



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0615224-4 B1



(22) Data do Depósito: 25/08/2006

(45) Data de Concessão: 12/02/2019

(54) Título: MÉTODO PARA REMOÇÃO DE ESTEROL DE ÓLEOS MARINHOS E COMPOSIÇÃO OBTIDA

(51) Int.Cl.: C11B 3/10; A23D 7/00; A23D 9/00; A23L 5/20; A23L 33/115.

(30) Prioridade Unionista: 26/08/2005 US 60/712,029.

(73) Titular(es): DSM NUTRITIONAL PRODUCTS AG.

(72) Inventor(es): WEIJIE WANG.

(86) Pedido PCT: PCT IB2006004059 de 25/08/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/088421 de 09/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/02/2008

(57) Resumo: MÉTODO PARA REMOÇÃO DE ESTEROL DE ÓLEOS MARINHOS E COMPOSIÇÃO OBTIDA. São revelados métodos de remoção e/ou redução de compostos em óleos (por ex., óleos marinhos), e óleos preparados através dos métodos revelados. Métodos de clareamento de óleos são também revelados.

Pedido de Patente de Invenção para “**MÉTODO PARA REMOÇÃO DE ESTEROL DE ÓLEOS MARINHOS E COMPOSIÇÃO OBTIDA**”.

Referência a Pedidos de Patente Relacionados

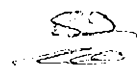
5 Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. No. 60/712,029, depositado em 25 de Agosto de 2005, o qual é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Campo

10 A matéria revelada se refere a métodos de remoção e/ou redução de compostos em óleos (por ex., óleos marinhos) e aos óleos preparados através dos métodos revelados. Métodos de clareamento de óleos são também revelados.

Fundamentos

Os ácidos graxos poli-insaturados, como por exemplo, os ácidos graxos ômega-3, são vitais para a vida e para as funções diárias. Por exemplo, os efeitos benéficos de ácidos graxos ômega-3 como o ácido *cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenóico (EPA) e o ácido *cis*-4,7,10,13,16,19-docosaexaenóico (DHA) na redução de triglicerídeos no soro sanguíneo estão atualmente bem estabelecidos. Esses compostos são conhecidos também por outros benefícios cardioprotetores. *Ver*, por ex., Dyrberg *et al.*, Em: *Omega-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease*. Kristensen *et al.*, eds., Bi & Gi Publ., Verona-Springer-Verlag, Londres, pp. 217-26, 1995; O’Keefe e Harris, *Am. J. Cardiology* 2000, 85:1239-41; Radack *et al.*, “*The effects of low doses of omega-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a randomized controlled trial*”. *Arch. Intern. Med.* 1991, 151:1173-1180. Com efeito, a *American Heart Association* relatou também que os ácidos graxos ômega-3 podem reduzir os risco de doenças cardíacas e cardiovasculares. Outros benefícios dos ácidos graxos ômega-3 são aqueles relacionados à prevenção e/ou ao tratamento de doenças inflamatórias e neuro-degenerativas, e à melhora do desenvolvimento cognitivo. *Ver*, por ex., Sugano e Michihiro, “*Balanced intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits*”. *J. Oleo Sci.* 2001, 50(5):305-11.



Uma fonte importante de muitos ácidos graxos poliinsaturados, incluindo os ácidos graxos ômega-3, é o óleo de peixe. Dietas ricas em óleos de peixe são conhecidas por trazerem muitos efeitos benéficos para doenças cardíacas, câncer, artrite, alergias, e outras doenças crônicas (*Ver, por ex., The American Heart Association, Scientific Statement, "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease", Novembro 2002; Appel et al., "Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch. Intern. Med. (1993) 153(12):1429-1438; GISSI-Prevenzione Investigators. "Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial". Lancet (1999) 354:447-455).*

Alguns óleos de peixe podem conter compostos que podem ser indesejáveis para um propósito em particular. Sendo assim, vários métodos foram tentados para remover e/ou reduzir compostos indesejáveis em óleos de peixe. Por exemplo, a destilação foi tentada para remover colesterol em óleos de peixe, mas tais métodos geralmente requerem altíssimas temperaturas e pressões. Além disso, a destilação pode produzir um óleo escuro e pode afetar adversamente o sabor do óleo. A destilação também pode ser custosa em escala comercial, e os rendimentos são freqüentemente pobres. Outros métodos envolvendo extrações e/ou transformações químicas também foram tentados, mas o gasto com reagentes e contaminações a partir de extratos, solventes e reagentes químicos pode ser problemático.

À vista dos problemas associados à remoção de compostos indesejados em óleos de peixe, o que é necessário na técnica são métodos para a remoção e/ou redução de vários compostos em óleos. São também necessários óleos preparados através de tais métodos (por ex., óleos com níveis reduzidos de vários compostos indesejáveis). A matéria aqui revelada resolve estas e outras necessidades.

Descrição Geral

De acordo com os propósitos dos materiais, compostos, composições, artigos e métodos revelados, conforme aqui amplamente descritos e incorporados, a matéria revelada, em um aspecto, se refere a compostos e

composições e a métodos de preparação e utilização de tais compostos e composições. Em um aspecto adicional, a matéria revelada se refere a métodos de remoção de compostos (por ex., esteróis) de composições tais como óleos marinhos. Em um aspecto também adicional, a matéria revelada se refere a métodos de clareamento de composições. Adicionalmente ainda, a matéria revelada se refere a composições preparadas através dos métodos aqui revelados.

Vantagens adicionais da invenção serão expostas em parte na descrição a seguir, e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou poderão ser aprendidas através da prática dos aspectos descritos aqui. As vantagens descritas abaixo serão concretizadas e alcançadas por meio dos elementos e das combinações particularmente indicadas nas reivindicações anexas. Deve ser entendido que tanto a descrição geral anterior como a descrição detalhada a seguir são apenas exemplificativas e explicativas e não restritivas.

Descrição Detalhada

Os materiais, compostos, composições, artigos e métodos aqui revelados podem ser compreendidos mais prontamente com referência à seguinte descrição detalhada de aspectos específicos da matéria revelada e aos Exemplos aqui incluídos.

Antes que os presentes materiais, compostos, composições, artigos, dispositivos e métodos sejam revelados e descritos, deve ser entendido que os aspectos descritos abaixo não se limitam a métodos de síntese específicos ou a reagentes específicos, uma vez que estes podem, evidentemente, variar. Deve ser entendido também que a terminologia aqui utilizada tem o propósito de descrever aspectos particulares apenas e não pretende ser limitativa.

Além disso, ao longo deste relatório, várias publicações são referidas. As divulgações dessas publicações em suas totalidades são aqui incorporadas como referências a este pedido de patente para descrever mais completamente o estado da técnica ao qual a matéria revelada pertence. As referências reveladas são também individualmente e especificamente incorporadas como referências aqui quanto ao material nelas contido que é discutido na frase em que a referência é confiada.

Definições Gerais

Neste relatório e nas reivindicações que o seguem, há referências a um número de termos, que deverão ser definidos de acordo com os seguintes significados:

5 Ao longo da descrição e das reivindicações deste pedido de patente, a palavra “compreender” e outras formas da palavra, tais como “compreendendo” e “compreende”, significa incluindo porém não se limitando a, e não tem a intenção de excluir, por exemplo, outros aditivos, componentes, inteiros, ou etapas.

10 Como utilizadas no relatório e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma”, “o” e “a” incluem seus referentes plurais a não ser que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, uma referência a “um composto” inclui misturas de dois ou mais de tais compostos, uma referência a um “ácido graxo ômega-3” inclui misturas de dois ou mais de tais
15 ácidos graxos ômega-3, uma referência a “a micro-cápsula” inclui misturas de duas ou mais de tais micro-cápsulas, e assim por diante.

 “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui situações em que o referido evento ou circunstância ocorre e situações em
20 que não ocorre.

 Faixas podem ser aqui expressas como sendo de “aproximadamente” um valor particular, e/ou até “aproximadamente” um outro valor particular. Quando tal faixa é expressa, uma outra modalidade inclui a partir de um desses valores particulares e/ou até o outro valor particular. Da
25 mesma forma, quando valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente “aproximadamente”, deve ser entendido que o valor particular forma uma outra modalidade. Deve ser também entendido que os pontos de extremidade de cada uma das faixas são significativos tanto com relação ao outro ponto de extremidade, como independentemente do outro ponto de extremidade.
30 Deve ser também entendido que há um número de valores aqui divulgados, e que cada valor é também aqui divulgado como “aproximadamente” o valor divulgado além do próprio valor. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, então

“aproximadamente 10” também é divulgado. Deve ser também entendido que quando um valor é divulgado, “menor ou igual do que” o valor, “maior ou igual do que” o valor, e possíveis faixas entre os valores também são divulgadas. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, o “menor ou igual do que 10” assim como o “maior ou igual do que 10” também são divulgados. Também deve ser entendido que ao longo do pedido de patente, dados são providos em um número de diferentes formatos e que esses dados representam pontos de extremidade final e pontos de extremidade inicial, e faixas para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se um ponto de dado particular “10” e um ponto de dado particular “15” são divulgados, deve ser entendido que maior do que, maior ou igual do que, menor do que, menor ou igual do que, e igual a 10 e 15 são também considerados divulgados assim como entre 10 e 15. Deve ser também entendido que cada inteiro entre dois inteiros particulares são também divulgados. Por exemplo, se 10 e 15 são divulgados, então 11, 12, 13 e 14 são também divulgados.

As referências no relatório e nas reivindicações conclusivas às partes por peso de um elemento ou componente particular em uma composição denotam o relacionamento quanto ao peso entre o elemento ou componente e quaisquer outros elementos ou componentes na composição ou artigo para o qual uma parte por peso é expressa. Assim, em um composto que contenha 2 partes por peso do componente X e 5 partes por peso do componente Y, X e Y estão presentes a uma razão de peso de 2:5, e estão presentes em tal razão independentemente de componentes adicionais estarem contidos no composto.

Um percentual em peso (% em peso) de um componente, a não ser que seja especificado contrariamente, baseia-se no peso total da formulação ou composição na qual o componente está incluído.

Será feita agora referência em detalhes a aspectos específicos dos materiais, compostos, composições, artigos e métodos revelados, dos quais exemplos são ilustrados nos Exemplos em anexo.

Materiais e Composições

São descritos aqui materiais, compostos, composições e componentes que podem ser utilizados para, podem ser utilizados em conjunto

com, podem ser utilizados na preparação de, ou são produtos dos métodos e composições revelados. Estes e outros materiais são aqui revelados, e deve ser entendido que quando combinações, subconjuntos, interações, grupos, etc. destes materiais forem revelados aqui, que embora não possa não haver referência específica a cada uma das várias combinações e permutações individuais ou coletivas explicitamente divulgadas, cada uma delas é especificamente prevista e descrita aqui. Por exemplo, se um composto for revelado e um número de modificações que possam ser feitas a um número de componentes do composto forem discutidas, cada uma e todas as combinações e permutações que forem possíveis estarão especificamente previstas a não ser que seja especificamente indicado o contrário. Assim, se uma classe de componentes A, B e C for revelada assim como uma classe de componentes D, E e F, e um exemplo de um composto de combinação A-D for revelado, então, mesmo que cada uma das combinações não seja individualmente mencionada, cada uma delas será individualmente e coletivamente prevista. Assim, neste exemplo, cada uma das combinações A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E e C-F serão especificamente previstas e deverão ser consideradas reveladas a partir da revelação de A, B e C; e D, E e F; e da combinação exemplificativa A-D. Da mesma forma, qualquer subconjunto ou combinação destes será também especificamente prevista e revelada. Assim, por exemplo, o subgrupo A-E, B-F e C-E terão sido especificamente previstos e deverão ser considerados revelados a partir da revelação de A, B e C; D, E e F; e da combinação exemplificativa A-D. Esse conceito se aplica a todos os aspectos desta publicação, incluindo, mas não se limitando, a etapas em métodos de fabricação e utilização das composições reveladas. Assim, caso haja uma variedade de etapas adicionais que possam ser realizadas, deve ser entendido que cada uma destas etapas adicionais poderá ser realizada com qualquer aspecto ou combinação de aspectos específicos dos métodos revelados, e que cada uma destas combinações estará sendo especificamente prevista e deverá ser considerada revelada.

São aqui revelados, em um aspecto, composições que são óleos. Em muitos exemplos, as composições são derivadas de óleos marinhos. Óleos marinhos, como definidos aqui, se referem a óleos que sejam isolados a partir da

vida marinha. Por exemplo, os óleos marinhos podem ser óleos que sejam isolados a partir de peixes, Moluscos tais como a lula, siba e/ou polvos, Crustáceos tais como o *krill*, e mamíferos marinhos tais como as focas e as baleias. Exemplos específicos de óleos marinhos adequados incluem, mas não se limitam a, óleo de peixe do Atlântico, óleo de peixe do Pacífico, óleo de peixe do Mediterrâneo, óleo de peixe prensado a frio, óleo de peixe com tratamento alcalino, óleo de peixe com tratamento de calor, óleo leve e pesado de peixe dourado, óleo de bonito, óleo de sardinha, óleo de atum, óleo de perca-do-mar, óleo de halibute, óleo de peixe espada, óleo de barracuda, óleo de bacalhau, óleo de menhaden, óleo de *Clupeidae*, óleo de anchova, óleo de capelin, óleo de bacalhau do Atlântico, óleo de arenque, óleo de carapau do Atlântico, óleo de menhaden do Atlântico, óleo de *Salmonidae*, e óleo de tubarão, óleo de lula, óleo de polvo, óleo de *krill*, óleo de foca, óleo de baleia, e similares, incluindo misturas e combinações destes. Qualquer óleo marinho e combinação de óleos marinhos podem ser utilizados nas composições e nos métodos revelados. Em outros exemplos, as composições podem ser óleos que sejam isolados a partir de vegetais e plantas, animais e micróbios, assim como óleos comestíveis. Exemplos adicionais de óleos adequados incluem óleos brutos das fontes reveladas aqui, assim como óleos semi-refinados (também conhecidos como de refinamento alcalino ou refinados em meio alcalino), e óleos refinados de tais fontes. Adicionalmente ainda, as composições e os métodos revelados podem utilizar óleos que compreendem triglicerídeos re-esterificados. Além disso, qualquer combinação desses óleos pode ser utilizada.

As composições reveladas podem ser produzidas através dos métodos revelados aqui. Por exemplo, os métodos revelados podem ser utilizados para reduzir e/ou remover vários compostos de óleos para fornecer as composições reveladas. Como um exemplo específico, as composições reveladas podem ser óleos marinhos que sejam tratados de acordo com os métodos revelados e que compreendam níveis reduzidos de compostos como os esteróis, em comparação com o óleo original. Em outros exemplos, as composições reveladas podem ser óleos de plantas, animais, micróbios, comestíveis, brutos, semi-refinados, refinados e/ou re-esterificados que sejam tratados de acordo com

os métodos revelados e que compreendam níveis reduzidos de compostos tais como os esteróis em comparação com o óleo inicial.

Níveis de Esterol

Em muitos exemplos, as composições reveladas contêm níveis
5 reduzidos de esteróis (por ex., colesterol) em comparação com um óleo inicial. Por “óleo inicial” quer-se dizer qualquer óleo antes de ser tratado de acordo com os métodos revelados aqui. Um óleo inicial adequado pode ser qualquer óleo como revelado aqui, por exemplo, óleos isolados da vida marinha, vida vegetal, vida animal, micróbios, óleos comestíveis, assim como óleos brutos, e tais óleos
10 que já tenham sido semi-refinados, refinados ou re-esterificados.

Os esteróis que podem estar presentes em níveis reduzidos nas composições reveladas, ou que são removidos das composições reveladas, em comparação com um óleo inicial, podem ser colesteróis (por ex., colesterol livre ou colesterol esterificado) e fitosteróis.

Em exemplos específicos, as composições reveladas podem
15 compreender 6,0 miligramas ou menos de esterol por grama da composição. Também são reveladas composições que compreendem aproximadamente 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3,
20 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,0 miligramas de esterol, ou menos, por grama da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em outros exemplos, as composições reveladas podem compreender menos do que aproximadamente 2,5,
25 mais especificamente menos do que 2,0 miligramas de esterol por grama da composição.

As composições reveladas, em exemplos adicionais entre
aproximadamente 6,0 e 1,0, entre aproximadamente 6,0 e 0,8, entre
aproximadamente 6,0 e 0,6, entre aproximadamente 6,0 e 0,4, entre
30 aproximadamente 6,0 e 0,2, entre aproximadamente 6,0 e 0,0, entre aproximadamente 5,8 e 1,0, entre aproximadamente 5,8 e 0,8, entre aproximadamente 5,8 e 0,6, entre aproximadamente 5,8 e 0,4, entre

	aproximadamente	5,8	e	0,2,	entre	aproximadamente	5,8	e	0,0,	entre
	aproximadamente	5,6	e	1,0,	entre	aproximadamente	5,6	e	0,8,	entre
	aproximadamente	5,6	e	0,6,	entre	aproximadamente	5,6	e	0,4,	entre
	aproximadamente	5,6	e	0,2,	entre	aproximadamente	5,6	e	0,0,	entre
5	aproximadamente	5,4	e	1,0,	entre	aproximadamente	5,4	e	0,8,	entre
	aproximadamente	5,4	e	0,6,	entre	aproximadamente	5,4	e	0,4,	entre
	aproximadamente	5,4	e	0,2,	entre	aproximadamente	5,4	e	0,0,	entre
	aproximadamente	5,2	e	1,0,	entre	aproximadamente	5,2	e	0,8,	entre
	aproximadamente	5,2	e	0,6,	entre	aproximadamente	5,2	e	0,4,	entre
10	aproximadamente	5,2	e	0,2,	entre	aproximadamente	5,2	e	0,0,	entre
	aproximadamente	5,0	e	1,0,	entre	aproximadamente	5,0	e	0,8,	entre
	aproximadamente	5,0	e	0,6,	entre	aproximadamente	5,0	e	0,4,	entre
	aproximadamente	5,0	e	0,2,	entre	aproximadamente	5,0	e	0,0,	entre
	aproximadamente	4,8	e	1,0,	entre	aproximadamente	4,8	e	0,8,	entre
15	aproximadamente	4,8	e	0,6,	entre	aproximadamente	4,8	e	0,4,	entre
	aproximadamente	4,8	e	0,2,	entre	aproximadamente	4,8	e	0,0,	entre
	aproximadamente	4,6	e	1,0,	entre	aproximadamente	4,6	e	0,8,	entre
	aproximadamente	4,6	e	0,6,	entre	aproximadamente	4,6	e	0,4,	entre
	aproximadamente	4,6	e	0,2,	entre	aproximadamente	4,6	e	0,0,	entre
20	aproximadamente	4,4	e	1,0,	entre	aproximadamente	4,4	e	0,8,	entre
	aproximadamente	4,4	e	0,6,	entre	aproximadamente	4,4	e	0,4,	entre
	aproximadamente	4,4	e	0,2,	entre	aproximadamente	4,4	e	0,0,	entre
	aproximadamente	4,2	e	1,0,	entre	aproximadamente	4,2	e	0,8,	entre
	aproximadamente	4,2	e	0,6,	entre	aproximadamente	4,2	e	0,4,	entre
25	aproximadamente	4,2	e	0,2,	entre	aproximadamente	4,2	e	0,0,	entre
	aproximadamente	4,0	e	1,0,	entre	aproximadamente	4,0	e	0,8,	entre
	aproximadamente	4,0	e	0,6,	entre	aproximadamente	4,0	e	0,4,	entre
	aproximadamente	4,0	e	0,2,	entre	aproximadamente	4,0	e	0,0,	entre
	aproximadamente	3,8	e	1,0,	entre	aproximadamente	3,8	e	0,8,	entre
30	aproximadamente	3,8	e	0,6,	entre	aproximadamente	3,8	e	0,4,	entre
	aproximadamente	3,8	e	0,2,	entre	aproximadamente	3,8	e	0,0,	entre
	aproximadamente	3,6	e	1,0,	entre	aproximadamente	3,6	e	0,8,	entre



	aproximadamente	3,6	e	0,6,	entre	aproximadamente	3,6	e	0,4,	entre
	aproximadamente	3,6	e	0,2,	entre	aproximadamente	3,6	e	0,0,	entre
	aproximadamente	3,4	e	1,0,	entre	aproximadamente	3,4	e	0,8,	entre
	aproximadamente	3,4	e	0,6,	entre	aproximadamente	3,4	e	0,4,	entre
5	aproximadamente	3,4	e	0,2,	entre	aproximadamente	3,4	e	0,0,	entre
	aproximadamente	3,2	e	1,0,	entre	aproximadamente	3,2	e	0,8,	entre
	aproximadamente	3,2	e	0,6,	entre	aproximadamente	3,2	e	0,4,	entre
	aproximadamente	3,2	e	0,2,	entre	aproximadamente	3,2	e	0,0,	entre
	aproximadamente	3,0	e	1,0,	entre	aproximadamente	3,0	e	0,8,	entre
10	aproximadamente	3,0	e	0,6,	entre	aproximadamente	3,0	e	0,4,	entre
	aproximadamente	3,0	e	0,2,	entre	aproximadamente	3,0	e	0,0,	entre
	aproximadamente	2,8	e	1,0,	entre	aproximadamente	2,8	e	0,8,	entre
	aproximadamente	2,8	e	0,6,	entre	aproximadamente	2,8	e	0,4,	entre
	aproximadamente	2,8	e	0,2,	entre	aproximadamente	2,8	e	0,0,	entre
15	aproximadamente	2,6	e	1,0,	entre	aproximadamente	2,6	e	0,8,	entre
	aproximadamente	2,6	e	0,6,	entre	aproximadamente	2,6	e	0,4,	entre
	aproximadamente	2,6	e	0,2,	entre	aproximadamente	2,6	e	0,0,	entre
	aproximadamente	2,4	e	1,0,	entre	aproximadamente	2,4	e	0,8,	entre
	aproximadamente	2,4	e	0,6,	entre	aproximadamente	2,4	e	0,4,	entre
20	aproximadamente	2,4	e	0,2,	entre	aproximadamente	2,4	e	0,0,	entre
	aproximadamente	2,2	e	1,0,	entre	aproximadamente	2,2	e	0,8,	entre
	aproximadamente	2,2	e	0,6,	entre	aproximadamente	2,2	e	0,4,	entre
	aproximadamente	2,2	e	0,2,	entre	aproximadamente	2,2	e	0,0,	entre
	aproximadamente	2,0	e	1,0,	entre	aproximadamente	2,0	e	0,8,	entre
25	aproximadamente	2,0	e	0,6,	entre	aproximadamente	2,0	e	0,4,	entre
	aproximadamente	2,0	e	0,2,	entre	aproximadamente	2,0	e	0,0,	entre
	aproximadamente	1,8	e	1,0,	entre	aproximadamente	1,8	e	0,8,	entre
	aproximadamente	1,8	e	0,6,	entre	aproximadamente	1,8	e	0,4,	entre
	aproximadamente	1,8	e	0,2,	entre	aproximadamente	1,8	e	0,0,	entre
30	aproximadamente	1,6	e	1,0,	entre	aproximadamente	1,6	e	0,8,	entre
	aproximadamente	1,6	e	0,6,	entre	aproximadamente	1,6	e	0,4,	entre
	aproximadamente	1,6	e	0,2,	entre	aproximadamente	1,6	e	0,0,	entre

aproximadamente 1,4 e 1,0, entre aproximadamente 1,4 e 0,8, entre
aproximadamente 1,4 e 0,6, entre aproximadamente 1,4 e 0,4, entre
aproximadamente 1,4 e 0,2, entre aproximadamente 1,4 e 0,0, entre
aproximadamente 1,2 e 1,0, entre aproximadamente 1,2 e 0,8, entre
5 aproximadamente 1,2 e 0,6, entre aproximadamente 1,2 e 0,4, entre
aproximadamente 1,2 e 0,2, entre aproximadamente 1,2 e 0,0 miligramas de
esterol por grama da composição.

Em ainda outros exemplos, as composições reveladas podem
compreender entre aproximadamente 6,0 e 2,0, entre aproximadamente 6,0 e 1,7,
10 entre aproximadamente 6,0 e 1,5, entre aproximadamente 6,0 e 1,3, entre
aproximadamente 5,8 e 2,0, entre aproximadamente 5,8 e 1,7, entre
aproximadamente 5,8 e 1,5, entre aproximadamente 5,8 e 1,3, entre
aproximadamente 5,6 e 2,0, entre aproximadamente 5,6 e 1,7, entre
aproximadamente 5,6 e 1,5, entre aproximadamente 5,6 e 1,3, entre
15 aproximadamente 5,4 e 2,0, entre aproximadamente 5,4 e 1,7, entre
aproximadamente 5,4 e 1,5, entre aproximadamente 5,4 e 1,3, entre
aproximadamente 5,2 e 2,0, entre aproximadamente 5,2 e 1,7, entre
aproximadamente 5,2 e 1,5, entre aproximadamente 5,2 e 1,3, entre
aproximadamente 5,0 e 2,0, entre aproximadamente 5,0 e 1,7, entre
20 aproximadamente 5,0 e 1,5, entre aproximadamente 5,0 e 1,3, entre
aproximadamente 4,8 e 2,0, entre aproximadamente 4,8 e 1,7, entre
aproximadamente 4,8 e 1,5, entre aproximadamente 4,8 e 1,3, entre
aproximadamente 4,6 e 2,0, entre aproximadamente 4,6 e 1,7, entre
aproximadamente 4,6 e 1,5, entre aproximadamente 4,6 e 1,3, entre
25 aproximadamente 4,4 e 2,0, entre aproximadamente 4,4 e 1,7, entre
aproximadamente 4,4 e 1,5, entre aproximadamente 4,4 e 1,3, entre
aproximadamente 4,2 e 2,0, entre aproximadamente 4,2 e 1,7, entre
aproximadamente 4,2 e 1,5, entre aproximadamente 4,2 e 1,3, entre
aproximadamente 4,0 e 2,0, entre aproximadamente 4,0 e 1,7, entre
30 aproximadamente 4,0 e 1,5, entre aproximadamente 4,0 e 1,3, entre
aproximadamente 3,8 e 2,0, entre aproximadamente 3,8 e 1,7, entre
aproximadamente 3,8 e 1,5, entre aproximadamente 3,8 e 1,3, entre

SP
1

- aproximadamente 3,6 e 2,0, entre aproximadamente 3,6 e 1,7, entre
aproximadamente 3,6 e 1,5, entre aproximadamente 3,6 e 1,3, entre
aproximadamente 3,4 e 2,0, entre aproximadamente 3,4 e 1,7, entre
aproximadamente 3,4 e 1,5, entre aproximadamente 3,4 e 1,3, entre
5 aproximadamente 3,2 e 2,0, entre aproximadamente 3,2 e 1,7, entre
aproximadamente 3,2 e 1,5, entre aproximadamente 3,2 e 1,3, entre
aproximadamente 3,0 e 2,0, entre aproximadamente 3,0 e 1,7, entre
aproximadamente 3,0 e 1,5, entre aproximadamente 3,0 e 1,3, entre
aproximadamente 2,8 e 2,0, entre aproximadamente 2,8 e 1,7, entre
10 aproximadamente 2,8 e 1,5, entre aproximadamente 2,8 e 1,3, entre
aproximadamente 2,6 e 2,0, entre aproximadamente 2,6 e 1,7, entre
aproximadamente 2,6 e 1,5, entre aproximadamente 2,6 e 1,3, entre
aproximadamente 2,4 e 2,0, entre aproximadamente 2,4 e 1,7, entre
aproximadamente 2,4 e 1,5, entre aproximadamente 2,4 e 1,3, entre
15 aproximadamente 2,2 e 2,0, entre aproximadamente 2,2 e 1,7, entre
aproximadamente 2,2 e 1,5, entre aproximadamente 2,2 e 1,3, entre
aproximadamente 2,0 e 2,0, entre aproximadamente 2,0 e 1,7, entre
aproximadamente 2,0 e 1,5, entre aproximadamente 2,0 e 1,3 de esteroi por
grama da composio.
- 20 Em ainda outros exemplos, as composies reveladas podem
compreender entre aproximadamente 6,0 e 3,0, entre aproximadamente 6,0 e 2,8,
entre aproximadamente 6,0 e 2,6, entre aproximadamente 6,0 e 2,4, entre
aproximadamente 6,0 e 2,2, entre aproximadamente 5,8 e 3,0, entre
aproximadamente 5,8 e 2,8, entre aproximadamente 5,8 e 2,6, entre
25 aproximadamente 5,8 e 2,4, entre aproximadamente 5,8 e 2,2, entre
aproximadamente 5,6 e 3,0, entre aproximadamente 5,6 e 2,8, entre
aproximadamente 5,6 e 2,6, entre aproximadamente 5,6 e 2,4, entre
aproximadamente 5,6 e 2,2, entre aproximadamente 5,4 e 3,0, entre
aproximadamente 5,4 e 2,8, entre aproximadamente 5,4 e 2,6, entre
30 aproximadamente 5,4 e 2,4, entre aproximadamente 5,4 e 2,2, entre
aproximadamente 5,2 e 3,0, entre aproximadamente 5,2 e 2,8, entre
aproximadamente 5,2 e 2,6, entre aproximadamente 5,2 e 2,4, entre



	aproximadamente 5,2 e 2,2, entre	aproximadamente 5,0 e 3,0, entre
	aproximadamente 5,0 e 2,8, entre	aproximadamente 5,0 e 2,6, entre
	aproximadamente 5,0 e 2,4, entre	aproximadamente 5,0 e 2,2, entre
	aproximadamente 4,8 e 3,0, entre	aproximadamente 4,8 e 2,8, entre
5	aproximadamente 4,8 e 2,6, entre	aproximadamente 4,8 e 2,4, entre
	aproximadamente 4,8 e 2,2, entre	aproximadamente 4,6 e 3,0, entre
	aproximadamente 4,6 e 2,8, entre	aproximadamente 4,6 e 2,6, entre
	aproximadamente 4,6 e 2,4, entre	aproximadamente 4,6 e 2,2, entre
	aproximadamente 4,4 e 3,0, entre	aproximadamente 4,4 e 2,8, entre
10	aproximadamente 4,4 e 2,6, entre	aproximadamente 4,4 e 2,4, entre
	aproximadamente 4,4 e 2,2, entre	aproximadamente 4,2 e 3,0, entre
	aproximadamente 4,2 e 2,8, entre	aproximadamente 4,2 e 2,6, entre
	aproximadamente 4,2 e 2,4, entre	aproximadamente 4,2 e 2,2, entre
	aproximadamente 4,0 e 3,0, entre	aproximadamente 4,0 e 2,8, entre
15	aproximadamente 4,0 e 2,6, entre	aproximadamente 4,0 e 2,4, entre
	aproximadamente 4,0 e 2,2, entre	aproximadamente 3,8 e 3,0, entre
	aproximadamente 3,8 e 2,8, entre	aproximadamente 3,8 e 2,6, entre
	aproximadamente 3,8 e 2,4, entre	aproximadamente 3,8 e 2,2, entre
	aproximadamente 3,6 e 3,0, entre	aproximadamente 3,6 e 2,8, entre
20	aproximadamente 3,6 e 2,6, entre	aproximadamente 3,6 e 2,4, entre
	aproximadamente 3,6 e 2,2, entre	aproximadamente 3,4 e 3,0, entre
	aproximadamente 3,4 e 2,8, entre	aproximadamente 3,4 e 2,6, entre
	aproximadamente 3,4 e 2,4, entre	aproximadamente 3,4 e 2,2, entre
	aproximadamente 3,2 e 3,0, entre	aproximadamente 3,2 e 2,8, entre
25	aproximadamente 3,2 e 2,6, entre	aproximadamente 3,2 e 2,4, entre
	aproximadamente 3,2 e 2,2, entre	aproximadamente 3,0 e 3,0, entre
	aproximadamente 3,0 e 2,8, entre	aproximadamente 3,0 e 2,6, entre
	aproximadamente 3,0 e 2,4, entre	aproximadamente 3,0 e 2,2 miligramas de
	esterol por grama da composição.	

- 30 Em um exemplo particular, a quantidade de estero! na composiç!o revelada pode ser entre aproximadamente 1,2 e 0,8, entre aproximadamente 1,1 e 0,9, ou de aproximadamente 1,0 miligramas de estero! por grama da composiç!o.

Coloração

As composições reveladas podem também ser mais claras em coloração do que os óleos brutos, até mesmo do que óleos brutos que já foram submetidos a um procedimento de clareamento. As colorações para as composições reveladas e para os óleos brutos podem ser definidas por suas cores Gardner. A cor Gardner é uma medição da coloração baseada nas cromaticidades de padrões de vidro numerados de 1 para a mais clara até 18 para a mais escura. As medições de cor Gardner são bem conhecidas e podem envolver um aparelho conhecido como comparador, tal como o Comparador 3000 da *Tintometer Ltd.* (Reino Unido). Métodos para a medição da cor Gardner das composições reveladas são divulgados em ASTM D 1544; este método é disponibilizado pela *ASTM International* e é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Em alguns exemplos específicos, as composições reveladas podem possuir uma cor Gardner menor ou igual a aproximadamente 18. Em outros exemplos, as composições reveladas aqui podem possuir um número Gardner menor ou igual a aproximadamente 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, ou 1 como determinado em ASTM D 1544, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Em outros exemplos das composições reveladas, a cor Gardner pode estar entre aproximadamente 18 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 7 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 5 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 3 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 2 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 18 e

aproximadamente 2, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 16 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 15 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 13 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 12 e
5 aproximadamente 2, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 10 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 9 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 7 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 6 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 5 e aproximadamente 2, entre
10 aproximadamente 4 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 3 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 13 e
15 aproximadamente 3, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 8 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 7 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 3, entre
20 aproximadamente 5 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 4 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 4, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 4, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 4, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 13 e
25 aproximadamente 4, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 4, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 4, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 4, entre
aproximadamente 8 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 7 e
aproximadamente 4, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 4, entre
30 aproximadamente 5 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 18 e
aproximadamente 5, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 5, entre
aproximadamente 16 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 15 e

aproximadamente 5, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 5, entre
aproximadamente 13 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 12 e
aproximadamente 5, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 5, entre
aproximadamente 10 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 9 e
5 aproximadamente 5, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 5, entre
aproximadamente 7 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 6 e
aproximadamente 5, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 6, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 6, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 6, entre
10 aproximadamente 14 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 13 e
aproximadamente 6, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 6, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 6, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 6, entre
aproximadamente 8 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 7 e
15 aproximadamente 6, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 7, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 7, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 7, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 13 e
aproximadamente 7, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 7, entre
20 aproximadamente 11 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 7, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 7, entre
aproximadamente 8 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 18 e
aproximadamente 8, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 8, entre
aproximadamente 16 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 15 e
25 aproximadamente 8, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 8, entre
aproximadamente 13 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 12 e
aproximadamente 8, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 8, entre
aproximadamente 10 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 9 e
aproximadamente 8, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 9, entre
30 aproximadamente 17 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 13 e

aproximadamente 9, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 16 e
5 aproximadamente 10, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 13 e
aproximadamente 10, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 18 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 11, entre
10 aproximadamente 16 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 15 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 11, entre
aproximadamente 13 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 12 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 12, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 16 e
15 aproximadamente 12, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 12, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 13 e
aproximadamente 12, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 13, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 13, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 13, entre
20 aproximadamente 14 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 18 e
aproximadamente 14, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 14, entre
aproximadamente 16 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 15 e
aproximadamente 14, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 15, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 16 e
25 aproximadamente 15, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 16, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 16, ou entre aproximadamente 18 e
aproximadamente 17 como determinado em ASTM D 1544.

Ácidos Graxos

As composições reveladas podem conter um ou mais ácidos graxos.

30 Por “ácido graxo”, quer-se dizer um ácido carboxílico com ao menos 8 átomos de carbono. “Ácido graxo” também abrange a inclusão de um resíduo de um ácido graxo. O termo “resíduo” da forma aqui utilizada se refere à função orgânica que

seja o produto resultante da espécie química especificada em um esquema de reação ou formulação subsequente ou produto químico particular, independentemente de a função orgânica ter sido realmente obtida a partir da espécie química especificada. Por exemplo, um “resíduo de ácido graxo insaturado” se refere à função orgânica que resulta quando um ácido graxo insaturado participa em uma reação particular (por ex., o resíduo pode ser um grupo acil graxo insaturado RCO- , ou um grupo aciloxil insaturado RCOO- , nos quais R seja uma cadeia insaturada). Neste caso, o resíduo de ácido graxo insaturado é “derivado” do ácido graxo insaturado. Deve ser entendido que esta função orgânica pode ser obtida por uma reação com uma espécie que não seja o ácido graxo insaturado especificado, por exemplo, por uma reação com um cloreto, éster ou anidrido de ácido graxo insaturado.

Em alguns exemplos, os ácidos graxos e seus resíduos que podem estar presentes nas composições reveladas podem compreender ao menos 8, ao menos 10, ao menos 12, ao menos 14, ao menos 16, ao menos 18 ou ao menos 20 átomos de carbono. Em alguns outros exemplos, os ácidos graxos e seus resíduos podem conter aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ou 45 átomos de carbono, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em ainda outros exemplos, os ácidos graxos e seus resíduos podem compreender uma mistura de ácidos graxos e seus resíduos que possui uma faixa de átomos de carbono. Por exemplo, os ácidos graxos e seus resíduos podem compreender de aproximadamente 8 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 38, de aproximadamente 12 a aproximadamente 36, de aproximadamente 14 a aproximadamente 34, de aproximadamente 16 a aproximadamente 32, de aproximadamente 18 a aproximadamente 30, ou de aproximadamente 20 a aproximadamente 28 átomos de carbono.

Os ácidos graxos e seus resíduos que podem estar presentes nas composições reveladas podem ser ácidos graxos saturados, insaturados, ou uma mistura de ácidos graxos saturados e insaturados. Por “saturado”, quer-se dizer

que a molécula ou o resíduo não contém ligações carbono-carbono duplas ou triplas. As composições reveladas podem ser também processadas para que resultem em uma mistura particular de ácidos graxos (por ex., que possua apenas ácidos graxos saturados, apenas ácidos graxos insaturados, misturas de ambos os ácidos graxos saturados e insaturados, ou misturas de ácidos graxos com um certo comprimento de cadeia ou uma certa faixa de comprimento de cadeia).

Em muitos exemplos, as composições reveladas são derivadas de óleos marinhos, óleos vegetais ou óleos animais e contém vários ácidos graxos ou resíduos destes, cujos exemplos são revelados aqui. Como pode ser notado, qualquer um desses óleos pode ser utilizado nas composições e nos métodos revelados. É também previsto que, embora um ácido graxo particular possa não estar presente no óleo bruto a partir do qual uma composição específica fora derivada, tal ácido graxo pode ser adicionado à composição a qualquer tempo (por ex., antes, durante ou após os métodos revelados aqui).

15 **Ácidos Graxos Insaturados**

Os ácidos graxos insaturados e seus resíduos que podem estar presentes nas composições reveladas contêm ao menos uma ligação insaturada (isto é, uma ligação carbono-carbono dupla ou tripla). Em um exemplo, os ácidos graxos insaturados e seus resíduos podem compreender ao menos 2, ao menos 3, ao menos 4, ao menos 5, ao menos 6, ao menos 7, ou ao menos 8 ligações carbono-carbono duplas, triplas ou qualquer combinação destas. Em um outro exemplo, os ácidos graxos insaturados ou seus resíduos podem compreender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 ligações insaturadas, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Ácidos e Resíduos Monoeno

Em um aspecto, os ácidos graxos insaturados ou seus resíduos podem compreender uma ligação carbono-carbono dupla (isto é, um ácido ou resíduo monoeno). Exemplos de ácidos graxos insaturados e seus resíduos que podem estar presentes nas composições reveladas incluem, mas não se limitam, àqueles na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1 – Exemplos de Monoenos

Número Total de Átomos de Carbono na Cadeia do Ácido Graxo ou de seu Resíduo	Número do Carbono em que Começa a Ligação Dupla (“c” denota uma ligação dupla cis; “t” denota uma ligação dupla trans)
10	4c
12	4c
14	4c e 9c
16	3t, 4c, 5t, 6c, 6t, 9c (palmitoleico) e 11c
18	3t, 4c, 5t, 6c (petrosselênico), 6t, 9c (oleico), 10c, 11c (cis-vacênico), 11t (vacênico) e 13c
20	5c, 9c (gadolênico), 11c, 13c, e 15c
22	5c, 11c (cetoleico), 13c (erúico) e 15c
24	15c (selacoleico, nervônico)
26	9c e 17c (ximênico)
28	9c, 19c (luméquico)
30	21c

Ácidos e Resíduos Polieno (Metileno-Interrompidos)

Em outros exemplos, os ácidos graxos insaturados e seus resíduos podem compreender ao menos duas ligações insaturadas (por ex., ácidos ou resíduos polienos). Em alguns exemplos, os ácidos graxos insaturados e seus resíduos podem compreender ao menos um par de ligações insaturadas interrompidas com metileno. Por “ligação insaturada metileno-interrompida”, quer-se dizer uma ligação carbono-carbono dupla ou tripla é separada de outra ligação carbono-carbono dupla ou tripla por ao menos um grupo metileno (isto é, CH₂). Exemplos específicos de ácidos graxos insaturados que contêm ao menos um par de ligações insaturadas metileno-interrompidas incluem, mas não se limitam a, a família n-1 derivada de 9, 12, 15-16:3; a família n-2 derivada de 9, 12, 15-17:3, 15:3, 17:3, 17:4, 20:4; a família n-3 derivada de 9, 12, 15-18:3, 15:2, 15:3, 15:4, 16:3, 16:4, 18:3 (α -linoléico), 18:4, 18:5, 20:2, 20:3, 20:4, 20:5 (EPA), 21:5, 22:3, 22:5 (DPA), 22:6 (DHA), 24:3, 24:4, 24:5, 24:6, 26:5, 26:6, 28:7, 30:5; a família n-4 derivada de 9, 12-16:2, 16:2, 16:3, 18:2, 18:3; a família n-5 derivada de 9, 12-17:2, 15:2, 17:2, 17:3, 19:2, 19:4, 20:3, 20:4, 21:4, 21:5; a

dod

família n-6 derivada de 9, 12-18:2, 15:2, 16:2, 18:2 (ácido linoléico), 18:3 (ácido γ -linoléico), 20:2, 20:3, 20:4 (ácido araquidônico), 22:2, 22:3, 22:4 (ácido adrenico), 22:5, 24:2, 24:4, 25:2, 26:2, 30:4; a família n-7 derivada de 9-16:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; a família n-8 derivada de 9-17:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; a família n-9 derivada de 9-18:1, 17:2, 18:2, 20:2, 20:3, 22:3, 22:4; a família n-11 19:2, e a família n-12 20:2.

No parágrafo acima (e em toda parte), os compostos são identificados referindo-se primeiramente à "família n-x", sendo x a posição no ácido graxo em que começa a primeira ligação dupla. O esquema de numeração começa na extremidade terminal do ácido graxo, sendo que, por exemplo, ao grupo CH_3 terminal é designada a posição 1. Desta forma, a família n-3 seria um ácido graxo ômega-3, da forma descrita aqui. O próximo número identifica o número total de carbonos no ácido graxo. O terceiro número, que vem após os dois pontos, designa o número total de ligações duplas no ácido graxo. Assim, por exemplo, na família n-1, 16:3 se refere a um ácido graxo com extensão de 16 carbonos com 3 ligações duplas, cada uma delas separada por um metileno, em que a primeira ligação dupla começa na posição 1, ou seja, na extremidade terminal do ácido graxo. Em um outro exemplo, na família n-6, 18:3 se refere a um ácido graxo com extensão de 18 carbonos com 3 ligações duplas separadas por metileno começando na posição 6, isto é, no sexto carbono a partir da extremidade terminal do ácido graxo, e assim por diante.

Alguns outros exemplos são ácidos graxos e seus resíduos que contenham ao menos um par de ligações insaturadas interrompidas por mais de um grupo metileno. Exemplos adequados desses ácidos e seus resíduos incluem, mas não se limitam, àqueles na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – Exemplos de Ácidos e Resíduos Polienos com Ligações Duplas Interrompidas por Diversas Unidades de Metileno

Número Total de Átomos de Carbono na Cadeia do Ácido Graxo ou de seu Resíduo	Número do Carbono em que Começa a Ligação Dupla (“c” denota uma ligação dupla cis; “t” denota uma ligação dupla trans)
18	5, 9 5, 11 2t, 9, 12 3t, 9, 12 5t, 9, 12 5, 9, 12 5, 11, 14 3t, 9, 12, 15 5, 9, 12, 15
20	5, 11 5, 13 7, 11 7, 13 5, 11, 14 7, 11, 14 5, 11, 14, 17
22	5, 11 5, 13 7, 13 7, 15 7, 17 9, 13 9, 15

Ácidos e Resíduos Polienos (Conjugados)

- Ainda outros exemplos de ácidos graxos insaturados e seus resíduos que podem estar presentes nas composições reveladas são aqueles que contenham ao menos uma ligação insaturada conjugada. Por “ligação insaturada conjugada”, quer-se dizer que ao menos um par de ligações carbono-carbono duplas e/ou triplas é ligado entre si, sem um grupo metileno (CH_2) entre eles (por ex., $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$). Exemplos específicos de ácidos graxos insaturados que contêm ligações insaturadas conjugadas incluem, mas não se limitam, àqueles mostrados na Tabela 3 a seguir.

10 **Tabela 3 – Exemplos de Ácidos e Resíduos Polienos Conjugados**

Número Total de Átomos de Carbono na Cadeia do Ácido Graxo ou de seu Resíduo	Número do Carbono em que Começa a Ligação Dupla (“c” denota uma ligação dupla cis; “t” denota uma ligação dupla trans)
10	2t, 4t, 6c 2c, 4t, 6t 3t, 5t, 7c 3c, 5t, 7t
12	3, 5, 7, 9, 11
14	3, 5, 7, 9, 11
18	10t, 12t 8c, 10t, 12c (jacárico) 8t, 10t, 12c (calêndico) 8t, 10t, 12t 9t, 11t, 13c (catálpico) 9c, 11t, 13t (α -eleosteárico) 9c, 11t, 13c (punícico) 9t, 11t, 13t (β -eleosteárico) 9t, 11t, 13t, 15c (α -parinárico) 9t, 11t, 13t, 15t (β -parinárico)

Ácidos Graxos Ômega-3

Em muitos exemplos, as composições reveladas podem compreender um ou mais ácidos graxos ômega-3 ou um de seus resíduos. Um ácido graxo ômega-3 é um ácido graxo insaturado que contenha CH₃-CH₂-CH=CH- como seu terminal. Exemplos específicos de ácidos graxos ômega-3 que podem estar presentes nas composições reveladas incluem, mas não se limitam a, ácido linoléico (18:3 ω 3), ácido octadecatetraenóico (18:4 ω 3), ácido eicosapentaenóico (20:5 ω 3) (EPA), ácido docosaexaenóico (22:6 ω 3) (DHA), ácido docosapentaenóico (22:5 ω 3) (DPA), incluindo os resíduos, derivados e as misturas destes.

Em ainda outros exemplos, os ácidos graxos insaturados ou seus resíduos podem ser derivados de um composto que compreenda a fórmula:



na qual R¹ é um grupo alquila ou alceno C₃-C₄₀ compreendendo ao menos uma ligação dupla. O termo “alcano” ou “alquila” da forma aqui utilizada é um grupo de hidrocarbonetos saturados. O termo “alceno” ou “alquênio” da forma aqui utilizada é um grupo de hidrocarbonetos contendo ao menos uma ligação carbono-carbono dupla. Estruturas assimétricas tais como (AB)C=C(CD) devem incluir ambos os isômeros *E* e *Z* (*cis* e *trans*). Isto pode ser presumido nas fórmulas estruturais aqui mostradas em que um alceno assimétrico esteja presente, ou pode ser indicado explicitamente pelo símbolo da ligação C=C. Em um exemplo adicional, R¹ pode ser um grupo alceno C₅-C₃₈, C₆-C₃₆, C₈-C₃₄, C₁₀-C₃₂, C₁₂-C₃₀, C₁₄-C₂₈, C₁₆-C₂₆ ou C₁₈-C₂₄. Em ainda um outro exemplo, o grupo alceno de R¹ pode ter de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, ou de 5 a 6 ligações duplas, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Ácidos Graxos Insaturados Exemplificativos

Alguns exemplos específicos de ácidos graxos insaturados e seus resíduos derivados que podem estar presentes nas composições reveladas incluem, mas não se limitam, ao ácido linoléico, ácido α -linoléico, ácido γ -linoléico, ácido araquidônico, ácido de Mead, ácido estearidônico, ácido α -

eleostearico, ácido eleostearico, ácido pinolênico, ácido docosadiênico, ácido docosatetraênico, ácido docosapentaênico, ácido docosaexaênico, ácido octadecadiênico, ácido octadecatriênico, ácido eicosatetraênico, ácido eicosapentaênico, ou qualquer combinação destes. Em um aspecto, o resíduo de

5 ácido graxo insaturado pode ser derivado a partir do ácido eicosapentaênico 20:5 ω 3 (EPA), ácido docosaexaênico 22:6 ω 3 (DHA), ácido docosapentaênico (DPA), e de qualquer combinação destes.

Quantidades de DHA/EPA

Como pode ser notado, muitas das composições reveladas podem

10 conter os ácidos graxos ômega-3 EPA e DHA ou um de seus resíduos. Cada um desses ácidos ou resíduos de ácidos graxos insaturados podem estar presentes nas composições reveladas em uma quantidade entre aproximadamente 0 e aproximadamente 700 miligramas por grama da composição. Em outros exemplos, o DHA e/ou o EPA podem estar presentes individualmente em uma

15 quantidade de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, ou 700 miligramas por grama da

20 composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Em ainda outros exemplos, o DHA e/ou o EPA podem estar presentes individualmente nas composições reveladas em uma quantidade entre

aproximadamente 50 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 100 e

25 aproximadamente 700, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 250 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 300 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 350 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 400 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 450 e aproximadamente 700,

30 entre aproximadamente 500 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 550 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 600 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 650 e aproximadamente 700, entre aproximadamente 0 e

aproximadamente 650, entre aproximadamente 50 e aproximadamente 650, entre
aproximadamente 100 e aproximadamente 650, entre aproximadamente 150 e
aproximadamente 650, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 650,
entre aproximadamente 250 e aproximadamente 650, entre aproximadamente 300
5 e aproximadamente 650, entre aproximadamente 350 e aproximadamente 650,
entre aproximadamente 400 e aproximadamente 650, entre aproximadamente 450
e aproximadamente 650, entre aproximadamente 500 e aproximadamente 650,
entre aproximadamente 550 e aproximadamente 650, entre aproximadamente 600
e aproximadamente 650, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 600, entre
10 aproximadamente 50 e aproximadamente 600, entre aproximadamente 100 e
aproximadamente 600, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 600,
entre aproximadamente 200 e aproximadamente 600, entre aproximadamente 250
e aproximadamente 600, entre aproximadamente 300 e aproximadamente 600,
entre aproximadamente 350 e aproximadamente 600, entre aproximadamente 400
15 e aproximadamente 600, entre aproximadamente 450 e aproximadamente 600,
entre aproximadamente 500 e aproximadamente 600, entre aproximadamente 550
e aproximadamente 600, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 550, entre
aproximadamente 50 e aproximadamente 550, entre aproximadamente 100 e
aproximadamente 550, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 550,
20 entre aproximadamente 200 e aproximadamente 550, entre aproximadamente 250
e aproximadamente 550, entre aproximadamente 300 e aproximadamente 550,
entre aproximadamente 350 e aproximadamente 550, entre aproximadamente 400
e aproximadamente 550, entre aproximadamente 450 e aproximadamente 550,
entre aproximadamente 500 e aproximadamente 550, entre aproximadamente 0 e
25 aproximadamente 500, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 500, entre
aproximadamente 50 e aproximadamente 500, entre aproximadamente 100 e
aproximadamente 500, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 500,
entre aproximadamente 200 e aproximadamente 500, entre aproximadamente 250
e aproximadamente 500, entre aproximadamente 300 e aproximadamente 500,
30 entre aproximadamente 350 e aproximadamente 500, entre aproximadamente 400
e aproximadamente 500, entre aproximadamente 450 e aproximadamente 500,
entre aproximadamente 0 e aproximadamente 450, entre aproximadamente 0 e

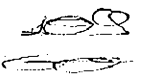
aproximadamente 450, entre aproximadamente 50 e aproximadamente 450, entre
aproximadamente 100 e aproximadamente 450, entre aproximadamente 150 e
aproximadamente 450, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 450,
entre aproximadamente 250 e aproximadamente 450, entre aproximadamente 300
5 e aproximadamente 450, entre aproximadamente 350 e aproximadamente 450,
entre aproximadamente 400 e aproximadamente 450, entre aproximadamente 0 e
aproximadamente 400, entre aproximadamente 50 e aproximadamente 400, entre
aproximadamente 100 e aproximadamente 400, entre aproximadamente 150 e
aproximadamente 400, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 400,
10 entre aproximadamente 250 e aproximadamente 400, entre aproximadamente 300
e aproximadamente 400, entre aproximadamente 350 e aproximadamente 400,
entre aproximadamente 0 e aproximadamente 350, entre aproximadamente 50 e
aproximadamente 350, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 350,
entre aproximadamente 150 e aproximadamente 350, entre aproximadamente 200
15 e aproximadamente 350, entre aproximadamente 250 e aproximadamente 350,
entre aproximadamente 300 e aproximadamente 350, entre aproximadamente 0 e
aproximadamente 300, entre aproximadamente 50 e aproximadamente 300, entre
aproximadamente 100 e aproximadamente 300, entre aproximadamente 150 e
aproximadamente 300, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 300,
20 entre aproximadamente 250 e aproximadamente 300, entre aproximadamente 0 e
aproximadamente 250, entre aproximadamente 50 e aproximadamente 250, entre
aproximadamente 100 e aproximadamente 250, entre aproximadamente 150 e
aproximadamente 250, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 250,
entre aproximadamente 0 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 50 e
25 aproximadamente 250, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 250,
entre aproximadamente 150 e aproximadamente 250, entre aproximadamente 200
e aproximadamente 250, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 200, entre
aproximadamente 50 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 100 e
aproximadamente 200, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 200,
30 entre aproximadamente 0 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 50 e
aproximadamente 150, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 150,
entre aproximadamente 0 e aproximadamente 100, entre aproximadamente 50 e

105
200

aproximadamente 100, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 50 miligramas por grama de composição.

A quantidade de EPA e DHA que pode estar presente nas composições reveladas pode ser também descrita em termos de percentual em peso (% em peso). Por exemplo, as composições reveladas podem compreender de aproximadamente 0 a aproximadamente 70% em peso de EPA e/ou DHA, com base no peso total da composição. Em outros exemplos, as composições reveladas podem compreender aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 ou 70% em peso com base no peso total da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Em exemplos ainda adicionais, a quantidade de EPA e/ou DHA que pode estar presente nas composições reveladas pode ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 70, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70, de aproximadamente 15 a aproximadamente 70, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70, de aproximadamente 25 a aproximadamente 70, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70, de aproximadamente 35 a aproximadamente 70, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70, de aproximadamente 45 a aproximadamente 70, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 55 a aproximadamente 70, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70, de aproximadamente 65 a aproximadamente 70, de aproximadamente 0 a aproximadamente 65, de aproximadamente 5 a aproximadamente 65, de aproximadamente 10 a aproximadamente 65, de aproximadamente 15 a aproximadamente 65, de aproximadamente 20 a aproximadamente 65, de aproximadamente 25 a aproximadamente 65, de aproximadamente 30 a aproximadamente 65, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65, de aproximadamente 40 a aproximadamente 65, de aproximadamente 45 a aproximadamente 65, de aproximadamente 50 a aproximadamente 65, de aproximadamente 55 a aproximadamente 65, de aproximadamente 60 a aproximadamente 65, de



aproximadamente 0 a aproximadamente 60, de aproximadamente 5 a
aproximadamente 60, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de
aproximadamente 15 a aproximadamente 60, de aproximadamente 20 a
aproximadamente 60, de aproximadamente 25 a aproximadamente 60, de
5 aproximadamente 30 a aproximadamente 60, de aproximadamente 35 a
aproximadamente 60, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60, de
aproximadamente 45 a aproximadamente 60, de aproximadamente 50 a
aproximadamente 60, de aproximadamente 55 a aproximadamente 60, de
aproximadamente 0 a aproximadamente 55, de aproximadamente 5 a
10 aproximadamente 55, de aproximadamente 10 a aproximadamente 55, de
aproximadamente 15 a aproximadamente 55, de aproximadamente 20 a
aproximadamente 55, de aproximadamente 25 a aproximadamente 55, de
aproximadamente 30 a aproximadamente 55, de aproximadamente 35 a
aproximadamente 55, de aproximadamente 40 a aproximadamente 55, de
15 aproximadamente 45 a aproximadamente 55, de aproximadamente 50 a
aproximadamente 55, de aproximadamente 0 a aproximadamente 50, de
aproximadamente 5 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a
aproximadamente 50, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50, de
aproximadamente 20 a aproximadamente 50, de aproximadamente 25 a
20 aproximadamente 50, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50, de
aproximadamente 35 a aproximadamente 50, de aproximadamente 40 a
aproximadamente 50, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50, de
aproximadamente 0 a aproximadamente 45, de aproximadamente 5 a
aproximadamente 45, de aproximadamente 10 a aproximadamente 45, de
25 aproximadamente 15 a aproximadamente 45, de aproximadamente 20 a
aproximadamente 45, de aproximadamente 25 a aproximadamente 45, de
aproximadamente 30 a aproximadamente 45, de aproximadamente 35 a
aproximadamente 45, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, de
aproximadamente 0 a aproximadamente 40, de aproximadamente 5 a
30 aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, de
aproximadamente 15 a aproximadamente 40, de aproximadamente 20 a
aproximadamente 40, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40, de

aproximadamente 30 a aproximadamente 40, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 0 a aproximadamente 35, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 35, de aproximadamente 20 a aproximadamente 35, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 0 a aproximadamente 30, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 0 a aproximadamente 25, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 0 a aproximadamente 15, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% em peso com base no peso total da composição. Em outros exemplos específicos, a quantidade de EPA e/ou DHA que pode estar presente nas composições reveladas pode ser de aproximadamente 0,3, 5, 12, 18, 25 ou 60% em peso com base no peso total da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

A quantidade de EPA e DHA presente nas composições reveladas pode ser também descrita em termos da taxa % em peso de EPA para DHA. Por exemplo, a taxa % em peso de EPA para DHA nas composições reveladas pode ser de aproximadamente 18:12 (isto é, aproximadamente 18% em peso de EPA para aproximadamente 12% em peso de DHA, com base no peso total da composição). Outras taxas % em peso de EPA para DHA que podem estar presentes nas composições reveladas incluem, mas não se limitam a,

aproximadamente 5:25, aproximadamente 60:0,3, e aproximadamente 0,8:60.

Taxas % em peso adicionais de EPA para DHA podem ser de aproximadamente

0:70, 5:70, 10:70, 15:70, 20:70, 25:70, 30:70, 70:30, 70:25, 70:20, 70:15, 70:10,

70:5, 70:0, 0:65, 5:65, 10:65, 15:65, 20:65, 25:65, 30:65, 35:65, 65:35, 65:30,

5 65:25, 65:20, 65:15, 65:10, 65:5, 65:0, 0:60, 5:60, 10:60, 15:60, 20:60, 25:65,

30:65, 35:65, 65:35, 65:30, 65:25, 65:20, 65:15, 65:10, 65:5, 65:0, 0:60, 5:60,

10:60, 15:60, 20:60, 25:60, 30:60, 35:60, 40:60, 60:40, 60:35, 60:30, 0:60, 5:60,

10:60, 15:60, 20:60, 25:60, 30:60, 35:60, 40:60, 60:40, 60:35, 60:30, 60:25,

60:20, 60:15, 60:10, 60:5, 60:0, 0:55, 5:55, 10:55, 15:55, 20:55, 25:55, 30:55,

10 35:55, 40:55, 45:55, 55:45, 55:40, 55:35, 55:30, 55:25, 55:20, 55:15, 55:10, 55:5,

55:0, 0:50, 5:50, 10:50, 15:50, 20:50, 25:50, 30:50, 35:50, 40:50, 45:50, 50:50,

50:45, 50:40, 50:35, 50:30, 50:25, 50:20, 50:15, 50:10, 50:5, 50:0, 0:45, 5:45,

10:45, 15:45, 20:45, 25:45, 30:45, 35:45, 40:45, 45:45, 45:40, 45:35, 45:30,

45:25, 45:20, 45:15, 45:10, 45:5, 45:0, 0:40, 5:40, 10:40, 15:40, 20:40, 25:40,

15 30:40, 35:40, 40:40, 40:35, 40:30, 40:25, 40:20, 40:15, 40:10, 40:5, 40:0, 0:35,

5:35, 10:35, 15:35, 20:35, 25:35, 30:35, 35:35, 35:30, 35:25, 35:15, 35:10, 35:5,

35:0, 0:30, 5:30, 10:30, 15:30, 20:30, 25:30, 30:30, 30:25, 30:20, 30:15, 30:10,

30:5, 30:0, 0:25, 5:25, 10:25, 15:25, 20:25, 25:25, 25:20, 25:15, 25:10, 25:5,

25:0, 0:20, 5:20, 10:20, 15:20, 20:20, 20:15, 20:10, 20:5, 20:0, 0:15, 5:15, 10:15,

20 15:15, 15:10, 15:5, 15:0, 0:10, 5:10, 10:10, 10:5, 10:0, 0:5, 5:5, ou 5:0.

Ácidos Graxos Adicionais

Exemplos adicionais de ácidos graxos insaturados que podem estar presentes na composições reveladas incluem, mas não se limitam a, ácidos

alênicos e acetilênicos, tais como, C14: 2, 4, 5; C18: 5, 6 (labalênico); 5, 6, 16

25 (lamenalênico); C18: 6a (tarínico); 9a; 9a, 11t (ximenínico); 9a, 11a, 13c

(boléquico); 9a, 11a, 13a, 15e, 8a, 10t (pirúlico) 9c, 12a (crepenínico); 9c, 12a,

14c (ácido dehidrocrepenínico); 6a, 9c, 12c; 6a, 9c, 12c, 15c, 8a, 11c, 14c e

derivados Δ 17e correspondentes, derivados 8-OH, e Δ 17e, derivados 8-OH.

Ácidos de cadeia ramificada, particularmente iso-ácidos e anteiso ácidos, ácidos

30 ramificados de polimetil, ácidos baseados em fitóis (por ex, fitânico, pristânico),

ácidos furanóides também são ácidos graxos apropriados, incluindo seus resíduos

derivados, que podem estar presentes nas composições reveladas. Ainda outros

ácidos graxos e seus resíduos derivados incluem, mas não se limitam a, ácidos cíclicos, tais como os ácidos graxos de ciclo-propano, ácidos de ciclo-propeno (por ex., lactobacílico), esterúlico, malvático, esterculínico, 2-hidroxiestercúlico, aleprólico, aleprâmico, alepréstico, alépdico aleprílico, hidnocárpico, hormélico
5 chaulmoógrico, manaóico, górlico, oncóbico, ácidos de ciclopentenil, e ácidos cicloexilalcanóicos. Ácidos hidroxi, particularmente butólico, ricinoléico, isorricinoléico, densipólico, lesquerólico e auriólico também são ácidos graxos apropriados que podem estar presentes nas composições reveladas. Ácidos epoxi, particularmente C18:1 e C18:2 epoxidados, e os ácidos furanóides são exemplos
10 adicionais de ácidos graxos que podem estar presentes nas composições reveladas.

Ácidos de Gordura Trans

Em ainda outros exemplos, as composições reveladas podem conter também várias quantidades de ácidos de gordura-trans. Os ácidos de gordura-trans são ácidos graxos insaturados em que ao menos uma ligação dupla seja uma
15 ligação dupla-trans. A quantidade de ácidos de gordura-trans nas composições reveladas pode ser menor ou igual a aproximadamente 5,0; 4,9; 4,8; 4,7; 4,6; 4,5; 4,4; 4,3; 4,2; 4,1; 4,0; 3,9; 3,8; 3,7; 3,6; 3,5; 3,4; 3,3; 3,2; 3,1; 3,0; 2,9; 2,8; 2,7; 2,6; 2,5; 2,4; 2,3; 2,2; 2,1; 2,0; 1,9; 1,8; 1,7; 1,6; 1,5; 1,4; 1,3; 1,2; 1,1; 1,0; 0,9;
20 0,8; 0,7; 0,6; 0,5; 0,4; 0,3; 0,2 ou 0,1 % em peso com base no peso total da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. A quantidade de ácidos de gordura-trans também pode ser de aproximadamente 0,0 % em peso.

Em exemplos adicionais, as composições reveladas podem conter
25 entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 3,0 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 2,5 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 2,0 e
30 aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 1,5 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 1,0 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente 0,0, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 0,5, entre

aproximadamente 4,5 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 3,0 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 2,5 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 2,0 e aproximadamente 0,5, entre

5 aproximadamente 1,5 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 1,0 e aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 3,0 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 2,5 e

10 aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 2,0 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 1,5 e aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 2,0, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 2,0, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 2,0, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 2,0, entre aproximadamente 3,0 e aproximadamente 2,0, entre

15 aproximadamente 2,5 e aproximadamente 2,0, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 3,0 e aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 3,0, entre aproximadamente 4,5 e

20 aproximadamente 3,0, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 3,0, entre aproximadamente 3,5 e aproximadamente 3,0, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 3,5, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 3,5, entre aproximadamente 4,0 e aproximadamente 3,5, entre aproximadamente 5,0 e aproximadamente 4,0, entre aproximadamente 4,5 e aproximadamente 4,0, entre

25 aproximadamente 5,0 e aproximadamente 4,5 % em peso de ácidos de gordura trans, com base no peso total da composição.

Ácidos Graxos Oxidados

As composições reveladas podem conter também níveis baixos de ácidos graxos oxidados e/ou aldeídos. Por exemplo, muitos óleos contendo

30 ácidos graxos insaturados podem se oxidar e quebrar, resultando na produção de aldeídos voláteis tais como hexanal e uma porção não-oxidada do ácido graxo oxidado, a qual permanece parte da composição. As composições reveladas aqui

podem ter níveis reduzidos de tais ácidos graxos oxidados e/ou aldeídos, em comparação com outros óleos marinhos.

A quantidade dos aldeídos e ácidos graxos oxidados em um óleo pode ser medida pela reação do óleo com *p*-Anisidina e determinando-se o valor de *p*-Anisidina. O *p*-Anisidina é definido como 100 vezes o teor de absorção (a 350 nm) de uma solução resultante da reação de 1 grama de óleo em 100 ml de solvente. Os valores de *p*-Anisidina podem ser determinados por métodos bem conhecidos tais como o método descrito em ISO método número 6885:1998, o qual está disponível através da *International Organization for Standardization*; este método é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Valores de *p*-Anisidina típicos podem ser em torno de 20. As composições reveladas aqui, no entanto, podem ter valores de *p*-Anisidina menor ou igual a aproximadamente 25. Em outros exemplos, as composições reveladas podem ter valores de *p*-Anisidina menores ou iguais a aproximadamente 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 conforme determinado em ISO 6885:1998, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Em outros exemplos das composições reveladas, o valor de *p*-Anisidina pode estar entre aproximadamente 25 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 7 e aproximadamente 1, entre

- aproximadamente 6 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 5 e
aproximadamente 1, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 1, entre
aproximadamente 3 e aproximadamente 1, entre aproximadamente 2 e
aproximadamente 1, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 2, entre
5 aproximadamente 24 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 23 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 21 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 20 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 18 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 17 e
10 aproximadamente 2, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 15 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 14 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 12 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 11 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 2, entre
15 aproximadamente 9 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 8 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 7 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 6 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 5 e
aproximadamente 2, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 2, entre
aproximadamente 3 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 25 e
20 aproximadamente 3, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 23 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 22 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 20 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 19 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 3, entre
25 aproximadamente 17 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 13 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 10 e
30 aproximadamente 3, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 3, entre
aproximadamente 8 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 7 e
aproximadamente 3, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 3, entre

- aproximadamente 5 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 3, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 4, entre
- 5 aproximadamente 21 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 14 e
- 10 aproximadamente 4, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 7 e aproximadamente 4, entre
- 15 aproximadamente 6 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 5 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 20 e
- 20 aproximadamente 5, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 5, entre
- 25 aproximadamente 12 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 7 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 5, entre aproximadamente 25 e
- 30 aproximadamente 6, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 6, entre

- aproximadamente 20 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 6, entre
- 5 aproximadamente 14 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 7 e
- 10 aproximadamente 6, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 7, entre
- 15 aproximadamente 18 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 11 e
- 20 aproximadamente 7, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 9 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 7, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 8, entre
- 25 aproximadamente 21 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 14 e
- 30 aproximadamente 8, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 11 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 8, entre

- aproximadamente 9 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 25 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 23 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 22 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 9, entre
5 aproximadamente 20 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 19 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 17 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 16 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 14 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 13 e
10 aproximadamente 9, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 9, entre
aproximadamente 11 e aproximadamente 9, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 9, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 24 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 23 e
aproximadamente 10, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 10, entre
15 aproximadamente 21 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 20 e
aproximadamente 10, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 18 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 17 e
aproximadamente 10, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 15 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 14 e
20 aproximadamente 10, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 10, entre
aproximadamente 12 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 11 e
aproximadamente 10, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 11, entre
aproximadamente 24 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 23 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 11, entre
25 aproximadamente 21 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 20 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 11, entre
aproximadamente 18 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 17 e
aproximadamente 11, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 11, entre
aproximadamente 15 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 14 e
30 aproximadamente 11, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 11, entre
aproximadamente 12 e aproximadamente 11, entre aproximadamente 25 e
aproximadamente 12, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 12, entre

- aproximadamente 23 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 12, entre
- 5 aproximadamente 17 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 13 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 23 e
- 10 aproximadamente 13, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 13, entre
- 15 aproximadamente 15 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 13, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 19 e
- 20 aproximadamente 14, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 15 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 15, entre
- 25 aproximadamente 22 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 15, entre aproximadamente 25 e
- 30 aproximadamente 16, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 16, entre

aproximadamente 20 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 17 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 17, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 19 e aproximadamente 18, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 19, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 21 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 21, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 21, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 21, entre aproximadamente 22 e aproximadamente 21, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 22, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 22, entre aproximadamente 23 e aproximadamente 22, entre aproximadamente 25 e aproximadamente 23, entre aproximadamente 24 e aproximadamente 23, ou entre aproximadamente 25 e aproximadamente 24, conforme determinado em ISO 6885:1998.

Níveis de Mono-, Di-, e Tri-glicerídeos

As composições reveladas podem conter também altos níveis de triglicerídeos. Os triglicerídeos são ésteres de ácidos graxos, tais como os revelados aqui, e um álcool tri-funcional, isto é, 1,2,3-propantriol, o qual é

também conhecido como glicerol. Em muitos exemplos, as composições reveladas aproximadamente 97% ou mais em peso de triglicerídeos com base no peso total da composição. Em outros exemplos, as composições reveladas podem compreender aproximadamente 97,5; 98,0; 98,5; 99,0; 99,5; 99,7; 99,9; 100% em

5 peso de triglicerídeos com base no peso total da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em ainda outros exemplos, as composições reveladas podem compreender de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 98,0 a

10 aproximadamente 100,0; de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 99,7 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 99,9 a aproximadamente 100,0; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,9; de

15 aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 99,7 a aproximadamente 99,9; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,7; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,7; de aproximadamente 98,0 a

20 aproximadamente 99,7; de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,7; de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,7; de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 99,7; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,5; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,5; de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,5; de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,5; de

25 aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,5; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,0; de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,0; de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,0; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 98,5; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 98,5; de aproximadamente 98,0 a

30 aproximadamente 98,5; de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 98,0; de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 98,0, ou de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 97,5 % em peso de triglicerídeos com base no peso total da

composição.

Além disso, as composições reveladas podem compreender aproximadamente 2% em peso ou menos de di- ou mono-glicerídeos com base no peso total da composição. Por exemplo, as composições reveladas podem compreender 1,5; 1,0; 0,5; ou 0,0 % em peso ou menos de di- e/ou mono-glicerídeos com base no peso total da composição, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em um exemplo particular, as composições reveladas podem compreender 0,0% em peso de monoglicerídeos.

10 Métodos de Preparação

As composições reveladas podem ser preparadas através de métodos revelados aqui. Ou seja, os métodos revelados podem ser utilizados para reduzir e/ou remover compostos (por ex., esteróis) em óleos (por ex., óleos marinhos, óleos vegetais e óleos animais), produzindo as composições reveladas. Em um aspecto, os métodos revelados compreendem o contato de um óleo com um adsorvente para fornecer uma mistura; o aquecimento da mistura da mistura de aproximadamente 100 a aproximadamente 210°C; e a remoção do adsorvente da mistura, para fornecer a composição revelada. Em um exemplo específico, é aqui revelado um método para a preparação de uma composição com baixo teor de colesterol através do contato de um óleo com um adsorvente para fornecer uma mistura; o aquecimento da mistura da mistura de aproximadamente 100 a aproximadamente 210°C; e a remoção do adsorvente da mistura. Esses métodos revelados podem ser utilizados para fornecer uma composição com baixo teor de colesterol em que a composição compreenda, por exemplo, menos do que aproximadamente 2,0 miligramas de colesterol por grama da composição.

Como pode ser visto, a composição resultante pode compreender níveis reduzidos de compostos como os esteróis, como descrito acima. Além disso, as composições resultantes podem compreender níveis de EPA/DHA, cor Gardner, valores de *p*-Anisidina, níveis de ácidos de gordura-trans, e/ou níveis de mono-, di- e triglicerídeos conforme descrito acima.

Adsorvente

Nos métodos revelados, o adsorvente pode ser sílica, argila,

carbono, ou uma mistura destes. Exemplos adequados de argila podem ser a TRISIL™, que está disponível através da *Grace Davison* (Columbia, Maryland EUA). Exemplos adequados de argila podem ser a argila ativada Grade F-160, que está disponível através da *Englehardt Corporation* (Jackson, Mississippi).

5 Em alguns exemplos dos métodos revelados, o adsorvente pode ser uma combinação de sílica e argila. As combinações apropriadas podem compreender sílica e argila em uma taxa de peso de aproximadamente 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1 ou 10:1.

Nos métodos revelados, a quantidade de adsorvente que pode ser
10 utilizada pode ser menor ou igual a aproximadamente 20 % em peso, com base no peso do óleo. Por exemplo, o adsorvente pode ser utilizado em uma quantidade de aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 % em peso, com base no peso do óleo, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior
15 quando apropriado. Em outros exemplos, o adsorvente pode ser utilizado em uma quantidade entre aproximadamente 20 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 10 e
20 aproximadamente 2, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 2, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 4, entre
25 aproximadamente 12 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 6 e aproximadamente 4, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 14 e
30 aproximadamente 6, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 8 e aproximadamente 6, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 8, entre

aproximadamente 18 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 8, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 12 e aproximadamente 10, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 14 e aproximadamente 12, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 16 e aproximadamente 14, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 16, entre aproximadamente 18 e aproximadamente 16, ou entre aproximadamente 20 e aproximadamente 18 % em peso com base no peso do óleo.

A taxa de adsorvente para óleo que pode ser utilizada também pode ser de aproximadamente 20:100, 19:100, 18:100, 17:100, 16:100, 15:100, 14:100, 13:100, 12:100, 11:100, 10:100, 9:100, 8:100, 7:100, 6:100, 5:100, 4:100, 3:100, 2:100 ou 1:100. Quando o adsorvente for uma combinação de sílica e argila, as taxas individuais de sílica e argila em relação ao óleo que podem ser utilizadas podem ser de aproximadamente 1:10, 9:100, 8:100, 7:100, 6:100, 5:100, 4:100, 3:100, 2:100 ou 1:100. Além disso, quando o adsorvente for uma combinação de sílica e argila, cada uma delas pode ser utilizada em uma quantidade de aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 % em peso, com base no peso do óleo, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em diversos exemplos, entre aproximadamente 3 e aproximadamente 7% em peso (ou, por ex., entre aproximadamente 5 e aproximadamente 7) do adsorvente é posto em contato com o óleo.

Mistura

O adsorvente e o óleo podem ser misturados por quaisquer métodos conhecidos na técnica. "Misturar" não deve sugerir um resultado de mistura em particular, tal como a dissolução de quaisquer componentes até um nível

particular ou a formação de uma composição particular, tal como uma mistura homogênea, embora tais misturas possam ser produzidas e alguns componentes possam ser dissolvidos por mistura. Pode ser desejável que a mistura seja vigorosa. A mistura pode ser realizada manualmente ou por um dispositivo de

5 mistura mecânico tal como, mas não se limitando a, um misturador estático, um misturador magnético, um liquidificador, rotor giratório, ou dispositivo rotativo. A mistura também pode ser realizada forçando-se ou borbulhando-se um gás através da mistura ou por sonicação.

A mistura do óleo e do adsorvente pode ser realizada por ao menos

10 1 minuto. A mistura pode ser realizada por também por ao menos 1, 5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 minutos, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Além disso, a mistura pode ser misturada antes, durante ou após a etapa de aquecimento.

15 **Temperatura**

O aquecimento da mistura de óleo e adsorvente pode ser realizada em várias temperaturas, mas, tipicamente, o método pode ocorrer a uma temperatura elevada. A temperatura elevada precisa pode depender do tipo particular de óleo e de sua quantidade sendo utilizada, do adsorvente particular e

20 de sua quantidade particular sendo utilizada, da taxa de óleo para adsorvente, da pressão particular, da preferência, e outros do gênero. As temperaturas apropriadas nas quais os métodos revelados podem ser realizados incluem, mas não se limitam a, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 210°C, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 200°C, entre aproximadamente 120 e

25 aproximadamente 190°C, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 180°C, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 170°C, ou entre aproximadamente 150 e aproximadamente 160°C. Em outros exemplos, a mistura pode ser aquecida até aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,

30 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,

172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209 ou 210°C, sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando
5 apropriado.

Em ainda outros exemplos, a mistura pode ser aquecida até entre aproximadamente 100 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 140
10 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 160 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 170 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 180 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 190 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 200 e aproximadamente 210, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 200,
15 entre aproximadamente 110 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 160 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 170 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 180
20 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 190 e aproximadamente 200, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 190,
25 entre aproximadamente 160 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 170 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 180 e aproximadamente 190, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 140
30 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 160 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 170 e aproximadamente 180, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 170,

entre aproximadamente 110 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 160 e aproximadamente 170, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 150 e aproximadamente 160, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 140 e aproximadamente 150, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 140, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 140, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 140, entre aproximadamente 130 e aproximadamente 140, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 130, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 130, entre aproximadamente 120 e aproximadamente 130, entre aproximadamente 100 e aproximadamente 120, entre aproximadamente 110 e aproximadamente 120, ou entre aproximadamente 100 e aproximadamente 110°C. Em alguns exemplos específicos, a mistura pode ser aquecida até entre aproximadamente 140 e aproximadamente 180°C ou, mais especificamente, entre aproximadamente 180 e aproximadamente 190°C ou entre aproximadamente 150 e aproximadamente 170°C.

É também previsto que o óleo seja aquecido antes de entrar em contato com o adsorvente. Tal etapa de pré-aquecimento podem ser realizada em qualquer uma das temperaturas e faixas de temperaturas descritas aqui.

O aquecimento da mistura e/ou o pré-aquecimento do óleo pode ocorrer ao longo de um período de tempo, por exemplo, por ao menos 1, 10, 20, 30, 40, 50 ou 60 minutos. Em alguns exemplos, a etapa de aquecimento é realizada por entre aproximadamente 10 e aproximadamente 20, entre aproximadamente 20 e aproximadamente 30, entre aproximadamente 10 e aproximadamente 30, ou entre aproximadamente 30 e aproximadamente 60 minutos. Adicionalmente, após o aquecimento, a mistura pode ser deixada

resfriando por entre aproximadamente 30 e aproximadamente 60 minutos.

Pressão

Nos métodos revelados, a etapa de aquecimento pode ser conduzida sob pressão reduzida. Uma pressão adequada é menor ou igual a aproximadamente 1 Torr (133,3 Pa) ou menor ou igual a aproximadamente 0,1 Torr (13,33 Pa). Em outros exemplos, a etapa de aquecimento pode ser conduzida a uma pressão menor ou igual a aproximadamente 1 (133,3); 0,9 (120,00); 0,8 (106,7); 0,7 (93,33); 0,6 (79,99); 0,5 (66,66); 0,4 (53,33); 0,3 (40,00); 0,2 (26,66); 0,1 (13,33); 0,09 (12,00); 0,08 (10,67); 0,07 (9,33); 0,06 (8,00); 0,05 (6,67); 0,04 (5,33); 0,03 (4,00); 0,02 (2,67) ou 0,01 (1,33) Torr (Pascal), sendo que qualquer um dos valores declarados pode ser um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado.

Separação

Após a mistura ser aquecida, o adsorvente pode ser removido da mistura. A remoção do adsorvente pode ser realizada por quaisquer métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o adsorvente pode ser removido por filtração, centrifugação, ou por outros métodos similares. As composições que resultam do aquecimento do óleo com o adsorvente, e também da remoção do adsorvente, podem compreender um conteúdo em colesterol reduzido (por ex., menor ou igual a aproximadamente 6 mg de colesterol por grama de óleo), um valor de *p*-Anisidina menor ou igual a aproximadamente 25, uma cor Gardner menor ou igual a aproximadamente 18, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 700 miligramas de DHA e/ou de EPA por grama da composição (ou uma taxa % em peso de EPA:DHA entre aproximadamente 0:70 e aproximadamente 70:0), aproximadamente 5% em peso ou menos de ácidos de gordura trans, e/ou aproximadamente 97% em peso ou mais de triglicerídeos. A composição obtida inclui produtos sem colesterol. O processo pode ser utilizado também como um processo de clareamento com um propósito duplo, isto é, reduzir o colesterol e a coloração do óleo.

Suplementos

Adicionalmente, são revelados aqui suplementos nutricionais compreendendo as composições reveladas aqui. Um suplemento nutricional é

qualquer composto ou composição que possa ser administrada ou tomada por um sujeito para fornecer, suprir ou aumentar um ou mais nutrientes (por ex., vitaminas, minerais, micro-elementos essenciais, aminoácidos, peptídeos, ácidos nucleicos, oligonucleotídeos, lipídios, colesterol, esteróides, carboidratos, e outros do gênero). Em um aspecto, são aqui revelados suplementos nutricionais compreendendo qualquer um dos compostos revelados aqui. Por exemplo, um suplemento nutricional pode compreender uma composição que compreenda um óleo marinho, no que a composição possua aproximadamente 6 mg ou menos de colesterol por grama de óleo, um valor de *p*-Anisidina menor ou igual a 25, uma cor Gardner menor ou igual a 18, entre aproximadamente 0 e aproximadamente 700 miligramas de DHA e/ou EPA por grama da composição (ou uma taxa de % em peso de EPA:DHA de aproximadamente 0:70 a aproximadamente 70:0), 5% em peso ou menos de ácidos de gordura trans, e/ou 97% em peso ou mais de triglicérides.

O suplemento nutricional pode compreender qualquer quantidade das composições reveladas aqui, mas irá tipicamente conter uma quantidade determinada para suprir um sujeito com uma dose desejada de um óleo ou ácido graxo particular (por ex., EPA a/ou DHA). A quantidade exata do composto necessária no suplemento nutricional irá variar de sujeito a sujeito, dependendo da espécie, idade, peso e da condição geral do sujeito, da severidade de qualquer deficiência na dieta que estiver sendo tratada, do modo de administração particular, e outros fatores. Portanto, não é possível especificar uma quantidade exata para todos os suplementos nutricionais. No entanto, uma quantidade apropriada pode ser determinada por alguém que seja versado no assunto utilizando-se apenas experimentações rotineiras a partir dos ensinamentos daqui.

O suplemento nutricional pode compreender também outro(s) nutriente(s), tais como vitaminas, outros elementos residuais, minerais, e outros do gênero. Além disso, o suplemento nutricional pode compreender outros componentes tais como agentes preservativos, antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, espessadores, flavorizantes, diluentes, emulsificadores, auxiliares de dispersão ou ligantes.

Os suplementos nutricionais são geralmente tomados oralmente e

podem estar em qualquer forma adequada para a administração oral. Por exemplo, um suplemento nutricional pode tipicamente estar em forma de tablete, cápsula gelatinosa, cápsula, líquida, sachês ou xarope.

Formulações Farmacêuticas

5 São também reveladas aqui formulações farmacêuticas compreendendo as composições reveladas aqui. Uma formulação farmacêutica adequada pode compreender uma composição que compreenda um óleo (por ex., óleo marinho), em que a composição tenha 6 mg ou menos de colesterol por grama de óleo, um valor de *p*-Anisidina menor ou igual a 25, uma cor Gardner
10 menor ou igual a 18, entre 0 e 700 miligramas de DHA e/ou EPA por grama da composição (ou uma razão % em peso de EPA:DHA de 0:70 a 70:0), 5% em peso ou menos de ácidos de gordura-trans, e/ou 97% em peso ou mais de triglicérides, e um portador farmacêuticamente aceitável. As formulações farmacêuticas reveladas podem ser utilizadas terapeuticamente ou
15 profilaticamente.

Por “farmaceuticamente aceitável”, quer-se dizer um material que não seja indesejável biologicamente ou em outros sentidos, isto é, que o material possa ser administrado a um sujeito sem causar quaisquer efeitos biológicos indesejáveis ou interagir de uma forma prejudicial com qualquer um dos outros
20 componentes da formulação farmacêutica em que está contido. O portador seria naturalmente selecionado para minimizar qualquer degradação do ingrediente ativo e para minimizar quaisquer efeitos colaterais adversos no sujeito, como é bem sabido pelos versados no assunto.

Os portadores farmacêuticos são conhecidos pelos versados no
25 assunto. Eles seriam tipicamente portadores convencionais para a administração de remédios a seres humanos, incluindo soluções tais como água estéril, soluções salinas e tamponadas com pH fisiológico. Portadores adequados e suas formulações são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, PA, EUA, 2005, o
30 qual é aqui incorporado como referência por seus ensinamentos sobre portadores e formulações farmacêuticas. Tipicamente, uma quantidade apropriada de um sal farmacêuticamente aceitável é utilizada na formulação para tornar a formulação

isotônica. Exemplos de portadores farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, soro fisiológico, solução de Ringer e solução de dextrose. O pH da solução pode ser dentre aproximadamente 5 e aproximadamente 8 (por ex., de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5). Portadores adicionais incluem

5 preparações de liberação controlada tais como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo os compostos revelados, cujas matrizes estão na forma de artigos moldados, por ex., películas, lipossomos, micro-partículas ou micro-cápsulas. Será aparente para os técnicos versados no assunto que certos portadores podem ser mais preferíveis dependendo, por exemplo, da

10 via de administração e da concentração da composição sendo administrada. Outros compostos podem ser administrados de acordo com procedimentos padronizados utilizados pelos versados no assunto.

As formulações farmacêuticas podem incluir portadores adicionais, assim como espessadores, diluentes, tampões, preservativos, agentes ativos de

15 superfície e outros do gênero além dos compostos revelados aqui. As formulações farmacêuticas podem incluir também um ou mais ingredientes ativos tais como agentes antimicrobiais, agentes antiinflamatórios, anestésicos, e outros do gênero.

A formulação farmacêutica pode ser administrada de um número de

20 maneiras dependendo se um tratamento local ou sistêmico seja desejado, e da região a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo oftálmica, vaginal, retal, intranasal), oral, por inalação, ou parenteral, por exemplo, intravenosa, injeção subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular. Os compostos revelados podem ser administrados por via intravenosa, intraperitoneal,

25 intramuscular, subcutânea, intracavidade ou transdérmica.

As preparações para administração parenteral incluem soluções, suspensões e emulsões estéreis, aquosas e não-aquosas. Exemplos de solventes não-aquosos são o propileno glicol, o polietileno glicol, óleos vegetais como o azeite de oliva, óleos marinhos, e ésteres orgânicos injetáveis tais como o oleato

30 etílico. Os portadores aquosos incluem água, soluções alcoólicas/aquosas, e emulsões ou suspensões, incluindo meios salinos e tamponados. Os veículos parenterais incluem solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, e óleos

fixos. Os veículos intravenosos incluem restauradores, restauradores de eletrólitos (tais como os baseados na dextrose de Ringer), e outros do gênero. Preservativos e outros aditivos podem também estar presentes, tais como, por exemplo, agentes antimicrobiais, antioxidantes, quelantes, e gases inertes e outros do gênero.

As formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Portadores farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessadores e outros do gênero podem ser desejáveis.

As formulações farmacêuticas para administração oral incluem, mas não se limitam a, pós ou grânulos, suspensões ou soluções em água ou em meios não-aquosos, cápsulas, sachês ou tabletes. Espessadores, flavorizantes, diluentes, emulsificadores, agentes de dispersão ou ligantes podem ser desejáveis.

Algumas das formulações podem potencialmente ser administradas como um sal de adição ácido ou básico farmacêuticamente aceitável, formado por reação com ácidos inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e ácidos orgânicos tais como o ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico e ácido fumárico, ou por reação com uma base inorgânica tal como o hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, e bases orgânicas tais como mono-, di-, tri-álquil e aril aminas e etanolaminas substituídas.

Dispositivos de Distribuição

Qualquer uma das composições descrita aqui pode ser incorporada dentro de um dispositivo de distribuição. Exemplos de dispositivos de distribuição incluem, mas não se limitam a, micro-cápsulas, micro-esferas ou nanopartículas, lipossomos, noíssomos, nanoeritrossomos, nanopartículas sólidas-líquidas, géis, cápsulas gelatinosas, tabletes, loções, cremes, sprays, emulsões ou pós. Outros exemplos de dispositivos de distribuição que sejam adequados para administração não-oral incluem as pulmo-esferas. Exemplos de

dispositivos de distribuição particulares úteis são descritos aqui abaixo.

Os compostos revelados podem ser incorporados dentro de lipossomos. Como se sabe na técnica, os lipossomos são geralmente derivados de fosfolípidios ou de outras substâncias lipídicas. Os lipossomos são formados por cristais líquidos mono- ou multi-lamelares hidratados que são dispersados em um meio aquoso. Qualquer lipídio não-tóxico, fisicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomos pode ser utilizado. As composições reveladas em forma de lipossomo podem conter, além das composições reveladas aqui, estabilizadores, preservativos, excipientes, e outros do gênero. Exemplos de lipídios adequados são os fosfolípidios e as colinas de fosfatidil (lecitinas), tanto naturais como sintéticos. Métodos de formação de lipossomos são conhecidos na técnica. Ver, por ex., Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nova York, pp 33 et seq., 1976, a qual é aqui incorporada como referência por seus ensinamentos de lipossomos e sua preparação.

Em outros exemplos, os lipossomos podem ser lipossomos catiônicos (por ex., DOTMA, DOPE, colesterol de DC) ou lipossomos aniônicos. Os lipossomos podem compreender também proteínas para facilitar a localização de uma célula particular, caso desejado. A administração de uma composição compreendendo um composto e um lipossomo catiônico pode ser administrada ao aferente de sangue para um órgão localizado ou inalada para dentro do trato respiratório para localizar células do trato respiratório. Com relação aos lipossomos, ver, por ex., Brigham et al., *Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol.* 1989, 1:95-100; Felgner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 1987, 84:7413-7; e Pat. US nº 4,897,355, as quais são aqui incorporadas como referências por seus ensinamentos sobre lipossomos. Como um exemplo, a distribuição pode ser feita através de um lipossomo utilizando-se preparações de lipossomos disponíveis comercialmente tais como a LIPOFECTINA, LIPOFECTAMINA (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, MD), SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Alemanha) e TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Madison, WI), assim como outros lipossomos desenvolvidos de acordo com procedimentos desenvolvidos na técnica. Lipossomos em que a difusão do composto ou a distribuição do composto a partir do lipossomo seja projetada para um ritmo ou dosagem

específico também podem ser utilizados.

Da forma descrita aqui, os niossomos são dispositivos de distribuição que podem ser utilizados para distribuir as composições reveladas. Niossomos são vesículas multilamelares ou unilamelares envolvendo surfactantes não iônicos. Uma solução aquosa de soluto é envolvida por uma bicamada resultante da organização de macromoléculas surfactantes. Semelhantemente aos lipossomos, os noissomos são utilizados na distribuição direcionada de, por exemplo, drogas anti-câncer, incluindo metatrexato, doxorubicina e imuno-
5 adjuvantes. Eles são de um modo geral vistos como diferentes dos
10 transferossomos, vesículas preparadas a partir de um carboidrato anfifílico e um grupo amina contendo polímeros, por ex., quitosana.

Da forma descrita aqui, os nanoeritrossomos são dispositivos de distribuição que podem ser utilizados para distribuir as composições reveladas. Nanocritrossomos são nano-vesículas feitas de células de sangue vermelhas através de diálise através de filtros de tamanho de poro definido. Estas vesículas
15 podem ser carregadas com diversos arranjos de moléculas biologicamente ativas, incluindo proteínas e as composições reveladas aqui. Elas geralmente servem como portadores ideais para agentes antineoplásicos como a bleomicina, actinomicina D, mas podem ser utilizadas para esteróis, outros lipídios, etc..

20 As células de sangue vermelhas artificiais são outros dispositivos de carregamento que podem ser utilizados para distribuir as composições reveladas. Células de sangue vermelhas artificiais podem ser geradas por polimerização interfacial e por métodos complexos de emulsão. Geralmente, a parede da "célula" é feita de polímero/poliestireno de poliftaloil L-lisina e o
25 núcleo é feito de uma solução de hemoglobina de hemolisato de carneiro. As micro-esferas carregadas com hemoglobina possuem tipicamente tamanhos de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μ m. Seus tamanhos, flexibilidade, e capacidade de armazenar oxigênio são semelhantes aos das células de sangue vermelho.

30 As nanopartículas lipídio-sólido são outros dispositivos de distribuição que podem ser utilizados para distribuir as composições reveladas. Nanopartículas de lipídio-sólido são nanopartículas que sejam dispersas em uma

solução surfactante aquosa. Elas são compreendidas de um núcleo hidrofóbico sólido possuindo uma monocamada de um revestimento de fosfolípido e são usualmente preparadas através de técnicas de homogeneização de alta pressão. Os complexos de imunomodulação (ISCOMS) são exemplos de nanopartículas de lipídio-sólido. Eles são estruturas supramoleculares parecidas com uma grade de 40 nm compreendidos de fosfolípido, colesterol, e antígenos hidrofóbicos, e são mais utilizados como imunoadjuvantes. Por exemplo, os ISCOMS são utilizados para prolongar os níveis de plasma sanguíneo de ciclosporina injetada subcutaneamente.

As micro-esferas e as micro-cápsulas são ainda outros dispositivos de distribuição que podem ser utilizados para distribuir as composições reveladas. Ao contrário dos sistemas de distribuição lipossômicos, as micro-esferas e as micro-cápsulas não tipicamente não possuem um núcleo aquoso, mas sim uma matriz ou membrana de polímero. Estes dispositivos de distribuição são obtidos pela precipitação controlada de polímeros, de agentes químicos de ligação cruzada de polímeros solúveis, e pela polimerização interfacial de dois monômeros ou por técnicas de homogeneização de alta pressão. O composto encapsulado é gradualmente liberado do depósito através da erosão ou da difusão das partículas. Formulações bem sucedidas de peptídeos de atuação curta, tais como os agonistas do LHRH leuprorelina e triptorelina, foram desenvolvidas. Micro-esferas de poli(lactídeo co-glicólico (PLGA) são utilizadas atualmente como formas de dosagem e trimestrais no tratamento de câncer de próstata avançado, da endometriose, e de outras condições de reações hormonais. A leuprolida, um super-agonista do LHRH, foi incorporado em uma variedade de matrizes de PLGA utilizando-se um método de extração/evaporação de solvente. Como pode-se notar, todos esses dispositivos de distribuição podem ser utilizados com as composições reveladas.

As pulmo-esferas são ainda outro exemplo de dispositivo de distribuição que pode ser utilizado. Pulmo-esferas são partículas porosas ocas com uma baixa densidade (menos do que aproximadamente 0,1 g/ml). As pulmo-esferas tipicamente possuem uma excelente re-dispersibilidade e são normalmente preparadas por tecnologias de condensação de fluidos supercríticos.



A co-secagem por pulverização com certas matrizes, tais como os carboidratos, albumina de soro humano, etc., podem melhorar a estabilidade de proteínas e de peptídeos (por ex., insulina) e de outras biomoléculas para a distribuição pulmonar. Este tipo de distribuição pode ser também obtido com micro-emulsões e com emulsões de lipídio, as quais são emulsões ultrafinas, diluídas e transparentes de óleo-em-água (o/a) formadas espontaneamente sem nenhuma introdução significativa de energia mecânica. Nesta técnica, uma emulsão pode ser preparada em uma temperatura, que deve ser maior do que a temperatura de inversão de fase do sistema. Em temperaturas elevadas, a emulsão é do tipo óleo-em-água (o/a) e, à medida que ela esfria na temperatura de inversão de fase, esta emulsão é invertida para tornar-se o/a. Devido à sua fase interna muito pequena, estas emulsões são extremamente estáveis e são utilizadas para a liberação controlada de esteróides e de vacinas. As emulsões de lipídio compreendem um núcleo de lipídio neutro (isto é, triglicerídeos) estabilizado por uma monocamada de ácido anfifílico (isto é, fosfolipídio) utilizando-se surfactantes como os triglicerídeos de lecitina de ovos e miglióis. Elas são adequadas para o direcionamento ativo e passivo.

Existem outros sistemas de distribuição orais sob investigação que são baseados em modulação de pressão osmótica, modulação de pH, modulação de crescimento, sistemas de densidade e flutuação alteradas, muco-adesivos, etc.. Estas formulações e as formulações de intervalo de tempo para a distribuição de remédios de acordo com o ritmo circadiano da doença que estão sendo atualmente utilizadas ou investigadas podem ser aplicadas para a distribuição das composições reveladas.

25 *Micro-cápsulas*

Em um aspecto revelado aqui, as composições reveladas podem ser incorporadas dentro de micro-cápsulas. Por exemplo, a micro-cápsula pode compreender uma aglomeração de micro-cápsulas primárias e composições reveladas, em que cada uma das micro-cápsulas individuais revelada possui um envoltório principal, sendo que as composições reveladas são encapsuladas pelo envoltório principal, e sendo que a aglomeração é encapsulada por um envoltório secundário. Estas micro-cápsulas são referidas aqui como "micro-cápsulas de

núcleo múltiplo”.

Em outro aspecto, são aqui descritas micro-cápsulas compreendendo uma composição revelada aqui, com um envoltório principal, e um envoltório secundário, em que o envoltório principal encapsula a composição revelada, e o envoltório secundário encapsula a substância de carregamento e o envoltório principal. Estas micro-cápsulas são referidas aqui como “micro-cápsulas de núcleo simples”.

Opcionalmente, outras substâncias de carregamento podem ser encapsuladas com as composições reveladas. Esta substância de carregamento adicional pode ser qualquer substância que não seja inteiramente solúvel na mistura aquosa. Em um aspecto, a substância de carregamento é um sólido, um líquido hidrofóbico, ou uma mistura de um sólido e um líquido hidrofóbico. Em outro aspecto, a substância de carregamento compreende uma graxa, um óleo, um lipídio, um remédio (por ex., uma pequena molécula), uma substância biologicamente ativa, um suplemento nutricional (por ex., vitaminas), um composto flavorizante, ou uma mistura destes. Exemplos de óleos incluem, mas não se limitam a, óleos animais (por ex., óleo de peixe, óleo de mamífero marinho, etc.), óleos vegetais (por ex., canola ou semente de colza), óleos minerais, derivados destes ou misturas destes. A substância de carregamento pode ser uma substância oleosa purificada ou parcialmente purificada tal como um ácido graxo, um triglicerídeo ou éster deste, ou uma mistura destes. Em outro aspecto, a substância de carregamento pode ser um carotenóide (por ex., licopeno), um agente de saciedade, um composto flavorizante, um remédio (por ex., uma droga insolúvel em água), uma partícula, uma substância química de agricultura (por ex., herbicidas, inseticidas, fertilizadores), ou um ingrediente de aquacultura (por ex., ração, pigmento).

Em um aspecto, a substância de carregamento pode ser um ácido graxo ômega-3, como descrito acima, incluindo derivações deste. Muitos tipos de derivados de ácidos graxos ômega-3 são bem conhecidos na técnica. Exemplos de derivados adequados incluem, mas não se limitam a, ésteres, tais como fitosterol ésteres, ésteres de alquila $C_{1}-C_{30}$ ramificada ou não-ramificada, ésteres de alceno $C_{2}-C_{30}$ ramificado ou não-ramificado, ésteres de ciclo-alquila $C_{3}-C_{30}$

ramificada ou não-ramificada tais como fitosterol ésteres e ésteres de alquila C₁-C₆. Fontes de óleos podem ser derivadas de organismos aquáticos (por ex., anchovas, capelin, bacalhau do Atlântico, arenque do Atlântico, cavala do Atlântico, menhaden do Atlântico, salmões, sardinhas, tubarão, atum, etc.),
5 vegetais (por ex., linho, legumes, etc.) e de microorganismos (por ex., fungos e algas).

Em um aspecto, a substância de carregamento pode conter um antioxidante. Exemplos de antioxidantes incluem, mas não se limitam a, vitamina E, CoQ₁₀, tocoferóis, derivados solúveis de lipídios de antioxidantes mais polares
10 tais como os ésteres de ácido graxo de ascorbil (por ex., ascorbil palmitato), extratos vegetais (por ex., óleos de alecrim, salva e orégano), extratos de algas, e antioxidantes sintéticos (por ex., BHT, TBHQ, etoxiquina, galatos de alquila, hidroquinonas, tocotrienóis).

Um número de polímeros diferentes pode ser utilizado para
15 produzir as camadas envolventes das micro-cápsulas de núcleo simples e múltiplo. Exemplos de tais polímeros incluem, mas não se limitam a, uma proteína, um polifosfato, um polissacarídeo, ou uma mistura destes. Em outro aspecto, o material envolvente utilizado para preparar as micro-cápsulas de núcleo simples e múltiplo compreende ainda gelatina tipo A, gelatina tipo B,
20 polifosfato, goma arábica, alginato, quitosana, carragena, pectina, amido, amido modificado, alfa-lactalbumina, beta-lactoglobulina, ovalbumina, polissorbato, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulose, metil celulose, etil celulose, hidropropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, proteína do leite, proteína do soro de leite, proteína de soja, proteína de canola, albumina, quitina, polilactídeos,
25 polilactídeo-co-glicólitos, derivados da quitina, quitosana, poli-lisina, vários compósitos inorgânicos-orgânicos, ou qualquer mistura destes. É também previsto que derivados destes polímeros possam ser utilizados também. Em outro aspecto, o polímero pode ser gelatina kosher, gelatina não-kosher, gelatina Halal, ou gelatina não-Halal.

30 Em um aspecto, uma ou mais das camadas envolventes nas micro-cápsulas de núcleo simples e múltiplo compreendem gelatina possuindo um número Bloom menor do que 50. Esta gelatina é referida aqui como "gelatina de

baixo Bloom". O número Bloom descreve a força do gel formado a 10°C com uma solução 6,67% gelatinizada por 18 horas. Em um aspecto, a gelatina de baixo Bloom possui um número Bloom menor do que 40, menor do que 30, menor do que 20, ou menor do que 10. Em outro aspecto, a gelatina de baixo Bloom possui um número Bloom de 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ou 0, sendo que qualquer um dos valores declarados pode formar um ponto de extremidade superior e/ou inferior quando apropriado. Em outro aspecto, a gelatina de baixo Bloom está tanto no envoltório primário como no envoltório externo da micro-cápsula de núcleo múltiplo. Em um aspecto, a gelatina de baixo Bloom é gelatina tipo A. Em outro aspecto, a gelatina de baixo Bloom é a gelatina tipo A produzida por *Kenney & Ross Ltd.*, R.R. #3 Shelburne, NS Canadá. Em outro aspecto, gelatina possuindo um número Bloom igual a zero está tanto no envoltório principal como no envoltório externo da micro-cápsula de núcleo múltiplo.

O material utilizado para fabricar os envoltórios das micro-cápsulas de núcleo simples ou múltiplo pode ser um sistema de dois componentes feito a partir de uma mistura de dois tipos diferentes de polímero. Por exemplo, o material pode ser um coacervato complexo entre os componentes de polímero. A coacervação complexa é causada pela interação entre dois polímeros de cargas opostas. Em um aspecto, o material envolvente utilizado para produzir as micro-cápsulas de núcleo simples e múltiplo é composto de (1) gelatina de baixo Bloom e (2) gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosana, carragena, pectina, carboximetilcelulose, proteína do soro de leite, proteína de soja, proteína de canola, albumina, ou uma mistura destes. A razão molar dos diferentes polímeros pode variar. Por exemplo, a razão molar da gelatina de baixo Bloom em relação ao outro polímero é de 1:5 a 15:1. Por exemplo, quando gelatina de baixo Bloom e polifosfato são utilizados, a razão molar da gelatina de baixo Bloom em relação ao polifosfato é de aproximadamente 8:1 a 12:1; quando gelatina de baixo Bloom e gelatina tipo B são utilizadas, a razão molar é de 2:1 a 1:2; e quando gelatina de baixo Bloom e alginato são utilizados, a razão molar é de 3:1 a 8:1.

Auxiliares de processamento podem ser incluídos no material

envolvente (por ex., nos envoltórios principais ou externos). Os auxiliares de processamento podem ser utilizados por uma variedade de razões. Por exemplo, eles podem ser utilizados para promover a aglomeração das micro-cápsulas principais, para estabilizar o sistema de emulsão, para melhorar as propriedades dos envoltórios externos, para controlar o tamanho das micro-cápsulas e/ou para atuar como um antioxidante. Em um aspecto, o auxiliar de processamento pode ser um emulsificador, um ácido graxo, um lipídio, uma cera, uma célula microbial (por ex., linhagens de células de levedo), uma argila, ou um composto inorgânico (por ex., carbonato de cálcio). Sem querer limitar-se à teoria, esses auxiliares de processamento podem melhorar as propriedades de barreira das micro-cápsulas. Em um aspecto, um ou mais antioxidantes podem ser adicionados ao material envoltório. As propriedades antioxidantes são úteis tanto durante o processo (por ex., durante conservação e/ou secagem por pulverização) e nas micro-cápsulas quando estas são formadas (isto é, para aumentar a validade do produto, etc.). Preferivelmente, um número pequeno de auxiliares de processamento que possam realizar um grande número de funções pode ser utilizado. Em um aspecto, o antioxidante pode ser um composto fenólico, um extrato vegetal, ou um aminoácido contendo enxofre. Em um aspecto, ácido ascórbico (ou um de seus sais tal como o ascorbato de sódio ou de potássio) pode ser utilizado para promover a aglomeração das micro-cápsulas principais, para controlar o tamanho das micro-cápsulas e para atuar como um antioxidante. O antioxidante pode ser utilizado em uma quantidade entre aproximadamente 100 e aproximadamente 12.000 ppm, ou entre aproximadamente 1.000 e aproximadamente 5.000 ppm. Outros auxiliares de processamento tais como, por exemplo, os quelantes metálicos, podem ser utilizados também. Por exemplo, ácido etileno diamina tetraacético pode ser utilizado para ligar íons metálicos, o que pode reduzir a oxidação catalítica da substância de carregamento.

Em um aspecto, as micro-cápsulas principais (envoltórios principais) possuem um diâmetro médio de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 10 μm ; de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 10 μm ; de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm ; de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 8 μm ; de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 6

µm, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 4 µm, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 2 µm; ou de 1 µm. Em outro aspecto, as micro-cápsulas de núcleo múltiplo possuem um diâmetro médio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 2000 µm, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1000 µm, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 100 µm, ou de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 80 µm. Em outro aspecto, as micro-cápsulas de núcleo múltiplo possuem um diâmetro externo de 1 µm a 2000 µm.

As micro-cápsulas descritas aqui têm geralmente uma combinação de carga útil e resistência estrutural elevadas. Por exemplo, as cargas úteis da substância de carregamento podem ser de 20% até 90%, 70%, 50% por peso, ou de 60% por peso das micro-cápsulas de núcleo simples ou múltiplo.

Em um aspecto, os métodos revelados na Publicação de Pedido de Patente US No. 2003/0193102, a qual é incorporada como referência em sua totalidade, podem ser utilizados para encapsular as composições reveladas. É previsto também que uma ou mais camadas envoltentes sejam montadas sobre o envoltório exterior das micro-cápsulas de núcleo simples ou múltiplo. Em um aspecto, as técnicas descritas na Publicação Internacional No. WO 2004/041251 A1, a qual é incorporada como referência em sua totalidade, podem ser utilizadas para adicionar camadas envoltentes às micro-cápsulas de núcleo simples ou múltiplo.

Distribuição Orientada

As composições reveladas podem ser orientadas para um tipo de célula em particular, tais como células ilhotas, através de ligandos de anticorpos, receptores ou de receptor. As referências a seguir são exemplos do uso desta tecnologia para atingir tecidos específicos (Senter *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 1991, 2:447-51; Bagshawe, *Br. J. Cancer* 1989, 60:275-81; Bagshawe *et al.*, *Br. J. Cancer* 1988, 58:700-3; Senter *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 1993, 4:3-9; Battelli *et al.*, *Cancer Immunolog. Rev.* 1992, 129:57-80; Roffler *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42:2062-5). Estas técnicas podem ser utilizadas para uma variedade de outros tipos de célula.

Produtos Alimentícios

São também revelados aqui produtos alimentícios compreendendo qualquer uma das composições reveladas. Por “produto alimentício” quer-se dizer qualquer artigo que possa ser consumido (por ex., comido, bebido ou ingerido) por um sujeito. Em um aspecto, as micro-cápsulas podem ser utilizadas como suplementos nutricionais para um produto alimentício. Por exemplo, as micro-cápsulas e emulsões podem ser carregadas com vitaminas, ácidos graxos ômega-3, e outros compostos que ofereçam benefícios à saúde. Em um aspecto, o produto alimentício é uma mercadoria assada, uma massa, um produto de carne, um produto derivado do leite congelado, um produto de leite, um produto de queijo, um produto de ovo, um condimento, uma mistura de sopa, um alimento de lanche, um produto de nozes, um produto de proteína vegetal, uma bala dura, uma bala mole, um produto de aves, um produto de fruta processada, um açúcar granulado (por ex., branco ou mascavo), um molho, um caldo, um xarope, uma barra de nutrientes, uma bebida, um pó seco de bebida, uma geléia ou gelatina, um produto de peixe, um produto para animais de estimação. Em outro aspecto, o produto alimentício é pão, *tortillas*, cereal, salsicha, frango, sorvete, iogurte, leite, molho de salada, farelo de arroz, suco de fruta, um pó seco de bebida, rocamboles, bolachas, biscoitos, tortas de fruta, ou bolos.

Métodos de Utilização

As composições reveladas também possuem uma ampla variedade de usos. Por exemplo, as composições reveladas (incluindo os suplementos nutricionais, as formulações farmacêuticas e artigos alimentícios) podem ser utilizadas como uma fonte de ácidos graxos (por ex., ácidos graxos ômega-3 do tipo *PUFA*), baixando os triglicerídeos e influenciando na bioquímica associada à diabetes.

Em um exemplo particular, são aqui revelados métodos de suplementação de ácidos graxos ômega-3 em um sujeito através da administração de uma quantidade eficaz de uma composição revelada aqui, em que a composição compreenda um ácido graxo ômega-3. Em outro exemplo, são aqui revelados métodos de redução dos níveis de colesterol, níveis de triglicerídeos, ou de uma combinação destes em um sujeito através da administração de uma quantidade eficaz de uma composição revelada aqui.

Nos métodos revelados, as composições podem ser qualquer uma das composições reveladas aqui. Além disso, as composições reveladas podem ser utilizadas puras ou em combinação com algum outro componente. Por exemplo, as composições reveladas podem ser utilizadas nos métodos revelados na forma de qualquer um dos suplementos nutricionais revelados aqui. Em outro exemplo, as composições reveladas podem ser utilizadas nos métodos revelados na forma de qualquer uma das formulações farmacêuticas reveladas aqui. Em ainda outro exemplo, as composições reveladas podem ser incorporadas em qualquer um dos dispositivos de distribuição revelados aqui, ou incorporados em qualquer produto alimentício revelado aqui e utilizados nos métodos revelados.

É previsto que os métodos revelados aqui possam ser realizados através da administração de várias formas das composições reveladas. Por exemplo, pode-se administrar qualquer uma das formulações farmacêuticas com qualquer um dos produtos alimentícios revelados aqui. Em outro exemplo, pode-se administrar uma micro-cápsula com qualquer um dos suplementos nutricionais revelados aqui. Em ainda outro exemplo, pode-se administrar qualquer uma das formulações farmacêuticas com qualquer um dos dispositivos de distribuição e suplementos nutricionais revelados aqui, e outros do gênero.

Dosagem

Quando utilizada nos métodos descritos acima ou em outros tratamentos, ou nos suplementos nutricionais, nas formulações farmacêuticas, dispositivos de distribuição, ou produtos alimentícios revelados aqui, uma “quantidade eficaz” de uma das composições reveladas pode ser empregada em forma pura, ou, se tal forma existir, na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e com ou sem um excipiente, portador ou outro aditivo farmaceuticamente aceitável.

O nível de dosagem eficaz específico para qualquer sujeito em particular irá depender de uma variedade de fatores incluindo o mal a ser tratado e da gravidade do mal; da identidade e atividade da composição específica empregada; da idade, do peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; do tempo de administração; da via de administração; da taxa de excreção da composição específica empregada; da duração do tratamento; de remédios

utilizados em combinação ou em coincidência com a composição específica empregada e ou outros fatores do gênero bem conhecidos nas técnicas médicas. Por exemplo, está bem inserido no estado da técnica o procedimento de se começar com doses da composição mais baixas do que as necessárias para atingir o efeito terapêutico desejada, e de aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja obtido. Caso desejado, a dose diária eficaz pode ser dividida em doses múltiplas para os propósitos da administração. Conseqüentemente, as composições de dose única podem conter tais quantidades ou seus submúltiplos para que componham a dose diária.

10 A dosagem pode ser ajustada pelo médico individualmente ou pelo sujeito na eventualidade de quaisquer contra-indicações. A dosagem pode variar, e pode ser administrada em uma ou mais administrações diárias de dosagem, por um ou por vários dias. Pode-se encontrar orientação na literatura quanto às dosagens apropriadas para determinadas classes de produtos farmacêuticos.

15 **Administração e Distribuição**

Em um aspecto, são aqui revelados usos de um dispositivo de distribuição para distribuir as composições reveladas a um sujeito. Adicionalmente, são revelados métodos para a distribuição das composições reveladas a um sujeito através da administração ao sujeito qualquer um dos suplementos nutricionais, formulações farmacêuticas, dispositivos de distribuição e/ou produtos alimentícios revelados aqui.

20 As composições reveladas (incluindo os suplementos nutricionais, as micro-cápsulas, dispositivos de distribuição, e formulações farmacêuticas) podem ser administradas oralmente, parenteralmente (por ex., intra-venosamente), por injeção intra-muscular, por injeção intrepritoneal, transdermalmente, extracorporealmente, topicamente ou de outras formas do gênero, incluindo a administração intra-nasal tópica ou a administração por inalação. Como utilizado aqui, "administração intra-nasal tópica" significa a distribuição das composições para dentro do nariz e das passagens nasais através de uma ou de ambas as narinas e pode compreender a distribuição através de um mecanismo de pulverização ou mecanismo em gotas, ou através da aerossolização do ácido nucléico ou vetor. A administração das composições por inalação pode

ser pelo nariz ou pela boca através da distribuição por um mecanismo de pulverização ou em gotas. A distribuição pode ser também diretamente para qualquer do sistema respiratório (por ex., pulmões) por intubação.

EXEMPLOS

5 Os exemplos a seguir são expostos abaixo para ilustrar os métodos e os resultados de acordo com a matéria revelada. Esses exemplos não contêm a intenção de incluir todos os aspectos da matéria revelada aqui, mas, ao invés, a de ilustrar métodos e resultados representativos. Esses exemplos não têm a intenção de excluir os equivalentes e as variações da presente invenção que sejam
10 evidentes para aqueles que possuem habilidade no assunto.

Esforços foram feitos no sentido de assegurar a precisão com relação aos números (por ex., quantidades, temperaturas, etc.), mas alguns erros e desvios devem ser levados em consideração. A não ser quando indicado contrariamente, as partes são partes por peso, a temperatura está em °C ou é a
15 temperatura ambiente, e a pressão é igual ou próxima à pressão atmosférica. Existem numerosas variações e combinações das condições, por ex., componentes, concentrações, temperaturas, pressões e outros fatores de reação e de condições que podem ser utilizados para otimizar a pureza dos produtos e os rendimentos obtidos a partir do processo descrito. Somente a experimentação
20 razoável e rotineira será necessária para a otimização de tais condições do processo.

Certos materiais, compostos, composições e componentes revelados aqui podem ser obtidos comercialmente ou ser prontamente sintetizados através da utilização de técnicas geralmente conhecidas pelos
25 habilitados no assunto. Por exemplo, os materiais e reagentes iniciais utilizados na preparação das composições reveladas estão disponíveis através de fornecedoras comerciais como a *Ocean Nutrition Canada, Ltd.* (Dartmouth, Canadá), *Aldrich Chemical Co.*, (Milwaukee, Wis., EUA), *Acros Organics* (Morris Plains, N.J., EUA), *Fisher Scientific* (Pittsburgh, Pa., EUA), ou a *Sigma*
30 (St. Louis, Missouri, EUA), ou são preparados por métodos conhecidos pelos habilitados no assunto segundo procedimentos expostos em referências como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (*John Wiley*

and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4a Edição); e *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Exemplo 1

Os exemplos a seguir utilizam TRISYL™, uma combinação de TRISYL™/argila, e somente argila para a remoção de colesterol no TG 18/12. O TG 18/12 é um óleo marinho de triglicerídeos com aproximadamente 18% em
10 pcso de EPA e aproximadamente 12% em DHA. Esses exemplos usam óleo TG 18/12, lote nº 3929, bruto com um nível de colesterol de 6,5 mg/g como o óleo inicial. Óleos TG 18/12 brutos diferentes podem possuir diferentes conteúdos de colesterol. As condições de remoção de colesterol aqui reveladas podem ser ajustadas para óleos diferentes. Por exemplo, o óleo TG 18/12, lote nº 2755, tinha
15 4,3 mg/g em colesterol e, portanto, um tratamento mais ameno pode ser utilizado para reduzir o colesterol para abaixo de 1 mg/g.

Adsorventes

TRISYL™ foi primeiramente testado quanto à remoção de colesterol a 80°C e mostrou um efeito melhor do que o da argila. Contudo, o
20 TRISYL™ não remove bem a coloração. Uma combinação de TRISYL™/argila foi testada quanto à remoção de colesterol assim como quanto ao clareamento. As quantidades de TRISYL™/argila (1:1) em óleo marinho foram de 10% ou mais (até 20%) a 180°C e o nível de colesterol podia ser reduzido até entre 1,0 e 2,0 mg/g a 180°C.

25 Em altas temperaturas, a argila mostrou um efeito significativamente aumentado de remoção de colesterol. A 80°C, argila 3% reduziu aproximadamente 15% do colesterol no TG 18/12 (lote nº 3929), enquanto que a 180°C, a argila 3% removeu mais do que 60% do colesterol no mesmo óleo. Utilizando-se argila 6% no óleo de peixe a 190°C por entre 10-20
30 minutos reduziu o colesterol até entre 0,5 e 0,8 mg/g. 10 minutos de tratamento eram aparentemente suficientes para produzir óleo sem colesterol, embora a maioria dos tratamentos tenha sido testada por 20 minutos. Em condições mais

amenas, o tempo de tratamento pode ser aumentado para alcançar composições sem colesterol.

Coloração

O tratamento em altas temperaturas sob vácuo não escureceu a cor do óleo. A coloração do óleo após o tratamento era mais clara do que após um procedimento de clareamento normal (argila 3% a 80°C). Sem querer limitar-se à teoria, acredita-se que uma razão para a coloração melhorada é que uma quantidade maior de argila é utilizada no tratamento de remoção de colesterol.

Valor de *p*-Anisidina

O óleo TG 18/12 (lote nº 3929) bruto tinha um valor de *p*-Anisidina de 20. Um clareamento normal com argila 3% a 80°C reduziu o valor para 12. As amostras de óleo tratadas em altas temperaturas com argila e TRISYLTM tinha valores de *p*-Anisidina menores (por ex., de 3 a 7)(ver Tabela 4).

Tabela 4 – Efeito de Tratamentos sobre os Valores de *p*-Anisidina e os Conteúdos em Colesterol

Informação sobre a Amostra	Colesterol (mg/g)	<i>p</i> -Anisidina
óleo bruto, TG18/12, lote #3929, ("Óleo Bruto 3929" aqui)	6,55	20,46
Argila: Óleo Bruto 3929 3:100, 80°C, 60 min	5,45	12,44
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 7:7:100, 180°C, 20 min	0,68	3,89
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 1:1:10, 180°C, 20 min	0,15	4,19
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 6:6:100, 180°C, 20 min	0,91	3,60
Argila: Óleo Bruto 3929 7:100, 180°C, 20 min	0,69	5,42
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190°C, 20 min	0,76	5,82
Argila: Óleo Bruto 3929 5:100, 200°C, 20 min	1,16	6,64
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 20 min	0,45	5,98
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 210°C, 20 min	0,18	7,14
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190-200°C, 20 min	0,45	6,93

EPA e DHA

Temperaturas altas podem destruir o EPA e o DHA, especialmente na presença de absorventes. À medida que a temperatura e o tempo cresciam, a perda em EPA e DHA aumentava (ver Tabela 5). Há perdas de aproximadamente 6 a 7% por peso de EPA e de 8 a 9% por peso DHA no óleo sem colesterol (por

ex., < 1mg/g) na utilização dos métodos revelados. Para minimizar as perdas em EPA e DHA, um tempo de tratamento mais curto pode ser utilizado.

Tabela 5 – Efeito de Tratamentos sobre Conteúdos de EPA, DHA e Colesterol

Informação sobre a Amostra	Colesterol (mg/g)	EPA (mg/g)	DHA (mg/g)
Óleo Bruto 3929	6,55	168,48	117,85
Argila: Óleo Bruto 3929 7:100, 180°C, 20 min	0,69	157,07	108,29
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190°C, 20 min	0,76	157,38	108,01
Argila: Óleo Bruto 3929 5:100, 200°C, 20 min	1,16	157,09	108,45
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 10 min	0,45	153,85	105,10
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190-200°C, 20 min	0,45	152,49	103,07
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 210°C, 20 min	0,18	123,39	78,97

5

Classe dos Lipídios

O óleo TG 18/12, lote nº 3929, inicial tem mais do que 98% em peso de triglicerídeos e pequenas quantidades de di-glicerídeos. Após os tratamentos revelados, nenhuma quebra de triglicerídeos ocorreu. O conteúdo em di-glicerídeos foi reduzido pelos tratamentos. TRISYL™ e argila podem absorver compostos (por ex., líquidos polares) assim como impurezas.

10

Tabela 6 – Efeito de Tratamentos sobre Conteúdos de tri-, di e mono-Glicerídeos (TG, DG e MG, respectivamente)

Informação sobre a Amostra	TG (%)	DG (%)	MG (%)
Óleo Bruto 3929	98,6	1,4	0,0
Argila: Óleo Bruto 3929 1:1:10, 180°C, 20 min	100	0,0	0,0
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 10 min	99,0	1,0	0,0
Argila: Óleo Bruto 3929 6:10, 190-200°C, 20 min	99,2	0,8	0,0

15

Tabela 7 – Efeitos da Remoção de Colesterol com argila e TRISYL™

Informação sobre a Amostra	Colesterol (mg/g)
óleo bruto, TG18/12, lote #4381, ("Óleo Bruto 4381" aqui)	4,25
Trisyl: Óleo Bruto 4381 1:10, 80°C, 60 min	2,81

Argila:Trisyl:Óleo Bruto 4381 1:1:10, 80°C, 50 min, 180°C 60 min	0,73
análise de colesterol repetida	0,71
Óleo Bruto 3929	6,34
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 1:1:10, 180°C 20 min	0,71
análise de colesterol repetida	0,70
Óleo Bruto 4381	4,30
Trisyl:Óleo Bruto 4381 1:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,88
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 4381 1:1:10, 180°C, 20 min, 180°C 60 min, (>80°C ~45 min)	0,21
Argila:Óleo Bruto 4381 1:10, 180°C 20 min, (>80°C ~45 min)	0,09
análise repetida	0,08
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3604 1:1:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,84
Trisyl:Óleo Bruto 3604 1:20, 180°C, 40 min, (>80°C ~45 min)	1,88
Óleo Bruto 3929	6,50
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 1:1:20, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,80
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 1:1:10, 130°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	2,44
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 3:3:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,00
Óleo Bruto 3929, Garrafa A	6,55
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 3:3:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,89
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:20, 130°C, 40 min, (>80°C ~60 min)	2,52
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:20, 180°C, 20 min, (>80°C ~50 min)	1,22
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 7:7:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,68
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:10, 160°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,18
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,15
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 6:6:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,91
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:10, 180°C, 10 min, (>80°C ~35 min)	0,59
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:20, 160°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	2,04
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 3:3:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,07
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:10, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,34
Argila:Óleo Bruto 3929 (Garrafa A) 1:1:20, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,74
Óleo Bruto 3929	6,40

Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 2:3:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	2,11
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 (A) 2:3:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,43
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 1:1:40, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,50
Argila:Trisyl:óleo da amostra imediatamente acima 1:1:40, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,06
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 2:3:100, 160°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	2,32
Argila:Trisyl:óleo da amostra imediatamente acima 2:3:100, 160°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,93
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 6:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,19
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 6:100, 160°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,69
Argila:Trisyl:Óleo Bruto 3929 3:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	2,33
Argila:óleo da amostra imediatamente acima 3:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,51
Argila:Óleo Bruto 3929 3:100, 80°C, 60 min	5,45
Argila:Óleo Bruto 3929 7:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,69
Argila:Óleo Bruto 3929 7:100, 170°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,37
Argila:Óleo Bruto 3929 5:100, 190°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,07
Argila:Óleo Bruto 3929 6:100, 190°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,76
Argila:Óleo Bruto 3929 5:100, 200°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,16
Argila:Óleo Bruto 3929 5:100, 200°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	1,15
Argila:Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 20 min, (>80°C ~35 min)	0,45
Argila:Óleo Bruto 3929 6:100, 210°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,18
Argila:Óleo Bruto 3929 6:100, 190-200°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,45
óleo bruto, TG18/12, lote #2755, ("Óleo Bruto 2755" aqui)	4,31
Argila:Óleo Bruto 2755 6:100, 180°C, 20 min, (>80°C ~45 min)	0,73

Resultados

Em temperaturas médias (aproximadamente 80°C), TRISYL™ mostrou um efeito melhor do que a argila quanto à remoção de colesterol do
5 óleo. A combinação de TRISYL™ e argila reduziu até 56% em peso de colesterol no óleo, mas não reduziu o nível de colesterol para abaixo de 2 mg/g. Em altas temperaturas (por ex., maiores do que aproximadamente 180°C), a argila mostrou um efeito significativamente aumentado de remoção de colesterol. Somente argila ou uma combinação de TRISYL™/argila demonstrou ser capaz

de remover até 98% em peso de colesterol. As condições da utilização de argila 5% por peso entre 180 e 190°C demonstraram ser capazes de reduzir os níveis de colesterol até 1,0 ou 1,5 mg/g. As condições de utilização de argila entre 6 e 7% por peso entre 180 e 190°C demonstraram ser capazes de reduzir os níveis de

5 colesterol até abaixo de 1,0 mg/g.

Aproximadamente 6,5% de EPA e aproximadamente 8,5% de DHA foram perdidos na utilização destes métodos. Além disso, as amostras de colesterol reduzido tinham valores de *p*-Anisidina menores em comparação com o óleo inicial. Adicionalmente, a análise da classe de lipídios mostrou que os

10 tratamentos reduziam mono- e di-glicerídeos.

Exemplo 2

Sete óleos TG 18/12 foram testados em condições mais amenas. Estes eram óleos brutos com lotes de nº 3929, 2755 e 3985, e óleos desodorizados com lotes de nº 5147, 4254 (duas garrafas com diferentes

15 conteúdos de colesterol), e 5139. Estes óleos são identificados aqui respectivamente como Óleo bruto 3929, Óleo bruto 2755, Óleo bruto 3985, Óleo bruto 5147, Óleo bruto 4254 (Garrafa A e Garrafa B), e Óleo bruto 5139.

As temperaturas foram escolhidas entre 140 e 160°C com base nos resultados de testes anteriores. A temperatura pode ser um fator para remover

20 colesterol em óleo de peixe utilizando argila. A Tabela 8 mostra como as temperaturas afetam a remoção de colesterol com argila 6%.

Tabela 8 – Efeito de Temperaturas sobre a Remoção de Colesterol

Informação da Amostra	Colesterol (mg/g)
Óleo Bruto 3929	6,40
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 160°C, 20 min	1,69
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 180°C, 20 min	1,19
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190°C, 20 min	0,76
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 20 min	0,45
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 210°C, 20 min	0,18

25 A Tabela 9 mostra os resultados a 140°C por 20 minutos. Os níveis de colesterol foram ligeiramente abaixo de 2 mg/g após os tratamentos. Para

óleos de peixe normais (com níveis de colesterol entre 4-7 mg/g), os conteúdos em colesterol após o tratamento ficavam muito provavelmente entre 2,0 e 2,5 mg/g. Para reduzir o nível de colesterol abaixo de 2 mg/g, o aumento do tempo de tratamento ou da temperatura pode ser utilizado.

5

Tabela 9 – Remoção de Colesterol a Aproximadamente 140°C

Informação da Amostra	Colesterol (mg/g)
Óleo Bruto 2755	5,43
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 140°C, 20 min	2,16
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 140°C, 20 min	2,25
Argila: Óleo Bruto 2755 5:100, 140-150°C, 20 min	2,14
Argila: Óleo Bruto 2755 5:100, 140°C, 20 min	2,25
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 150°C, 20 min	2,05
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 150°C, 20 min	2,10

Após tratamento a 160°C, os conteúdos em colesterol na maior parte dos óleos de peixe testados (seis dentre os sete óleos) ficaram abaixo de 2 mg/g (ver Tabela 10). Para prevenir danos ao óleo de peixe, um tempo de tratamento de 20 minutos foi escolhido. Em condições relativamente amenas (140 a 160°C), o tempo de tratamento podia ser aumentado para 40 até 60 minutos, o que pode reduzir ainda mais os níveis de colesterol.

10

Tabela 10 – Remoção de Colesterol a 160°C com Argila 6%

Informação da Amostra	Colesterol (mg/g)
Óleo Bruto 3929	6,40
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 160°C, 20 min	1,69
Óleo Bruto 2755	5,43
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 160°C, 20 min	1,96
Óleo Bruto 5147 (o qual é desodorizado a vapor)	5,25
Argila: Óleo Bruto 5147 6:100, 160°C, 20 min	1,97
Óleo Bruto 4254, Garrafa A (o qual é desodorizado a vapor)	5,06
Argila: Óleo Bruto 4254, Garrafa A 6:100, 160°C, 20 min	1,91

Óleo Bruto 4254, Garrafa B (o qual é desodorizado a vapor)	5,55
Argila: Óleo Bruto 4254, Garrafa A 6:100, 160°C, 20 min	1,96
Óleo Bruto 5139 (o qual é desodorizado a vapor)	5,18
Argila: Óleo Bruto 5139 6:100, 160°C, 20 min	1,98
Óleo Bruto 3985	7,11
Argila: Óleo Bruto 3985 6:100, 160°C, 20 min	2,89

Os métodos revelados também serviram como procedimentos de clareamento que produziam óleos mais claros em comparação aos óleos de procedimentos de clareamento normais. O clareamento em altas temperaturas não mostrou efeitos negativos sobre a coloração do óleo de peixe.

Ácido de Gordura Trans

Os conteúdos em gordura trans nos óleos de peixe antes e depois do procedimento de remoção de colesterol foram testados. Os óleos foram transferidos para ésteres metílicos de ácidos graxos (EMAGs) e analisados quanto à gordura trans. EPA etílico padrão (cis-EPA) foi também transesterificado em seu EMAG, para monitorar a quantidade de ácido de gordura trans que poderia ser produzida durante a trans-esterificação. Os resultados (Tabela 11) são baseados no percentual de área (não quantificado).

Tabela 11 – Ácidos de Gordura Trans em Óleos de Peixe antes e após Tratamento

Amostra	EPA Trans	EPA Trans (Rep.)	DHA Trans	DHA Trans (Rep.)
Óleo Bruto 3985	1,2	1,2	1,1	1,5
Após 160°C, tratamento argila 6%	1,2	1,4	1,4	1,5
Óleo Bruto 5147 (o qual é desodorizado)	5,7	5,1	5,9	5,8

com vapor)				
Após 160°C, tratamento argila 6%	7,4	5,9	7,6	7,1

Tabela 12 – Resultados da Remoção de Colesterol com Argila

Informação da Amostra	Colesterol (mg/g)
Óleo Bruto 3929	6,40
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 160°C, 20 min	1,69
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 180°C, 20 min	1,19
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 190°C, 20 min	0,76
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 200°C, 20 min	0,45
Argila: Óleo Bruto 3929 6:100, 210°C, 20 min	0,18
Óleo Bruto 2755	5,43
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 140°C, 20 min	2,16
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 140°C, 20 min	2,25
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 150°C, 20 min	2,05
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 160°C, 20 min	1,96
Argila: Óleo Bruto 2755 6:100, 180°C, 20 min	0,73
Óleo Bruto 3985 Garrafa A	7,15
Óleo Bruto 3985 Garrafa B	7,11
Argila: Óleo Bruto 3985, Garrafa A 6:100, 140°C, 20 min	3,22
Argila: Óleo Bruto 3985, Garrafa A 6:100, 140°C, 20 min	3,19
Argila: Óleo Bruto 3985, Garrafa A 6:100, 160°C, 20 min	2,89
Argila: Óleo Bruto 3985 Garrafa B 6:100, 170°C, 20 min	2,61
Argila: Óleo Bruto 3985 Garrafa A 6:100, 170°C, 20 min	2,34
Óleo Bruto 5147 (o qual é desodorizado a vapor)	5,25
Óleo Bruto 5147, repetição	5,35
Argila: Óleo Bruto 5147 6:100, 160°C, 20 min	1,97
Argila: Óleo Bruto 5147 5:100, 140°C, 20 min	2,10

Óleo Bruto 4254 Garrafa A (o qual é desodorizado a vapor)	5,06
Argila: Óleo Bruto 4254 Garrafa A 5:100, 160°C, 20 min	1,95
Argila: Óleo Bruto 4254 Garrafa A 6:100, 160°C, 20 min	1,91
Óleo Bruto 4254 Garrafa B (o qual é desodorizado a vapor)	5,55
Argila: Óleo Bruto 4254 Garrafa B 6:100, 160°C, 20 min	1,96
Argila: Óleo Bruto 4254 Garrafa B 5:100, 160°C, 20 min	2,00
Óleo Bruto 5139 (o qual é desodorizado a vapor)	5,18
Argila: Óleo Bruto 5139 6:100, 160°C, 20 min	1,98
Argila: Óleo Bruto 5139 5:100, 160°C, 20 min	2,06

Exemplo 3

Os efeitos do clareamento em alta temperatura sobre a qualidade dos óleos, a redução de colesterol, mudanças das taxas e quantidades de EPA/DHA, mudanças nos ácidos de gordura trans, coloração, e sobre a estabilidade oxidativa foram testados. A estabilidade oxidativa pode ser medida por métodos bem conhecidos, tais como o Método de Oxigênio Ativo (MOA) ou o Índice de Estabilidade de Oxigênio (IEO). Esses métodos medem a extensão da oxidação para fornecer uma indicação do ponto no qual a deterioração oxidativa começa. Métodos adequados para medir a estabilidade oxidativa pode envolver o uso do Instrumento de Estabilidade de Oxidação (disponível através da *Omnion Inc.*, Rockland, MA, EUA) e do *Rancimat* (disponível através da *Brinkman Instruments*, Des Plaines, IL, EUA). Esses instrumentos medem as mudanças na condutividade causadas por ácidos orgânicos iônicos voláteis. O ponto de extremidade final é selecionado como o ponto no qual o aumento rápido da condutância começa (isto é, o tempo de indução de estabilidade oxidativa).

Óleo TG, lote nº 8823, o qual fora refinado em meio alcalino, foi obtido a partir de argila de Mulgrave e Englehard. A temperatura de processamento foi de 150°C. 60 g de óleo foram misturados com 3 g de argila. A mistura foi colocada sob vácuo, agitada e aquecida a 150°C. A mistura foi deixada em agitação contínua a 150°C por 30 minutos. Após resfriamento até

50°C (aproximadamente 40 min), o vácuo foi rompido com nitrogênio. A mistura foi então filtrada através de papel de filtração.

Tabela 13 – Efeito da Temperatura sobre a Remoção de Colesterol e a Qualidade dos Óleos

Processamento da Amostra	Colesterol (mg/g)	Tempo de Indução de Estabilidade Oxidativa (h)	EPA / DHA	Trans. (% peso)	Cor (Gardner)
Óleo Bruto 8823	7,05	0,65	158/139		11,5 amarelo / marrom
30 min a 140°C	1,79	1,40			
30 min a 140°C com clareamento duplo de cada uma com argila 5%	1,57	1,20			
45 min a 140°C	1,70	1,13		1,5	
45 min a 140°C com clareamento duplo de cada uma com argila 5%	1,15	1,20			
30 min a 150°C	1,73	1,10	151/142	1,3	
30 min a 150°C	1,74	1,05		1,2	
30 min a 150°C com clareamento duplo de cada	1,23	0,90			

uma com argila 5%					
30 min a 150°C com clareamento duplo de cada uma com argila 5%	0,83	0,85	144/137	1,8	
45 min a 150°C	1,47	1,00	150/142	1,2	3,5 amarelo bem claro
45 min a 150°C	1,25	0,90			4,0
30 min a 160°C	1,70	1,15		1,3	
30 min a 160°C	1,60	0,75		1,3	
20 min a 180°C	1,28	0,80		2,4	
20 min a 180°C	0,63	0,55		2,4	

O óleo inicial (lote nº 8823) tem um nível de colesterol típico de 7 mg/g. Os procedimentos revelados foram capazes de reduzir o nível até abaixo de 2,0 mg/g. Quando mais alta ou mais demorado a temperatura ou o tempo de processamento, mais baixo o nível de colesterol. O tempo de indução de estabilidade oxidativa dos óleos tratados aumentou.

Será evidente para os versados no assunto que várias modificações e variações podem ser feitas na presente invenção sem ultrapassar o escopo ou espírito da invenção. Outras modalidades da invenção serão aparentes para os versados no assunto a partir da consideração da descrição e da prática da invenção revelada aqui. É pretendido que a descrição e os exemplos sejam considerados apenas como exemplificativos, sendo o verdadeiro escopo e espírito da invenção indicados pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a preparação de uma composição, **caracterizado por** compreender:

a) o contato de um óleo marinho com um adsorvente para
5 fornecer uma mistura, em que o adsorvente (i) compreende argila, sílica ou uma
combinação das mesmas; e (ii) está presente em uma quantidade menor do que
ou igual a 20% p., com base no peso do óleo;

b) o aquecimento da mistura a partir de 150 até 210°C, e

c) a remoção do adsorvente da mistura, para fornecer a
10 composição,
em que a composição compreende menos do que 2,0 miligramas de colesterol ou
éster do mesmo por grama da composição.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado
pelo** aquecimento ser feito por ao menos 1 minuto.

15 3. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado
pelo** aquecimento ser feito por ao menos 10 minuto.

4. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** aquecimento ser feito por ao menos 20 minutos.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
20 4, **caracterizado pela** mistura ser aquecida a partir de 150 até 170°C.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
5, **caracterizado pelo** óleo ser aquecido antes do contato com o adsorvente.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
6, **caracterizado pela** etapa de aquecimento ser realizada em 1 Torr ou menos.

25 8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
7, **caracterizado pela** etapa de aquecimento ser realizada em 0,01 Torr ou
menos.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
8, **caracterizado pela** mistura ser misturada antes, durante, ou após a etapa de
30 aquecimento.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** adsorvente compreender sílica e argila a uma razão de peso de 1:1.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** adsorvente estar presente em uma quantidade menor do que ou igual a 10% p., com base no peso do óleo.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** adsorvente estar presente em uma quantidade a partir de 5 até 7% p., com base no peso do óleo.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** óleo compreender um óleo de peixe.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** óleo compreender um óleo de peixe do Atlântico, óleo de peixe do Pacífico, óleo de peixe do Mediterrâneo, óleo de peixe leve comprimido, óleo de peixe tratado com alcalinos, óleo de peixe tratado com calor, óleo de peixe castanho leve e pesado, óleo bonito, óleo de sardinha, óleo de atum, óleo de perca do mar, óleo de *halibut*, óleo de peixe espada, óleo de *barracuda*, óleo de bacalhau, óleo de *menhaden*, óleo de anchova, óleo de *capelin*, óleo de bacalhau do Atlântico, óleo de arenque do Atlântico, óleo de carapau do Atlântico, óleo de *menhaden* do Atlântico, óleo de *salmonidae*, ou combinações destes.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** óleo compreender um óleo bruto, um óleo semi-refinado, um óleo refinado, ou um óleo re-esterificado.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** óleo compreender um óleo de peixe compreendendo uma razão de % p. de EPA para DHA de 18:2.

17. Composição de baixo colesterol preparada pelo método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 **caracterizada pela** composição compreender menos do que 2,0 miligramas de colesterol por grama da composição.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, **caracterizada pela** etapa de aquecimento ser feita por ao menos 1 minuto.

19. Composição de acordo com a reivindicação 17 ou 18, **caracterizada pelo** aquecimento ser feito por ao menos 20 minutos.

5 20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, **caracterizada pela** mistura ser aquecida a partir de 150 até 170°C.

21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, **caracterizada pelo** óleo ser aquecido antes do contato com o adsorvente.

10 22. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, **caracterizada pela** etapa de aquecimento ser feita em 1 Torr ou menos.

23. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 22, **caracterizada pela** etapa de aquecimento ser feita em 0,01 Torr ou menos.

15 24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, **caracterizada pela** mistura ser misturada antes, durante, e após a etapa de aquecimento.

25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 24, **caracterizada pelo** adsorvente compreender argila.

20 26. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 25, **caracterizada pelo** adsorvente compreender sílica.

27. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 26, **caracterizada pelo** adsorvente compreender uma combinação de sílica e argila.

25 28. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 27, **caracterizada pelo** adsorvente compreender sílica e argila a uma razão de peso de 1:1.

30 29. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 28, **caracterizada pelo** adsorvente estar presente em uma quantidade menor do que ou igual a 20% p., com base no peso do óleo.

30. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 29, **caracterizada pelo** adsorvente estar presente em uma quantidade menor do que ou igual a 10% p., com base no peso do óleo.

5 31. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 30, **caracterizada pelo** adsorvente estar presente em uma quantidade a partir de 5 até 7% p., com base no peso do óleo.

32. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 31, **caracterizada pelo** óleo compreender um óleo de peixe.

10 33. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 32, **caracterizada pelo** óleo compreender um óleo de peixe do Atlântico, óleo de peixe do Pacífico, óleo de peixe do Mediterrâneo, óleo de peixe leve comprimido, óleo de peixe tratado com alcalinos, óleo de peixe tratado com calor, óleo de peixe castanho leve e pesado, óleo bonito, óleo de sardinha, óleo de atum, óleo de perca do mar, óleo de *halibut*, óleo de peixe espada, óleo de
15 *barracuda*, óleo de bacalhau, óleo de *menhaden*, óleo de anchova, óleo de *capelin*, óleo de bacalhau do Atlântico, óleo de arenque do Atlântico, óleo de carapau do Atlântico, óleo de *menhaden* do Atlântico, óleo de *salmonidae*, ou combinações destes.

20 34. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 33, **caracterizada pelo** óleo compreender um óleo bruto, um óleo semi-refinado, um óleo refinado, ou um óleo re-esterificado.

35. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 34, **caracterizada pelo** óleo compreender um óleo de peixe compreendendo uma razão de % p. de EPA para DHA de 18:2.

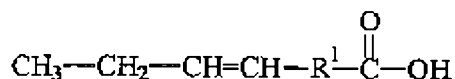
25 36. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 35, **caracterizada pela** composição compreender de 1,1 a 0,9 miligramas de esterol por grama da composição.

37. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 36, **caracterizada pela** composição compreender 1,0 miligramas de esterol
30 por grama da composição.

38. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 37, **caracterizada pelo** esterol ser colesterol ou um éster deste.

39. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 38, **caracterizada por** compreender ainda um ou mais ácidos graxos ômega-3 ou um resíduo destes.

40. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 39, **caracterizada por** compreender ainda um ácido graxo que possui a fórmula:



41. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 40, **caracterizada por** compreender ácido linoléico, ácido octadecatetraenóico, ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA), ácido docosapentaenóico (DPA), ou um resíduo, derivados ou misturas destes.

42. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 41, **caracterizada por** compreender ainda de 0 a 700 miligramas de DHA por grama da composição.

43. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 42, **caracterizada por** compreender ainda de 10 até 16% p. de DHA.

44. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 43, **caracterizada por** compreender ainda de 0 a 700 miligramas de EPA por grama da composição.

45. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 44, **caracterizada por** compreender ainda de 14 até 20% p. de EPA.

46. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 45, **caracterizada por** compreender ainda uma razão de % p. de EPA para DHA de 0:70 a 70:0.

47. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 46, **caracterizada por** compreender ainda uma razão de % p. de EPA para DHA de 5:25, 60:0,3, ou 0,8:60.

48. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 47, **caracterizada por** compreender ainda uma razão de % p. de EPA para DHA de 18:2.

49. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 48, **caracterizada por** compreender ainda 5% p. de ácidos graxos trans ou menos.

5 50. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 49, **caracterizada por** compreender ainda 2% p. de ácidos graxos trans ou menos.

51. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 50, **caracterizada por** compreender ainda 97% p. de triglicerídeos ou menos.

10 52. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 51, **caracterizada por** compreender ainda 2% p. de mono- ou di-glicerídeos ou menos.

53. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 52, **caracterizada por** ser para a suplementação de ácidos graxos ômega-3.

15 54. Suplemento nutricional **caracterizado por** compreender a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 52.

55. Formulação farmacêutica **caracterizada por** compreender a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 52 e um portador farmacologicamente aceitável.

20 56. Dispositivo de distribuição **caracterizado por** compreender a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 52.

57. Micro-cápsula **caracterizada por** compreender a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 52.

25 58. Gênero alimentício **caracterizado por** compreender a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 52.