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 250mg de ácido docosahexaenoico.	2010; 8(10):1734 2011; 9(4):2078
Ácido eicosapentaenoico (EPA) Ácido docosahexaenoico (DHA)	Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico contri buyen al funcionamiento normal del corazón	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos que son, como mínimo, fuente de EPA y DHA de acuerdo con la declaración FUENTE DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 que figura en el anexo del Reglamento (CE) nº 1924/2006. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 250mg de EPA y DHA.	2010; 8(10):1796 2011; 9(4):2078
Ácido linoleico	El ácido linoleico contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos que aporten un mínimo de 1,5 g de ácido linoleico por 100 g y 100 Kcal. Se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 10 g de ácido linoleico.	2009; 7(9):1276 2011; 9(6):2235

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos	Declaración	Condiciones de uso de la declaración	Nº boletín de la EFSA
Ácido oleico	La sustitución de grasas saturadas por grasas insaturadas en la dieta contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo. El ácido oleico es una grasa insaturada	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos con alto contenido de ácidos grasos insaturados, de acuerdo con la declaración ALTO CONTENIDO DE GRASAS INSATURADAS que figura en el anexo del Reglamento (CE) nº 1924/2006	2011; 9(4):2043
Ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados	La sustitución de grasas saturadas por grasas insaturadas en la dieta contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo (los ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados son grasas insaturadas).	Esta declaración solo puede utilizarse respecto a alimentos con alto contenido de ácidos grasos insaturados, de acuerdo con la declaración ALTO CONTENIDO DE GRASAS INSATURADAS que figura en el anexo del Reglamento (CE) nº 1924/2006	2011; 9(4):2069 2011; 9(6):2203

Las SPMs son unos nuevos potentes productos bioactivos endógenos, derivados de los ácidos grasos esenciales que se sintetizan mediante la incorporación esteroespecífica y posicional de una, dos o tres moléculas de oxígeno molecular en el ácido graso esencial, usando como sustrato el EPA, DHA, DPA o ARA en una reacción catalizada por lipooxigenasas de ácidos grasos, ciclooxigenasas de tipo-2, acetiladas por aspirina y varias oxidasas del Citocromo P450.

Los primeros mediadores lipídicos, derivados del ARA, fueron descritos por Serhan CN et al (Serhan CN et al, 1984), y su actividad pro-resolutiva fue descubierta por el Dr. Serhan (Serhan CN et al, 2000; Levy et al, 2001). Posteriormente se han descrito otros mediadores lipídicos, resolvinas (Serhan CN et al, 2000) y protectinas derivadas del DHA (Serhan CN et al, 2002; Hong S et al, 2003) y del EPA, así como las maresinas derivadas del DHA. También se han

identificado maresinas resolvinas y protectinas derivadas del DPA n-3 más recientemente (Dalli et al, 2013).

Dentro de la familia de las SPMs podemos encontrar: lipoxina A4, 15-epi-lipoxina A4, lipoxina B4, 15-epi-lipoxina B4, RvE1, 18S-RvE1, 20-hidroxi-RvE1, RvE2, 18S-RvE2, 18S-RvE3, 18R-RvE3, MaR1, 7S-MaR1, 13R,14S- MaR2, 14S-hidroperoxi-DHA,PDX, 14S,21R-diHDHA, 14R,21S-diHDHA, 14R,21R-diHDHA, 14S,21S-diHDHA, 16,17-diHDHA, 16,17-Epoxy-DHA, 7,8-epoxy-17S-HDHA, PD1, 10S,17S-HDHA, 16,17S-diHDHA, 16,17-Epoxy-DHA, RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6, AT-Rv D1, AT-Rv-D2, AT-RvD3, AT-RvD4, 10S,17S-HDPAn-6, ,17-HDPAn-6, 7,14-HDPAn-6, 10S,17S-HDPAn-6, 7,17-HDPAn-6, 15S-HETE, 15R-HETE, 5S-HEPE, 5R-HEPE, 11S-HEPE, 11R-HEPE, 12S-HEPE, 12R-HEPE, 15 S-HEPE, 15R-HEPE, 18S-HEPE, 18R-HEPE, 4S-HDHA, 7S-HDHA, 10S-HDHA, 11S-HDHA, 14S-HDHA, 14R-HDHA, 17S-HDHA, 17R-HDHA, 20S-HDHA, 17S-HDPAn-6, 14S-HDPAn-6, 10S-HDPAn-6, 17S-HDPAn-3, 14S-HDPAn-3, 10S-HDPAn-6, 17-HpDPAAn-3, 17-hidroperoxi-DPAAn-3, RvD1n-3DPA, RvD2 n-3DPA, RvD5 n-3DPA, PD1 n-3DPA, PD2 n-3DPA, 14-HpDHA, MaR1 n-3DPA, MaR2 n-3DPA y MaR3 n-3DPA entre otros.

En el Mercado existen diversas emulsiones comerciales que contienen Omega-3, como por ejemplo Incromega™, una emulsión de Omega-3 que contiene 250mg de EPA+DHA por dosis (5 g de emulsión), en forma de jarabe o sachets. La emulsión Tegor Omega-3, se vende en botellas de 250 ml y contiene 800 mg de EPA y 400 mg de DHA por dosis, además de vitamina C y E. Ωmelife™ Smooth DHA500 TG, es una emulsión que contiene Omega-3 de rápida biodisponibilidad y producida con tecnología de microencapsulación, esta emulsión contiene un 70% mínimo de Omega-3, y un 55% mínimo de DHA. Otras emulsiones de Omega-3 que pueden encontrarse en el mercado son OTEC™ 250CL-K o Nutegrity™. Fresenius dispone de una emulsión enriquecida en Omega-3 para nutrición parenteral en botellas de vidrio de 50 o 100 ml o ampollas de 10 ml con un contenido de EPA entre 1.25 y 2.82 g y contenido en DHA entre 1.44 y 3.09 g por 100 ml de emulsión.

La emulsión de Smartfish se presenta en sachets de 5 g que contienen 2250 mg de aceite de salmón, con un contenido de 630 mg de Omega-3, de los cuales 245 mg son EPA y 245 mg son DHA.

Coromega® es una emulsión que contiene 650 mg Omega-3 en forma de tri-glicérido, que se presenta en dosis de 2.5 g, de los cuales 350 mg son EPA y 230 mg son de DHA, y que

demuestra una mayor absorción en un estudio llevado a cabo en 10 sujetos comparando con el consumo de un aceite equivalente encapsulado (Raatz SK et al, 2009).

5 Omega Swirl, de Barlean's es un líquido estabilizado en forma de gel con el sabor y textura de un smoothie que contiene aproximadamente 720 mg EPA y DHA en forma de triglicérido por 15 mililitros de composición.

La emulsificación del aceite de pescado evita el paso fisiológico normal y aumenta su absorción (Ikeda I et al, 2000), por lo que diseñar emulsiones que contengan Omega-3 es una forma de
10 aumentar la biodisponibilidad de este y sus efectos beneficiosos. Garaiova I et al (Garaiova et al, 2007) reportaron un aumento en la absorción de ácidos grasos de cadena larga altamente insaturados y su incorporación en los ácidos grasos plasmáticos al administrar aceite de pescado pre-emulsificado. Raatz SK et al, también reportaron resultados similares a corto plazo al emplear un aceite de pescado emulsificado. La biodisponibilidad del aceite emulsificado está
15 relacionado con el tamaño de partícula de la emulsión, por lo que resulta un parámetro crucial a la hora de diseñar emulsiones.

Los derivados sintéticos de la celulosa se han utilizado tradicionalmente como agentes de relleno, algunos de ellos no metabolizables, ligantes en procesos de granulación o simplemente
20 espesantes. La celulosa microcristalina por ejemplo, ha sido utilizada de forma generalizada como agente de relleno en alimentos bajos en calorías. Por su parte, la carboximetilcelulosa, se usa principalmente para aumentar la viscosidad de alimentos. En otras ocasiones, se han utilizado como simples fuentes de fibra dietética insoluble.

25 Más recientemente, se han descubierto otras aplicaciones para los derivados sintéticos de la celulosa como agente enmascarante (CN104274836-A), material encapsulante de alimentos (WO2015104440-A1) o en el diseño de micro y nanocápsulas de liberación controlada (CN103432588-A), en especial resistentes a la digestión gástrica (WO2015102189 A1), diseño de comprimidos bioadhesivos (EP 2344140 B1) y mucoadhesivos (UA99889-C2), como
30 agentes desintegrantes de matrices sólidas (US20150238424 A1) o mejoradores de la compresibilidad en pastillas y píldoras (EP 2595611 A2).

Las emulsiones comerciales no tienen una estructura dinámica interna ordenada. Las gotas de aceite están dispersas en una matriz líquida (medio de dispersión) de una forma desordenada,
35 y normalmente se asume que están estadísticamente distribuidas, tendiendo a coalescer con el tiempo. Muchas de ellas son además insolubles o difícilmente solubles en otras matrices

líquidas, lo que unido a los defectos organolépticos relacionados con su olor a pescado y las pobres características fluidodinámicas que conducen a un elevado residuo en boca, hacen difícil que el consumidor elija esta forma de tomar Omega-3.

Además las emulsiones comerciales no son flexibles ni adaptables a la forma química en que se encuentra el Omega-3 en la emulsión (mono-glicérido, di-glicérido, tri-glicérido, etil ester), al ratio entre ellas ni a la proporción en que se encuentran. Asimismo, tamaños de partícula final por debajo de 1 micra y distribución de tamaños de partícula homogéneos no son fácilmente alcanzables en las emulsiones comerciales.

10 Descripción breve de la invención

La presente invención se refiere a una nueva emulsión de aceite Omega-3 en agua (O/W), distribuida tridimensionalmente en una red cristalina cúbica isométrica de derivados celulosa formada por la mezcla de al menos dos tipos de celulosa, que contiene al menos un emulsificante y es soluble en cualquier disolución acuosa. Además la emulsión puede contener curcumina o derivados de la curcumina, así como cualquier vehículo farmacológicamente aceptable.

La red cristalina isométrica de derivados celulosa de la invención está formada por una mezcla de al menos dos tipos de celulosa, que se seleccionan entre otros de: celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, etilhidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxietil metil celulosa, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa, etil metil celulosa, etilcelulosa y/o metilcelulosa.

Esta red cristalina isométrica de derivados celulosa es la encargada de estabilizar la emulsión de aceite en agua y su contenido en la emulsión es inferior al 5% en peso.

El aceite Omega-3 de la emulsión puede obtenerse a partir de aceite de pescado, aceite de kril, aceite de origen vegetal, aceite microbiano y combinaciones de estos, y contiene al menos un 1% en peso de EPA y DHA que pueden estar en la emulsión en forma de ácido graso libre, etil éster, mono-glicérido, di-glicérido, tri-glicérido y combinaciones de estos.

La emulsión de aceite en agua distribuida tridimensionalmente de la invención puede emplearse en nutrición enteral y parenteral en diferentes formas de presentación como pueden ser sachets, jarabes, embotellado, en forma de geles, entre otras y puede usarse en suplementos dietéticos, productos nutraceuticos, alimentos médicos, preparaciones farmacéuticas, nutrición deportiva o nutrición infantil entre otros.

La emulsión de la presente invención, se puede obtener mediante la mezcla de una fase acuosa que contiene al menos dos tipos de celulosa formando una red tridimensional con una fase aceitosa que contiene el aceite Omega-3 y al menos un emulsificante. La figura 1 muestra una imagen real del aspecto de la emulsión descrita en la presente invención.

5 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Muestra una imagen real de la emulsión de la invención.

Figura 2. Muestra la distribución de tamaños de partícula de la emulsión, el porcentaje de partículas frente al diámetro de partícula, para una emulsión que contiene aceite Omega-3.

Figura 2. Muestra la distribución de tamaños de partícula de la emulsión, el porcentaje de partículas frente al diámetro de partícula, para una emulsión que contiene aceite Omega-3.

15 Descripción detallada de la invención

El uso de los valores especificados en esta solicitud, deben entenderse, a no ser que expresamente se indique lo contrario, como aproximaciones a dichos valores. Los valores numéricos de la solicitud representan varias realizaciones particulares de la invención, pero no deben considerarse como limitantes de la misma.

La presente invención va dirigida a una nueva emulsión de aceite en agua (O/W), que contiene Omega-3, y que es útil para su uso en nutrición enteral o parenteral. Esta emulsión está estructurada en una red cristalina isométrica de derivados celulosa, formada por una mezcla de al menos dos tipos de celulosa que permiten la distribución homogénea del aceite Omega-3 en una estructura tridimensional, lo que permite una mayor estabilidad, biodisponibilidad y gastro-resistencia (liberación controlada) del Omega-3 de la emulsión, así como una menor coalescencia comparada con las emulsiones comerciales, la emulsión además contiene al menos un emulsificante y es soluble en cualquier disolución acuosa.

La emulsión de la invención permite obtener emulsiones con un tamaño de partícula en torno a los 500 nm y los 1000 nm, lo que aumenta la biodisponibilidad.

En una realización particular, la emulsión de la invención contiene además cualquier vehículo farmacológicamente aceptable.

En una realización particular el contenido total de celulosa en la emulsión de la invención es inferior al 5% en peso de la emulsión.

En otra realización particular de la invención, el contenido de celulosa en la emulsión es inferior al 4%.

5 En otra realización particular de la invención, el contenido de celulosa en la emulsión es inferior al 3%.

10 En otra realización particular de la invención, el contenido de celulosa en la emulsión es inferior al 2%.

En otra realización particular de la invención, el contenido de celulosa en la emulsión es inferior al 1%.

15 En una realización particular la invención incluye un método para obtener la emulsión de la invención mediante la mezcla de una fase acuosa con al menos dos tipos de celulosa, con una fase oleosa que contiene el aceite Omega-3 y un emulsificante.

20 La fase acuosa se obtiene mezclando agua, conservantes, como por ejemplo y sin que sirva de limitación sorbatos como por ejemplo sorbato potásico, sorbato de sodio o benzoatos como por ejemplo benzoato sódico o benzoato de calcio entre otros y edulcorantes, como por ejemplo sucralosa, estevia, azúcar de caña ecológica o xilitol entre otros empleando agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade la mezcla de al menos dos celulosas a la fase acuosa que se activan mediante agitación mecánica a una velocidad elevada y un emulgente
25 hidrofílico.

La fase oleosa se prepara mezclando el aceite Omega-3, con los aromas y aceites que se quieran incorporar a la emulsión como por ejemplo y sin que sirva de limitación, aroma de menta, aroma de limón, aroma de piña, aceite de coco, aroma de naranja, aroma de mango,
30 aroma de limeta, aroma de melocotón, aroma de clementina entre otros y agitando dicha mezcla.

La fase oleosa y la fase acuosa se mezclan y se emulsifican mediante agitación mecánica.

35 Finalmente, si es necesario, la emulsión puede pasteurizarse calentando aproximadamente a 75°C durante al menos 5 segundos con agitación.

Por último se ajusta el pH de la emulsión, usando por ejemplo citrato sódico.

5 En una realización particular, la emulsión de la invención puede mantenerse refrigerada a temperatura inferior a 25°C.

Estructurar la emulsión mediante una red tridimensional cristalina isométrica de derivados de celulosa, confiere estabilidad a la emulsión y permite que pueda adaptarse a diferentes necesidades del mercado, pudiendo diseñarse emulsiones con diferentes sabores, con una
10 textura que permite una ingestión simple de la emulsión.

El aceite Omega-3 que contiene la emulsión puede tener diferentes orígenes, y obtenerse a partir de fuentes de origen animal, vegetal o microbios entre otros, como por ejemplo aceite de pescado, aceite de kril, aceite de origen vegetal, aceite microbiano y combinaciones de estos.

15 En una realización particular de la invención, el aceite Omega-3 de la emulsión es aceite de pescado.

En otra realización particular de la invención, el aceite Omega-3 de la emulsión es aceite de kril.

20 En otra realización particular de la invención, el aceite Omega-3 de la emulsión es aceite de alga.

El aceite Omega-3 de la emulsión contiene al menos un 1% en peso de EPA y DHA y pueden estar en la emulsión en forma de ácido graso libre, etil éster, mono-glicérido, di-glicérido, tri-glicérido y combinaciones de ellas.
25

El contenido de Omega-3 en la emulsión, se determina como el porcentaje en peso relativo al peso de la emulsión y se determina extrayendo en primer lugar el aceite de la emulsión y midiendo el contenido posteriormente mediante métodos como los descritos en el monográfico de los ácidos grasos Omega-3 de la Farmacopea Europea, método 2.49.29 o cualquier otro
30 método equivalente usando cromatografía gaseosa, HPLC, FPLC o cualquier otro método cromatográfico y se expresan como porcentaje en forma de ácidos grasos libres (FFA), a no ser que se exprese explícitamente otra cosa.

35 En una realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 1% en peso de EPA y/o DHA.

En una realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 5% en peso de EPA y/o DHA.

5 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 10% en peso de EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 15% en peso de EPA y/o DHA.

10 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 20% en peso de EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 25% en peso de EPA y/o DHA.

15 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 30% en peso de EPA y/o DHA.

20 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 35% en peso de EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 40% en peso de EPA y/o DHA.

25 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 45% en peso de EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 50% en peso de EPA y/o DHA.

30 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 1% en peso de DPA n-3.

35 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 5% en peso de DPA n-3.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 10% en peso de DPA n-3.

5 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 15% en peso de DPA n-3.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 5% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

10 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 10% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 15% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

15 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 20% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

20 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 25% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 30% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

25 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 35% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 40% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

30 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 45% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

35 En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene al menos un 50% en peso de DPA n-3 y/o EPA y/o DHA.

En una realización particular de la invención, además de Omega-3, la emulsión contiene al menos un SPM.

En una realización particular de la invención, la emulsión contiene 18R/S-HEPE, 17R/S-HDHA,
5 5S-HEPE, 15RS-HEPE, 4R/S-HDHA, 7R/S-HDHA, 10R/S-HDHA, 14R/S-HDHA, y/o RvE1.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene 17S/R-HDHA.

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene 18R/S-HEPE.
10

En otra realización particular de la invención, la emulsión contiene 17S/R-HDHA y 18S/R-HEPE.

En una realización particular de la invención la emulsión contiene entre el 0.0005% y el 1% de 17S/R-HDHA y 18S/R-HEPE.
15

La estabilidad que proporciona la red cristalina isométrica de mezclas de celulosa a la emulsión de la invención, permite que puedan incorporarse diferentes tipos de formas químicas de Omega-3.

20 En el aceite de pescado los ácidos grasos Omega-3 se encuentran principalmente en forma de tri-glicéridos. Los ácidos grasos Omega-3 pueden transformarse en otras formas químicas como etil ésteres (EE), mono-glicéridos (MAG), di-glicéridos (DG) o ácidos grasos libres (FFA) entre otros empleando métodos ampliamente conocidos en el estado del arte usando procesos químicos, como por ejemplo mediante la transesterificación de tri-glicéridos con etanol o
25 mediante procesos enzimáticos con reacciones enzimáticas de transesterificación. Los aceites Omega-3, pueden concentrarse y fraccionarse en compuestos específicos, como por ejemplo EPA, DHA y/o DPA n-3 de forma selectiva, usando métodos de separación y extracción ampliamente descritos en el estado del arte y accesibles para un experto en la materia.

30 En una realización particular la emulsión de la invención contiene aceite Omega-3 en forma de etil éster.

En una realización particular, la emulsión de la invención contiene aceite Omega-3 en forma de tri-glicérido.

35

En otra realización particular, la emulsión de la invención contiene al menos el 60% del aceite Omega-3 en forma de tri-glicéridos.

5 En una realización particular, la emulsión de la invención contiene aceite Omega-3 en forma de tri-glicérido y una mezcla de glicéridos parciales (mono-glicéridos y di-glicéridos).

Los Omega-3 MAG se absorben bien por el tracto gastrointestinal, no son tóxicos, y sus metabolitos se encuentran en la circulación sanguínea y en los tejidos (Morin C et al, 2013; PCT/CA2008/000530; PCT/CA2008/000301). Philippoussis et al han demostrado que los
10 lípidos en forma de MAG inducen mejor la apoptosis en las células T comparado con los correspondientes ácidos grasos libres (Philippoussis F et al, 2001). Por lo que en determinadas condiciones la administración de los Omega-3 en forma de MAG puede tener una ventaja sobre otras formas químicas de administración de los Omega-3, debido a su mejor absorción y su utilización es por tanto más eficiente.

15 En una realización particular, la emulsión de la invención contiene aceite Omega-3 en forma de mono-glicérido.

20 En otra realización particular, la emulsión de la invención contiene al menos el 40% del aceite Omega-3 en forma de mono-glicérido.

La cúrcuma es una es una planta herbácea de la familia *Zingiberaceae* originaria del sur de Asia, principalmente de la India y que es rica en curcumina, un polifenol utilizado tradicionalmente en la medicina ayurveda y que en la Unión Europea, está autorizado como
25 aditivo alimentario en una concentración máxima de 0.05 g/100 g (E-100i). Diversos ensayos han mostrado que la curcumina tiene efectos antioxidantes, anti-cancerígenos y propiedades anti-inflamatorias (Ardalan M et al, 2014; Tavafi M, 2013; Barandaran A, 2012; Rahimi-Madiseh M et al, 2014).

30 En una realización particular, la emulsión de la invención contiene además de Omega-3, curcumina y/o derivados de la curcumina (curcuminoides).

La emulsión de la invención puede usarse para su administración por vía enteral o parenteral.

35 La vía de administración enteral, hace referencia a la administración por vía oral, sublingual, gastroentérica o rectal. La vía oral hace referencia a la administración a través de la cavidad

bucal al estómago o la porción proximal del intestino delgado, atravesando posteriormente la pared intestinal y el hígado.

En una realización particular, la emulsión de la invención puede administrarse por vía oral. La emulsión de la invención puede además mezclarse con otros líquidos como zumos, yogures, batidos, leche o infusiones entre otros antes de su administración oral.

En otra realización particular, la emulsión de la invención puede administrarse por vía gastroentérica a través de una sonda sirviendo de soporte nutricional para sujetos que no pueden alimentarse por vía oral.

La nutrición enteral se realiza cuando no es posible la alimentación oral voluntaria a través de una sonda, suprimiendo el paso a través de la cavidad bucal y esófago, de forma que se realiza la administración directamente sobre distintos tramos del tubo digestivo como el estómago, duodeno o yeyuno.

La vía de administración parenteral hace referencia a la administración por vía endovenosa. Se trata de una vía de administración más rápida, y puede ser de dos tipos: a través de una vía central (generalmente la vena cava superior) o periférica (a través de una vena periférica de pequeño calibre). En la nutrición parenteral se administran nutrientes a pacientes que son incapaces de ingerir por vía enteral los nutrientes necesarios para cubrir sus necesidades nutricionales, ante la incapacidad de utilización de su sistema digestivo (SENPE).

En una realización particular la emulsión de la invención puede administrarse por vía parenteral sirviendo de soporte nutricional para sujetos que no pueden usar su sistema digestivo.

La emulsión de la invención puede incluirse en diferentes formas de presentación, adaptadas a los diferentes usos, como por ejemplo en sachet, en forma de jarabe, en frascos o botellas de plástico o vidrio, en preparaciones inyectables, viales bebibles o bolsas con o sin mecanismo re-sellable entre otros.

En una realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en forma de sachets.

En otra realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en botellas de plástico o vidrio.

En otra realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en frascos de plástico o vidrio.

- 5 En una realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en ampollas bebibles de vidrio o plástico.

En otra realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en bolsas con mecanismo re-sellable.

- 10 En otra realización particular, la emulsión de la invención puede presentarse en bolsas sin mecanismo re-sellable.

- 15 La emulsión de la invención puede usarse como suplementos dietético, producto nutracéutico, en nutrición deportiva o nutrición infantil, alimento médico, o preparaciones farmacéuticas entre otros.

- 20 Los suplementos dietéticos, son preparaciones que se administran por vía oral, destinadas a complementar la alimentación y que contienen un “ingrediente alimenticio”, como por ejemplo, vitaminas, minerales, ácidos grasos como los Omega-3 o extractos de plantas entre otros y que sirven para complementar la dieta, y no como sustitutos de un alimento convencional.

- 25 En una realización particular, la emulsión de la invención puede usarse como suplemento alimenticio.

- Los productos nutracéuticos se generan a partir de sustancias que están presentes de forma natural en determinados alimentos y que poseen un efecto beneficioso sobre la salud, con capacidad preventiva y/o terapéutica sobre alguna enfermedad o condición.

- 30 Los ácidos grasos Omega-3 tienen propiedades saludables, tal y como se recoge en la declaración autorizada del Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 recogido en la Tabla 1. En particular el Los ácidos EPA y DHA contribuyen al funcionamiento normal del corazón con una ingesta diaria de 250mg de EPA y DHA. El DHA contribuye al mantenimiento de la visión en condiciones normales Y contribuye a mantener el
35 funcionamiento normal del cerebro con una ingesta diaria de 250mg de DHA.

En una realización particular, la emulsión de la invención puede usarse en un producto nutracéutico.

Diversos estudios relacionan el DHA con el desarrollo neurológico y visual de los niños. Existen numerosos ensayos de suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) en niños prematuros que han obtenido resultados que muestran una mayor agudeza visual siguiendo una dieta reforzada con DHA comparado con un placebo (Birch et al, 1992b; Carlson et al, 1993; Smithers et al, 2008).

En una realización particular, la emulsión de la invención puede emplearse en una fórmula para nutrición infantil.

La habilidad de los músculos para generar fuerza y resistencia a la fatiga son cualidades imprescindibles para la actividad deportiva. Las adaptaciones del sistema neuromuscular y los músculos que se generan a través del entrenamiento son las encargadas de modular la fuerza y la resistencia a la fatiga. Se ha tratado de determinar el efecto de diversos suplementos nutricionales, como por ejemplo la suplementación con proteínas, en la adaptación de los músculos al entrenamiento de fuerza, o el uso de los carbohidratos en la mejora de la resistencia. Estudios más recientes han determinado que la suplementación con Omega-3 mejora la función periférica neuromuscular y aspectos relacionados con la fatiga en deportistas masculinos.

En una realización particular, la emulsión de la invención puede emplearse en nutrición deportiva.

En una realización particular la emulsión de la invención puede emplearse en la preparación de un alimento médico.

En una realización particular la emulsión de la invención puede emplearse en la preparación de una composición farmacéutica.

En varias realizaciones particulares, la emulsión de la invención puede usarse en la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio administrando la dosis terapéuticamente efectiva a un sujeto.

Las enfermedades con un componente inflamatorio pueden seleccionarse entre: enfermedad de Crohn, IBD, hígado graso, cicatrización de heridas, inflamación arterial, artritis, psoriasis,

urticaria, vasculitis, asma, inflamación ocular, inflamación pulmonar, dermatitis, enfermedades cardiovasculares, sida, Alzheimer, aterosclerosis, cáncer, diabetes tipo 2, hipertensión, desordenes neuromusculares, obesidad, enfermedades infecciosas, leucemia, linfoma, síndrome metabólico, obesidad, infarto, reuma, trasplantes, enfermedades periodontales, daño cerebral, trauma, desordenes musculares entre otras.

Ejemplos

Ejemplo 1. Producción industrial de una emulsión con Omega-3 (etil éster).

Para llevar a cabo la producción industrial de 95 kg, de una emulsión de Omega-3 etil éster (EE) en agua (EMOX-1), se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan y se emulsifican. La tabla 2, muestra la composición de la emulsión.

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa) bajo agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (celulosa microcristalina y carboximetil celulosa) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 (80/00EE) con los aromas (aceite de limón concentrado y aroma de menta) y se agita la mezcla.

Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica. Posteriormente a la emulsificación, la mezcla se somete a un proceso de pasteurización, para lo que se calienta la mezcla emulsionada hasta 75°C durante aproximadamente 7 segundos. Tras ese tiempo se ajusta el pH con citrato trisódico y se refrigera la emulsión preferentemente a temperatura inferior a 25°C.

Tabla 2. Composición de EMOX-1.

	Composición (% en peso)
Aceite Omega-3 (80/00EE)	25
Aroma(aceite de limón y de menta)	1.57
Mezcla de celulosas (celulosa microcristalina y carboximetil celulosa)	0.8
Emulgente hidrofílico	2

	Composición (% en peso)
Conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.04
Sucralosa	0.02
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	64.97

En la tabla 3 se incluye el análisis técnico de la emulsión EMOX-1.

Tabla 3. Hoja de análisis técnico EMOX-1.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	Min 180.0	Eur.Ph.2.49.29
Omega-3 total (mg/g)	Min 193.3	Eur.Ph.2.49.29
Datos analíticos		
Conteo de microbios aerobios totales (CFU/g)	Max 10^4	Eur.Ph.2.6.12
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13

5

Ejemplo 2. Producción industrial de una emulsión con Omega-3 (tri-glicérido).

Para llevar a cabo la producción industrial de 95 kg de una emulsión de Omega-3 tri-glicérido en agua (EMOX-2), se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan posteriormente y se emulsifican. La tabla 4, muestra la composición de la emulsión.

10

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa y xilitol) bajo agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (celulosa microcristalina y carboximetil celulosa) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

15

Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 (18/12 TG) con los aromas (aroma de piña y aceite de coco) y se agita la mezcla.

- 5 Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica. Posteriormente a la emulsificación, la mezcla se somete a un proceso de pasteurización, para lo que se calienta la mezcla emulsionada hasta 75°C durante aproximadamente 7 segundos. Tras ese tiempo se ajusta el pH con citrato trisódico y se refrigera la emulsión preferentemente a temperatura inferior a 25°C.

10

Tabla 4. Composición de EMOX-2

	Composición (% en peso)
Aceite Omega 3 (18/12TG)	25
Aromas (aroma de piña y aceite de coco)	5
Mezcla de Celulosas	0.66
Emulgente hidrofílico	3
Conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.04
Edulcorante (Sucralosa y xilitol)	1.02
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	65.28

En la tabla 5 se incluye el análisis técnico de la emulsión EMOX-2.

15

Tabla 5. Hoja de análisis técnico EMOX-2.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	Min 36.5	Eur.Ph.2.49.29
DHA (mg/g)	Min 25.0	Eur.Ph.2.49.29
DPA (mg/g)	Min 0.45	Eur.Ph.2.49.29
Omega-3 total (mg/g)	Min 71.0	Eur.Ph.2.49.29
Datos analíticos		
Conteo de microbios aerobios totales(CFU/g)	Max 10 ⁴	Eur.Ph.2.6.12

Determinación	Especificación	Método
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13

Ejemplo 3. Producción industrial de una emulsión de Omega-3 (mono-glicérido).

Para llevar a cabo la producción industrial de 95 kg de una emulsión de Omega-3 mono-glicérido (MG) en agua (EMOX-3), se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan posteriormente y se emulsifican. La tabla 6, muestra la composición de la emulsión.

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa y xilitol) bajo agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (celulosa microcristalina y carboximetil celulosa) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 (80/00MAG) con los aromas (aceite de limón y aceite de menta) y se agita la mezcla.

Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica. Posteriormente a la emulsificación, la mezcla se somete a un proceso de pasteurización, para lo que se calienta la mezcla emulsionada hasta 75°C durante aproximadamente 7 segundos. Tras ese tiempo se ajusta el pH con citrato trisódico y se refrigera la emulsión preferentemente a temperatura inferior a 25°C.

Tabla 6. Composición para 95 Kg de EMOX-3.

	Composición (% peso)
Aceite Omega-3 (80/00MAG)	10
Aroma (aceite de limón y aceite de menta)	1.34
Mezcla de celulosas (celulosa	0.54

	Composición (% peso)
microcristalina y carboximetil celulosa)	
Emulgente hidrofílico	1.66
Conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.05
Edulcorantes (sucralosa y xilitol)	1.76
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	84.65

Tabla 7. Composición del aceite 80/00MAG.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	Min 800	Eur.Ph.2.49.29
Omega-3 total (mg/g)	Min 800	Eur.Ph.2.49.29
Contenido en MAG (%A)	Min 40	
Datos analíticos		
Conteo de microbios aerobios totales(CFU/g)	Max 10 ⁴	Eur.Ph.2.6.12
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
Antioxidante		
Curcuminoides total (mg/g)	0.5-0.8	Método Interno

Ejemplo 4. Preparación de una emulsión, EMOX-4, con aceite Omega-3 tri-glicérido (30/20TG) y determinación de la distribución de tamaño de partículas de la emulsión.

Para llevar a cabo la producción de 200 gr de una emulsión de Omega-3 tri-glicérido (30/20TG) en agua (EMOX-4), se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan posteriormente y se emulsifican. La tabla 8, muestra la composición de la emulsión.

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa y xilitol) bajo agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (celulosa microcristalina y carboximetil celulosa) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

5

Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 (30/20TG) con los aromas (aroma de piña y aroma de coco) y se agita la mezcla.

Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica y se ajusta el pH con citrato trisódico.

10

Tabla 8. Composición de EMOX-4.

	Composición (% peso)
Aceite Omega-3 (30/20TG)	20
Aroma (aroma de piña y aroma de coco)	5
Mezcla de Celulosas	0.66
Emulgente hidrofílico	2.66
Conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.04
Edulcorante (sucralosa y xilitol)	1.09
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	70.55

Este proceso da lugar a una emulsión (EMOX-4) con un tamaño de partícula de 1.50 micras tal y como se muestra en la Figura 2.

15

Tabla 9. Composición del aceite 30/20 TG.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	Min 278.3	Eur.Ph.2.49.29
DHA (mg/g)	Min 182.9	Eur.Ph.2.49.29
Tri-glicéridos (%A)	Min 60	Eur.Ph.2.49.29
Datos analíticos		
Conteo de microbios aerobios totales(CFU/g)	Max 10 ⁴	Eur.Ph.2.6.12

Determinación	Especificación	Método
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10 ²	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13

Ejemplo 5. Preparación de una emulsión, EMOX-5, con Omega-3 (80/00MAG) y determinación del tamaño de partícula medio de la emulsión.

Para llevar a cabo la producción de 100 gr de una emulsión de Omega-3 mono-glicérido (80/00MAG) en agua, EMOX-5, se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan posteriormente y se emulsifican. La tabla 10, muestra la composición de la emulsión.

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa y xilitol) bajo agitación mecánica. En esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, metilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 (80/00MAG) con los aromas (aceite de limón y aroma de menta) y se agita la mezcla.

Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica. Se ajusta el pH con citrato trisódico y se refrigera la emulsión preferentemente a temperatura inferior a 25°C.

Tabla 10. Composición por 100 g de EMOX-5.

	Composición (% peso)
Aceite Omega-3 (80/00MAG)	10
Aroma (aceite de limón y aceite de menta)	1.53
Mezcla de Celulosas	0.80
Emulgente hidrofílico	2.33

	Composición (% peso)
Conservante (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.05
Edulcorante (sucralosa y xilitol)	1.31
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	83.98

Este proceso da lugar a una emulsión con un tamaño de partícula de 1.25 micras.

Tabla 11. Composición del aceite 80/00MAG usado en EMOX-5.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	Min 800	Eur.Ph.2.49.29
Omega-3 total (mg/g)	Min 800	Eur.Ph.2.49.29
Contenido en MAG (%A)	Min 40	Eur.Ph.2.49.29
Datos analíticos		
Conteo de microbios aerobios totales(CFU/g)	Max 10^4	Eur.Ph.2.6.12
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13

5 **Ejemplo 6. Preparación de una emulsión conteniendo Omega-3, 17HDHA y 18HEPE, determinación de la distribución de tamaño de partículas de la emulsión y estudio de estabilidad.**

Para llevar a cabo la producción industrial de 25 kg de una emulsión de aceite conteniendo Omega-3 y SPMs al 5% en agua, EMOX-6, se preparan dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, que se mezclan posteriormente y se emulsifican. La tabla 12, muestra la composición de la emulsión.

La fase acuosa se produce mezclando agua, conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico), y edulcorantes (sucralosa y azúcar de caña ecológica) bajo agitación mecánica. En

esta fase acuosa se añade también la mezcla de celulosas (carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina) que se activa con agitación a máxima velocidad, y un emulgente hidrofílico.

- 5 Para la preparación de la fase oleosa, se mezcla el aceite Omega-3 con SPMs, con los aromas (aceite de limón concentrado y aroma de menta) y se agita la mezcla.

Se mezclan la fase oleosa y acuosa y se emulsifica mediante agitación mecánica. Se ajusta el pH a 6,2 con citrato trisódico y se refrigera la emulsión a temperatura inferior a 25°C.

10

Tabla 12. Composición de EMOX-6.

	Composición (%peso)
Aceite Omega-3 con SPMs	5
Aromas (aceite de limón concentrado y aceite de menta)	1.2
Mezcla de Celulosas	0.67
Emulgente hidrofílico	0.33
Conservantes (sorbato potásico y benzoato sódico)	0.06
Edulcorante (sucralosa y azúcar de caña ecológica)	6.72
Citrato trisódico	En función de pH final
Agua	86.02

Tabla 13. Composición del aceite Omega-3 con SPMs usado en EMOX-6.

Determinación	Especificación	Método
Perfil de ácidos grasos (expresado como FFA)		
EPA (mg/g)	187.6	Eur.Ph.2.49.29
DHA (mg/g)	342.1	Eur.Ph.2.49.29
Total Omega-3 (mg/g)	629.9	Eur.Ph.2.49.29
Contenido de SPMs		
17HDHA (mg/kg)	60.8	LC/MS
18HEPE (mg/kg)	87.5	LC/MS
17HDHA+18HEPE (mg/kg)	148.3	LC/MS
Datos analíticos		

Determinación	Especificación	Método
Conteo de microbios aerobios totales(CFU/g)	Max 10^4	Eur.Ph.2.6.12
Conteo total de combinación hongos/ mohos (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis (CFU/g)	Max 10^2	Eur.Ph.2.6.12
<i>Escherichia Coli</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (CFU/g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13
<i>Salmonella spp</i> (CFU/10g)	Ausente	Eur.Ph.2.6.13

Este proceso da lugar a una emulsión (EMOX-6) con un tamaño de partícula medio de 500 nm tal y como se muestra en la Figura 3.

- 5 La Tabla 14 muestra la variación de las propiedades de la emulsión a lo largo del tiempo. Para comprobar la estabilidad de la emulsión se realizan medidas del tamaño medio de partícula, pH, o la coalescencia de las partículas entre otras a lo largo del tiempo, como se muestra en la tabla 14.

10

Tabla 14. Estudio de estabilidad de EMOX-6.

Tiempo	0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Tamaño de partícula	534.6 nm	555.3 nm	615.0 nm	620.3 nm	650.3 nm
pH	6.71	6.68	6.70	6.73	6.70
Centrifugación 300 g – 1 min	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Centrifugación 400 g – 1 min	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Estabilidad al microscopio	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Constante de coalescencia	$2.0 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	$2.2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	$2.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	$3.0 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	$3.2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$

BIBLIOGRAFIA

Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant supplementation in hypertension. *J Renal Inj Prev.* 3:39–40. (2014).

5

Baradaran A. Lipoprotein (a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephrothol.* 1:126–9. (2012).

Birch D G, Birch E E, Hoffman D R, Uauy R D. Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33, 2365–2376. (1992a).

10

Birch EE, Birch DG, Hoffman DR et al. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 33:3242-3253. (1992b).

15

Birch EE, Hoffman D, Uauy R et al. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatric Research.* 44:201-209. (1998).

Bourre J, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G et al.. The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr.* 119:1880-90. (1989).

20

Cao D, Kevala K, Kim J et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem.* 111:510-521. (2009).

25

Carlson S. E., Werkman S. H., Rhodes P. G., Tolley E. A. Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 58, 35–42. (1993).

Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: Methodological and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr.* 83:1458S-1466S. (2006).

30

Cruz-Hernandez C et al., *Nutrients*, 4, 1781-1793, “Benefits of Structured and Free Monoacylglycerols to deliver eicosapentanoic (EPA) in a model of lipid malabsorption” (2012).

35

Dalli, J, Colas R.A. and Serhan C.N. Novel n-3 Immunoresolvents: Structures and Actions. Nature Scientific Reports 3, Article number: 1940. (2013).

Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA Frontiers in Aging Neuroscience. 1 April, Volume 7, Article 52. (2015).

Durand G, Antoine J M, Couet C. Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk and formula. Am J Clin Nutr. 70:292-298. (1999).

Garaiova I, Guschina IA, Plummer SF, Tang J, Wang D, Plummer NT. A randomized cross-over trial in healthy adults indicating improved absorption of omega-3 fatty acids by pre-emulsification. Nutrition Journal. 6:4.(2007).

Guisto NM, Salvador GA, Castagnet PI, PAsquare SJ, Ilincheta de Bscherro MG. Age-associated changes in central nervous system glycerophospholipids composition and metabolism. Neurochem Res. 27:1513–23. (2002).

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. Lancet. 369:578. (2007).

Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. J Biol Chem. Apr 25;278(17):14677-87. Epub 2003 Feb 17. (2003).

Ikeda I. Digestion and absorption of structured lipids. In: Chrisyophe AG, DeVriese S, editors. Fat Digestion and Absorption. AOCS Press; Champaign, IL. pp. 235–243. (2000).

Innis SM. Essential fatty acid metabolism during early development. In: Biology of Metabolism in Growing Animals. Burrin DG ed. Pub. Elsevier Science, B.V. Amsterdam. Part III, pp. 235–74, (2005).

Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol.* Jul;2(7):612-9. (2001).

Lewis EJH, Radonic PW, Thomas M. S. Wolever TMS and Wells GD. 21 days of mammalian omega-3 fatty acid supplementation improves aspects of neuromuscular function and performance in male athletes compared to olive oil placebo. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 12:28. (2015).

Lindmark L, Clough P. A 5-month open study with long-chain polyunsaturated fatty acids in dyslexia. *J Med Food.* 10:662-666. (2007).

Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* Jul;33(7):1482.e17-29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014. Epub 2012 Feb 3. (2012).

Mirnikjoo B, Brown SE, Kim HF et al. Protein kinase inhibition by ω -3 fatty acids. *J Biol Chem.* 276(14):10888-10896. (2001).

Morin C, Fortin S, Cantin AM, Sirois M, Sirois C, Rizcallah E, Rousseau É. Anti-cancer effects of a new docosahexaenoic acid monoacylglyceride in lung adenocarcinoma. *Recent Pat anticancer Drug Discov.* Sep 8,(3):319-34. (2013).

Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiwardena CJ, Hu H, et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect.* 113:1376–80. (2005).

Philippoussis F, Przybytkowski E, Fortin S, Arguin C, Pande SV, Steff A-M and Hugo P. Derivatives of monoglycerides as apoptotic agents in T-cells. *Cell Death Differ.* 8:1103-12. (2001).

Rahimi-Madiseh M, Heidarian E, Rafieian-kopaei M. Biochemical components of *Berberis lycium* fruit and its effects on lipid profile in diabetic rats. *J HerbMed Pharmacol.* 3:15–9. (2014).

Raatz SK, Redmon JB, Wimmergren N, Donadio JV, Bibus DM. Enhanced absorption of omega-3 fatty acids from emulsified compared with encapsulated fish oil. *J Am Diet Assoc.* June; 109(6): 1076–1081. (2009).

Serhan CN, Hamberg M and Samuelsson B. Lipoxins: Novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes (lipoxygenase interaction products/conjugated tetraenes/human neutrophils), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 81, pp. 5335-5339, September (1984).

Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from Omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med*. Oct 16; 192(8):1197-204. (2000).

Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: a family of bioactive products of Omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. Oct 21;196(8):1025-37. (2002).

Smithers L. G., Gibson R. A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 1049–1056. (2008).

Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephropathol*. 2:20–7. (2013).

Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev*. 64:S24–33. (2006).

Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc*. 59:3-15. (2000).

Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky D I. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res*. 56:565-570. (1999).

CA 2455226 C, de título "Compositions comprising an o/w emulsion containing conjugated linoleic acid".

CN 103432588 A, de título "Copolymer for preparation of probiotic microcapsule and preparation method thereof".

CN 104274836 A, de título: "Making method for improvement of drug palatability".

CN 100486567 C, de título "Curcumin emulsion and its preparation process".

5

EP 1116515 A2 de título "Encapsulated liquid".

EP 0868918 B1, de título "Vaccines comprising oil/water emulsion with tocopherol and squalene".

10

EP 2344140 B1, de título "a method for the production of bioadhesive compact matrices".

EP 2595611 A2, de título "Multiple unit tablet composition".

15 PCT/CA2008/000530 de título "Compositions comprising polyunsaturated fatty acid monoglycerides or derivatives thereof and uses thereof".

PCT/CA2008/000301 de título "Polyunsaturated fatty acid monoglycerides, derivatives, and uses thereof".

20

UA99889 C2, de título "Composition Ingredient For Mucoadhesive Polymer".

US 20060029622 A1, de título "Water in oil emulsion comprising sterolesters".

25 US 20090142324 A1, de título "Oil-in-water type emulsion containing coenzyme q10 and process for producing the same".

US 20090208472 A1, de título "Oil-in-water emulsion composition containing licorice-derived polyphenol".

30

US 20140170247 A1, de título "Emulsion of Carotenoids and Ocular Antioxidants".

US 201502384 A1, de título "Disintegrating particle composition containing acid-type carboxymethylcellulose and crystalline cellulose, and orally disintegrating tablet containing said".

35

US 2463738 A, de título "Stable emulsions of oil and glycerine".

US 3089823 A, de título "Aqueous vitamin a oil emulsion".

- 5 US 5773073 A, de título "Water-in-oil emulsion containing a polyglycerol fatty acid ester having erucic acid as the main fatty acid component".

10 US 6007856 A, de título "Oil-in-water dispersions of β -carotene and other carotenoids stable against oxidation prepared from water-dispersible beadlets having high concentrations of carotenoid".

US 8512687 B2, de título "Oil in water emulsion comprising NSAIDs and quaternary ammonium halides".

- 15 WO99/63841. De título "Compositions comprising phytosterol and/or phytostanol having enhanced solubility and dispersability".

WO 2003004015 A1, de título "Oil-in-water emulsions comprising a benzodiazepine drug".

- 20 WO 2011049629 A2, de título "Methods of making and using compositions comprising flavonoids".

25 WO 2014051116 A1, de título "Lycopene-containing oil-in-water emulsion composition and production method therefor".

WO 2015102189 A1, de título "Enteric coating composition, enteric coating film and food preparation".

- 30 WO 2015104440 A1 de título: "Edible coating for preserving pieces of fruit, production method and application thereof".

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión de aceite en agua distribuida tridimensionalmente que contiene al menos un 5% en peso de aceite Omega-3, en una red cristalina isométrica de derivados de celulosa y al menos un emulsificante.

5

2. Una emulsión según la reivindicación 1, caracterizada porque es soluble en cualquier disolución acuosa.

10 3. Una emulsión según la reivindicación 1, donde la red cristalina isométrica de derivados de celulosa está formada a partir de la mezcla de al menos dos tipos de celulosa.

15 4. La red cristalina isométrica de derivados de celulosa según la reivindicación 3, donde la celulosa se selecciona entre al menos dos tipos de celulosa a elegir entre celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, etilhidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxietil metil celulosa, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa, etil metil celulosa, etilcelulosa y metilcelulosa.

20 5. Una emulsión según la reivindicación 4, caracterizada porque el contenido total de celulosa es inferior al 5% en peso de la emulsión.

6. Una emulsión según la reivindicación 1 caracterizada porque la red cristalina isométrica de derivados de celulosa estabiliza la emulsión de aceite en agua.

25 7. Una emulsión según la reivindicación 1, donde el aceite Omega-3 se obtiene de aceite de pescado, aceite de kril, aceite de origen vegetal, aceite de origen microbiano y/o combinaciones de estos.

8. Una emulsión según la reivindicación 7, donde el aceite se obtiene de pescado.

30 9. Una emulsión según la reivindicación 7, donde el Omega-3 contiene al menos un 1% de EPA y/o DHA.

10. Una emulsión según la reivindicación 7, donde el Omega-3 contiene al menos un 10% de EPA y/o DHA.

35

11. Una emulsión según la reivindicación 7, donde el Omega-3 contiene al menos un 20% de EPA y/o DHA.

5 12. Una emulsión según la reivindicación 7, donde el Omega-3 contiene al menos un 30% de EPA y/o DHA.

13. Una emulsión según la reivindicación 7 donde el aceite Omega-3 está en forma de ácidos grasos libres, esteres, fosfolípidos, mono-glicéridos, di-glicéridos, tri-glicéridos y/o combinaciones de estos.

10 14. Una emulsión según la reivindicación 13, donde el aceite Omega-3 está en forma de mono-glicérido.

15 15. Una emulsión según la reivindicación 13, donde el aceite Omega-3 está en forma de etil éster.

16. Una emulsión según la reivindicación 13, donde el aceite Omega-3 está en forma de tri-glicérido.

20 17. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que además contiene curcumina.

18. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que contiene cualquier vehículo farmacológicamente aceptable.

25 19. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en nutrición enteral.

30 20. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en nutrición parenteral.

21. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en suplementos dietéticos, productos nutracéuticos, alimentos médicos, o preparaciones farmacéuticas.

35 22. Una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en nutrición deportiva o nutrición infantil.

23. Un método para obtener la emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, mediante la mezcla de una fase acuosa que contiene al menos dos tipos de celulosa, con una fase aceitosa que contiene al menos el aceite Omega-3 y un emulsificante.

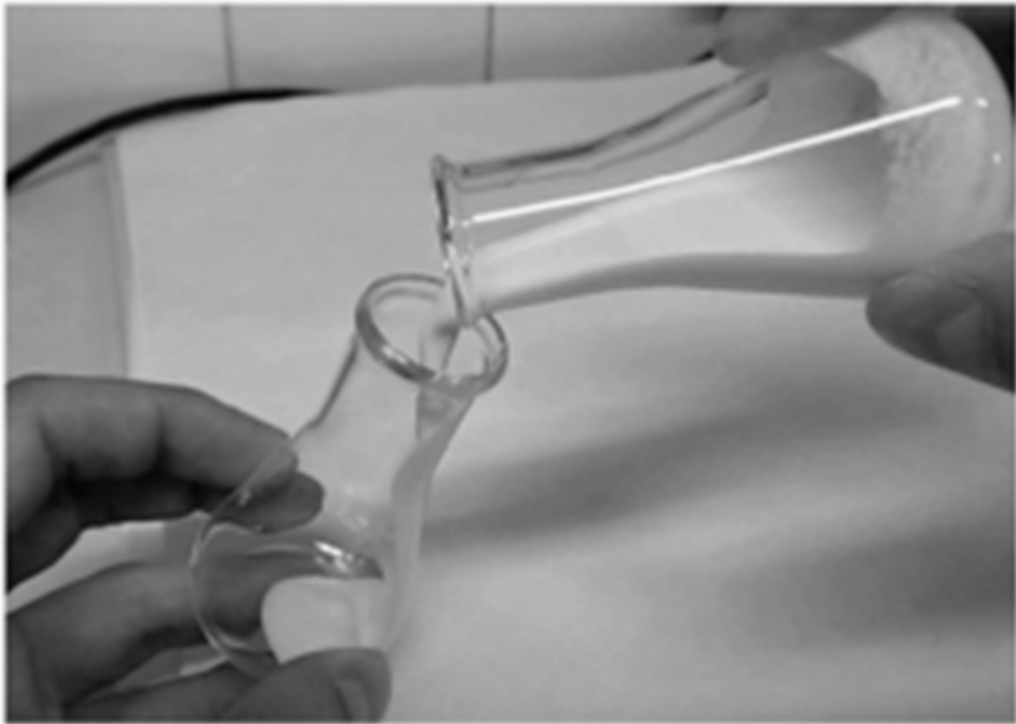


Figura 1. Emulsión

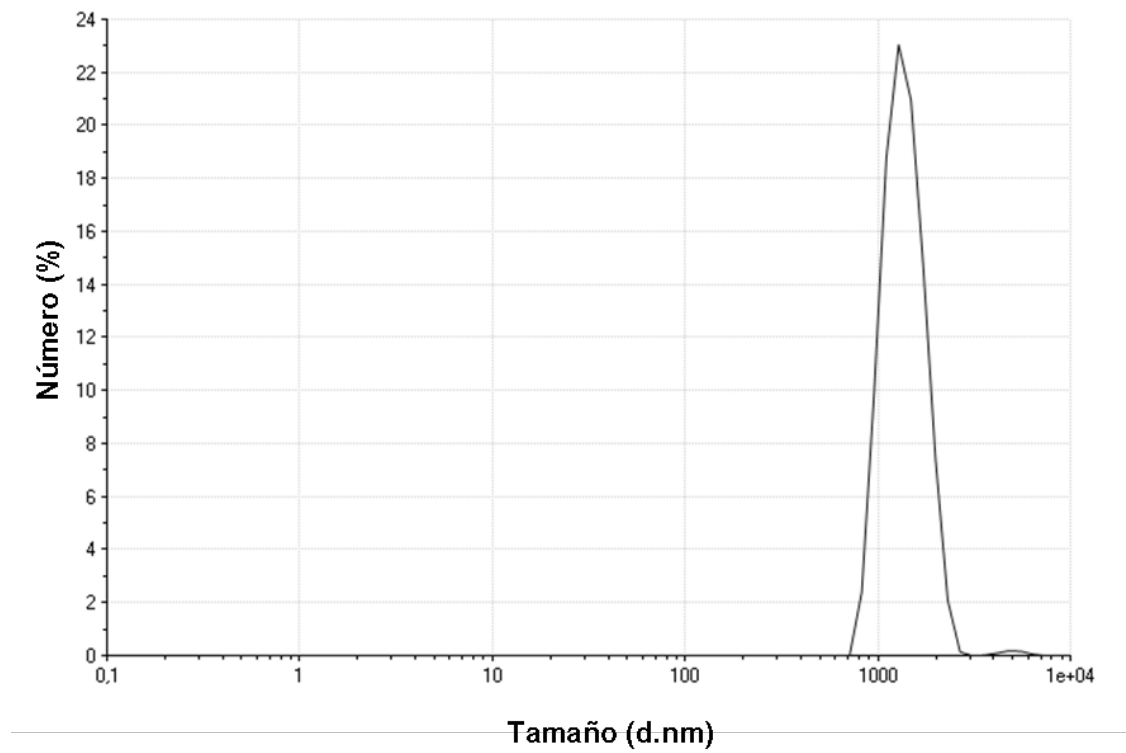


Figura 2. Distribución de tamaños de la emulsión EMOX-2

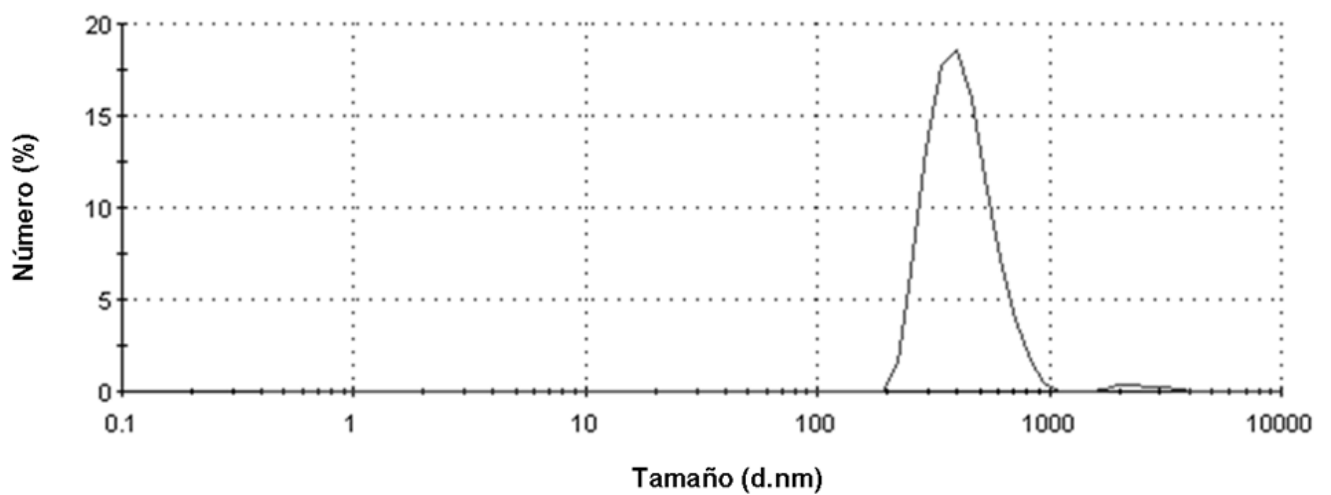


Figura 3. Distribución de tamaños de la emulsión EMOX-3



- ②① N.º solicitud: 201531406
②② Fecha de presentación de la solicitud: 01.10.2015
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2006251685 A1 (YU ZHI-JIAN et al.) 09/11/2006, Todo el documento; en particular, reivindicaciones 22-26.	1-3 y 5-23
A	WO 0189474 A2 (ASTRAZENECA AB et al.) 29/11/2001, Todo el documento; en particular, reivindicaciones.	1-3 y 5-23
A	US 2010062057 A1 (BERGE GUNNAR et al.) 11/03/2010, Todo el documento; en particular, párrafos [16], [26], [27] y reivindicaciones 1 y 19.	1-3 y 5-23
A	WO 2015079414 A1 (UNIV SASKATCHEWAN) 04/06/2015, Todo el documento; en particular, párrafos [69] y [70].	1-3 y 5-23
A	US 2010323078 A1 (SHER ALEXANDER A et al.) 23/12/2010, Todo el documento; en particular, párrafos [12] y [14] y reivindicaciones 1, 9 y 19.	4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
17.01.2017

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/107 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K31/201 (2006.01)

A23D7/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A23D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.01.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-23	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-23	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2006251685 A1 (YU ZHI-JIAN et al.)	09.11.2006
D02	WO 0189474 A2 (ASTRAZENECA AB et al.)	29.11.2001
D03	US 2010062057 A1 (BERGE GUNNAR et al.)	11.03.2010
D04	WO 2015079414 A1 (UNIV SASKATCHEWAN)	04.06.2015
D05	US 2010323078 A1 (SHER ALEXANDER A et al.)	23.12.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una emulsión de aceite omega-3 en agua (O/W) distribuida tridimensionalmente en una red cristalina cúbica isométrica de derivados de celulosa, formada por la mezcla de, al menos, dos tipos de celulosa. Esta emulsión contiene, al menos, un emulsificante y es soluble en cualquier disolución acuosa. El aceite omega-3 contiene EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosapentanoico). La emulsión puede utilizarse en nutrición (enteral y parenteral), como suplemento dietético, preparaciones farmacéuticas, etc.

D01-D05 representan el estado de la técnica anterior.

D01 se refiere a un medicamento cuya composición comprende una emulsión de aceite en agua (O/W) que contiene ácidos grasos omega-3, preferentemente EPA y/o DHA. No contiene celulosa en su composición.

D02 reivindica una cápsula para su utilización como medicamento que contiene una emulsión que incluye ácidos grasos omega-3. La propia cápsula puede tener un recubrimiento externo a base de celulosa.

D03 hace referencia a un colirio para aliviar la sequedad ocular a base de una emulsión O/W que contiene ácidos grasos omega-3. Puede contener celulosa, pero no una mezcla de derivados de la misma.

D04 describe unos geles a base de celulosa cristalina para estabilizar emulsiones. Estas emulsiones pueden contener como ingrediente activo en algún caso ácidos grasos omega-3. No se combina esta celulosa con otro tipo.

D05 se refiere a un líquido blanqueador de los que se utilizan para aclarar el café u otras bebidas. Este líquido contiene un agente blanqueante y un componente estabilizador de la emulsión que se basa en la combinación de dos tipos de celulosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa.

En los documentos citados D01 a D05, pese a existir características técnicas comunes con las reivindicaciones 1-23, tal y como se ha expuesto, los problemas técnicos que se pretenden resolver son totalmente diferentes y las diferencias entre la reivindicación y cada documento responden a la necesidad de resolver dichos problemas técnicos diferentes.

Es decir, ante la necesidad de resolver el problema técnico planteado en la solicitud que consiste en obtener una emulsión con una estructura dinámica interna ordenada, de forma que mejore su estabilidad, biodisponibilidad y gastroresistencia y disminuya su tendencia a coalescer, no parece existir ninguna indicación en dichos documentos, ni considerados de forma individual ni en combinación, que hubiera llevado al experto en la materia a modificar la composición de una emulsión que contenga ácidos grasos omega-3 descritos para llegar al objeto de la invención.

Por todo ello, se estima que las reivindicaciones 1-23 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad en el sentido del artículo 6.1 de la Ley 11/1986, y de actividad inventiva en el sentido del artículo 8.1 de la Ley 11/1986.