



Carla Arancibia
Departamento de Ciencia
y Tecnología de los Alimentos
Facultad Tecnológica
Universidad de Santiago de Chile
carla.arancibia@usach.cl

Nanoemulsiones para la fortificación de alimentos

Nanoemulsions for food fortification

Daniela Rivera, Natalia Riquelme, Carla Arancibia
Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad Tecnológica
Universidad de Santiago de Chile
Obispo Umaña 050, Estación Central, Chile

Resumen

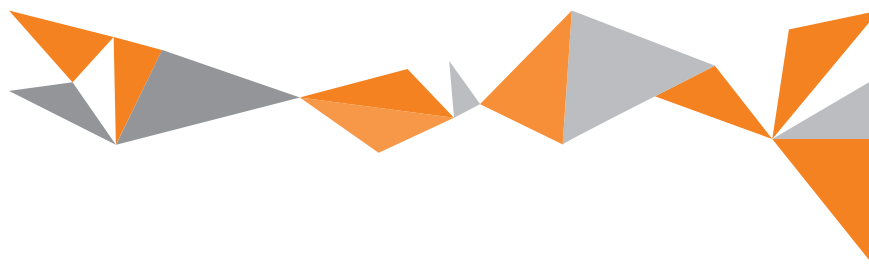
Actualmente, debido a cambios en los hábitos alimentarios de la población mundial existe déficit en algunos micronutrientes y otros compuestos lipídicos esenciales y/o beneficiosos para la salud humana. Una forma de prevenir esta problemática es la fortificación de alimentos con estos compuestos bioactivos; sin embargo, muchos de estos tienen baja solubilidad en agua y/o son inestables durante el proceso digestivo. De esta manera, los sistemas coloidales de entrega (delivery systems) proporcionan una protección a los compuestos bioactivos durante la digestión y mejoran su bioaccesibilidad, donde las nanoemulsiones son una gran alternativa ya que pueden mejorar la liberación, solubilización y absorción de estos compuestos durante el proceso digestivo. En esta revisión, nos centramos en el uso de las nanoemulsiones como método de vehiculización de diferentes compuestos bioactivos lipídicos como vitaminas, ácidos grasos libres y antioxidantes para la fortificación de alimentos. Las investigaciones recopiladas evidenciaron que la incorporación de diversos compuestos bioactivos en nanoemulsiones aumenta su bioaccesibilidad, siendo estos sistemas una buena alternativa para la fortificación de alimentos.

Palabras claves: Nanoemulsiones; Biodisponibilidad; Compuestos bioactivos; Fortificación de alimentos

Abstract

Currently, there is a deficiency in some micronutrients and other lipid compounds essential and beneficial for human health because of the changes in dietary habits of the world population. One way to prevent this problem, it is the food fortification with these bioactive compounds; however, the most of them have low water solubility and/or are unstable during the digestive process. In this way, colloidal delivery systems protect to bioactive compounds during digestion and improve their bioaccessibility, where nanoemulsions are a great alternative since they can improve the release, solubilization, and absorption of these compounds during digestion. In this review, we focus on the use of nanoemulsions for food fortification, as a carrier of different lipid bioactive compounds such as vitamins, free fatty acids, and antioxidants. The different reviewed researches have showed that the incorporation of bioactive compounds into nanoemulsions increases their bioaccessibility, being a good alternative for food fortification.

Keywords: Nanoemulsions; Bioavailability; Bioactives compounds; Food fortification.



Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) representan uno de los mayores desafíos del siglo XXI para la salud y el desarrollo, tanto por el sufrimiento humano que provocan como por los perjuicios que ocasionan en el nivel socioeconómico de los países (OMS, 2014). Las ENT matan a 41 millones de personas cada año, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo (OMS, 2018), donde enfermedades como diabetes tipo 2, obesidad, cáncer y cardiovasculares producen la mayoría de estos decesos a nivel mundial. Esta situación representa un problema de salud tanto para países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo, ya que eleva los costos en salud y disminuye la calidad de vida de las personas que padecen estas enfermedades. En Chile, esto no es diferente ya que son la principal causa de muerte, donde 87 mil personas mueren aproximadamente cada año a causa de estas enfermedades lo que representa un 84% del total de los decesos en Chile (MINSAL, 2015).

El aumento de la incidencia de las ENT ocurre como consecuencia de los cambios en los hábitos alimentarios y el estilo de vida de la población. El

consumo habitual de alimentos no saludables y la inactividad física pueden manifestarse en forma de tensión arterial elevada, aumento de la glucosa y los lípidos en la sangre, y obesidad, los cuales son llamados “factores de riesgo metabólicos”, los cuales pueden dar lugar a enfermedades cardiovasculares, la principal ENT por lo que respecta a las muertes prematuras (OMS, 2018). Por ello, es que el concepto tradicional de nutrición, cuyo objetivo principal es aportar suficientes nutrientes para satisfacer los requerimientos metabólicos de los individuos, ha evolucionado hacia el concepto de “nutrición óptima”, que se entiende como la optimización de la ingesta diaria de nutrientes y compuestos bioactivos que ayuden a prevenir ciertas enfermedades y favorezcan un estilo de vida más saludable (Nehir y Simsek, 2011).

Existen diversos compuestos bioactivos lipídicos, como ácidos grasos ω -3, carotenoides y fitoesteroles, de gran interés para la nutrición de la población debido a sus potenciales efectos beneficiosos sobre la salud si son consumidos como parte de la dieta diaria, como: antioxidantes que previenen los procesos biológicos de oxidación;

anticolesterolémicos que protegen el sistema cardiovascular; compuestos que tienen efectos antiinflamatorios y antihipertensivos; o aquellos que disminuyen el riesgo de incidencia de diversos tipos de cánceres (D'Evoli *et al.*, 2015; Gutiérrez *et al.*, 2019). También, existe una gran preocupación por el déficit de algunos micronutrientes esenciales para la nutrición humana, principalmente vitaminas, debido a los cambios en los hábitos alimentarios motivados por dietas poco variadas o por la eliminación de productos de origen animal (HLPE, 2017). Adicionalmente, hay grupos etarios que tienen un mayor riesgo de presentar estas deficiencias, como por ejemplo: los lactantes de entre 6 a 12 meses debido a una alimentación sólida poco variada (OMS, 2017), o las personas mayores (>65 años) por los cambios fisiológicos que ocurren producto del envejecimiento, ya que con la edad se puede generar una ineficiente absorción de nutrientes (Shlisky *et al.*, 2017). Por lo tanto, la fortificación de alimentos con compuestos bioactivos y/o vitaminas puede ser una gran ayuda en la prevención de ENT. Sin embargo, muchos de estos compuestos tienen baja solubilidad en agua y/o son inestables frente a las condiciones del



proceso digestivo (Emam-Djomeh & Rezvankhak, 2020), por ello es importante vehiculizarlos en alimentos y/o matrices alimentarias bioaccesibles de modo de favorecer su absorción después del proceso de digestión. De esta manera, uno de los desafíos de la industria alimentaria es poder mejorar la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos lipídicos incorporados a los alimentos, lo que implica aumentar su liberación desde la matriz alimentaria durante el proceso de digestión gastrointestinal, para así mejorar su absorción por las células del epitelio intestinal (Wojtunik-Kulesza *et al.*, 2020). Recientemente, se han estudiado diversas estrategias para mejorar la liberación, solubilización y absorción de estos compuestos lipídicos, donde los sistemas coloidales de entrega (delivery systems) presentan diversas ventajas para la incorporación de compuestos bioactivos lipídicos en productos alimenticios, ya que pueden ser diseñados para prevenir la oxidación lipídica, proteger a los compuestos bioactivos durante la digestión y aumentar su biodisponibilidad (Salvia-Trujillo *et al.*, 2016; Luo, 2020). Entre los sistemas coloidales más estudiados se encuentran: emulsiones, nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas y transportadores de lípidos nanoestructurados (McClements, 2020); siendo las nanoemulsiones una buena alternativa para el desarrollo de alimentos biológicamente eficientes para la fortificación de alimentos (Nile *et al.*, 2020). Las nanoemulsiones pueden aumentar y/o mejorar la biodisponibilidad de compuestos bioactivos lipídicos vehiculizados en ellas debido a su menor tamaño de partícula y mayor área superficial, lo cual permite una rápida interacción con los componentes biológicos del sistema gastrointestinal (Rizvi & Saleh, 2018). Estos sistemas han sido ampliamente estudiados para el control, liberación y/o absorción de diversos compuestos lipídicos durante la digestión (Rehzo *et al.*, 2016; Gomes *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019; Gasa-Falcón *et al.*, 2020). Por lo tanto,

la presente revisión tiene como objetivo analizar la aplicación de las nanoemulsiones como vehículos de diferentes compuestos bioactivos lipídicos para la fortificación de alimentos.

Nanoemulsiones

Las nanoemulsiones consisten en una dispersión de dos líquidos inmiscibles (generalmente aceite y agua), donde uno de los líquidos se dispersa en forma de pequeñas gotas esféricas (<200 nm) en el otro (Liu & Hu, 2020). Las principales ventajas de emplear nanoemulsiones en el desarrollo de nuevos productos alimenticios, en comparación con las emulsiones convencionales, son: i) dispersan la luz más fácilmente por lo que tienden a ser transparentes, lo cual genera un menor impacto sobre las propiedades ópticas del alimento (Simonazzi *et al.*, 2018); ii) presentan una alta estabilidad física frente a la agregación y separación gravitacional de las partículas, lo que aumenta la estabilidad de la nanoemulsión durante el almacenamiento (Liu *et al.*, 2019); y iii) pueden aumentar considerablemente la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos lipídicos vehiculizados en ellas (Montes de Oca-Ávalos *et al.*, 2017).

Si bien las nanoemulsiones presentan características prometedoras para su utilización en la industria alimentaria, aún existe cierta preocupación por parte de los consumidores y/o agencias estatales sobre los riesgos asociados al consumo de nanopartículas en alimentos y/o suplementos alimenticios. Hasta el momento, no existe una regulación específica para las nanoemulsiones en Chile y/o en países como Estados Unidos, Japón o China. En Europa a través de la EFSA (European Food Safety Authority) se ha avanzado en el tema, ya que se ha publicado una guía para evaluar el riesgo de los nanomateriales presentes o en contacto con alimentos, donde se indi-

ca que se debe evaluar la digestión completa de la nanopartícula en el tracto gastrointestinal para comprobar que no exista riesgo de absorción de especies no deseadas y de su bioacumulación (EFSA, 2018). En los últimos años se han publicado diversos estudios donde se ha evaluado la interacción de las nanoemulsiones bioactivas (tocoferoles, resveratrol y curcumina) con distintos sistemas biológicos (embriones de pollo y células HepG2, SL-N-SH y fibroblastos), los cuales han concluido que la aplicación de nanoemulsiones con fines terapéuticos es segura para el ser humano (Pund *et al.*, 2014; Sood *et al.*, 2014; Vecchione *et al.*, 2016; Kaur *et al.*, 2017). Cabe destacar, que empresas internacionales como NutraLease Ltd. (Israel) están trabajando en la nanoencapsulación de compuestos funcionales como coenzima Q10, licopenos, luteína, carotenos, ácidos grasos ω -3, vitaminas liposolubles, fitoesteroles e isoflavonas para su incorporación en bebidas. Aquanova AG (Alemania), con su producto NovaSOL®, ha desarrollado nanocarriers para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de compuestos funcionales encapsulados. Unilever® ha desarrollado un helado más saludable y con menor contenido de grasa utilizando nanoemulsiones en su formulación (Saxena *et al.*, 2017).

Nanoemulsiones como vehículos de compuestos bioactivos durante la digestión

Los sistemas basados en nanoemulsiones diseñados para el control, liberación y/o absorción de compuestos bioactivos lipídicos durante la digestión han sido estudiados para una amplia variedad de aplicaciones en la industria farmacéutica (Tabla N° 1); sin embargo, su uso en alimentos sigue siendo limitado debido a la falta de evidencia respecto a su estabilidad y funcionalidad en su paso por el sistema gastrointestinal (Salvia-Trujillo *et al.*, 2017).

Tabla N° 1. Estudios recientes sobre la bioaccesibilidad de compuestos bioactivos lipídicos incorporados en nanoemulsiones.

Compuesto bioactivo	Composición de la emulsión	Tamaño de partícula	Bioaccesibilidad	Referencia
Vitamina A (β-caroteno)	-Fase lipídica: Aceite de maíz -Emulsificante: Tween 20 -Espesante: Fibra de mandarina	Emulsión convencional: 1920 nm Nanoemulsión: 167 nm	Las nanoemulsiones con fibra de mandarina aumentaron la bioaccesibilidad del β-caroteno (40%), en comparación con la emulsión convencional (25%).	Gasa-Falcon <i>et al.</i> , 2017
Vitamina A (β-caroteno)	-Fase lipídica: Aceite de maíz -Emulsificante: Aislado de proteína de suero, aislado de proteína de soya y caseinato de sodio	220-484 nm	Las nanoemulsiones estabilizadas con aislado de proteína de soya presentaron la mayor incorporación y retención del β-caroteno en las micelas mixtas, 32 y 68%, respectivamente.	Chen <i>et al.</i> , 2020a
Tocotrienoles (vitamina E)	-Fase lipídica: Aceite rico en triglicéridos de cadena media -Emulsificante: Saponinas del quillay	Emulsión convencional: 14-32 μm Nanoemulsión: 220-350 nm	La bioaccesibilidad de los tocotrienoles incorporados en las nanoemulsiones aumentó en relación a las emulsiones convencionales y al compuesto libre, desde 27 a 45%.	Xu <i>et al.</i> , 2018
Vitamina E	-Fase lipídica: Aceite de maíz -Emulsificante: Saponinas del quillay	0,62-0,97 μm	La nanoemulsiones óptimas (80% aceite de maíz y 20% vitamina E) presentaron la mayor bioaccesibilidad de la vitamina E (54%).	Lv <i>et al.</i> , 2018
Vitamina E	- Fase lipídica: Aceite de maíz - Emulsificante: Goma arábica, saponinas del quillay y aislado de proteína de suero	50-550 nm	Las nanoemulsiones estabilizadas con aislado de proteína de suero presentaron la mayor bioaccesibilidad de la vitamina E(85%).	Lv <i>et al.</i> , 2019

Vitamina D3	<ul style="list-style-type: none"> - Fase lipídica: Aceite de canola - Emulsificante: Proteínas de arveja 	89-135 nm	Las nanoemulsiones mejoraron la incorporación de la vitamina D3 a las micelas mixtas en relación a la vitamina libre, aumentando su bioaccesibilidad de 24 a 63%.	Jiang <i>et al.</i> , 2019
Vitamina D3	<ul style="list-style-type: none"> - Fase lipídica: Aceite de canola - Emulsificante: Proteínas de arveja y lecitina de soya 	170-350 nm	La eficiencia de transporte de la vitamina D a las células Caco-2 fue 5,3 veces mayor en comparación con la vitamina libre.	Walia & Chen, 2020
Curcumina	<ul style="list-style-type: none"> - Fase lipídica: Aceite rico en triglicéridos de cadena media - Emulsificante: Tween 20 	63-126 nm	Las nanoemulsiones con la menor concentración de emulsificante presentaron la mayor liberación de ácidos grasos (> 100%) durante la digestión intestinal.	Joung <i>et al.</i> , 2016
Luteína	<ul style="list-style-type: none"> - Fase lipídica: Aceite de maíz - Emulsificante: Aislado de proteína de suero 	69-147 nm	Al disminuir el tamaño de partícula de las nanoemulsiones aumentó la absorción de la luteína en las células Caco-2, desde 329,5 a 872,9 pmol/mg de proteína.	Teo <i>et al.</i> , 2017
Astaxantina	<ul style="list-style-type: none"> - Fase lipídica: Aceite de linaza, oliva y maíz - Emulsificante: Tween 80 	~ 340 nm	La incorporación de astaxantina en las nanoemulsiones aumentó su bioaccesibilidad (47,9 - 68,3%), en comparación con la astaxantina libre (6,5%).	Liu <i>et al.</i> , 2018

Quercetina	- Fase lipídica: Aceite de soya - Emulsificante: Proteínas del salvado de arroz	216-258 nm	La biodisponibilidad de la quercetina aumentó desde 1,4 a 12,7%, cuando fue incorporada en las nanoemulsiones.	Chen <i>et al.</i> , 2020b
Licopeno	- Fase lipídica: Aceite de sésamo, linaza y nuez - Emulsificante: Lactoferrina	200-287 nm	Las nanoemulsiones aumentaron la bioaccesibilidad del licopeno (15-25%) en relación a la pulpa de tomate (0,1%).	Zhao <i>et al.</i> , 2020
Ácido carnósico	- Fase lipídica: Aceite rico en triglicéridos de cadena media - Emulsificante: Lecitina de soya	~ 165 nm	La bioaccesibilidad del ácido carnósico fue mayor cuando se incorporó en las nanoemulsiones (28,9%), en comparación con su forma libre (5,1%).	Zheng <i>et al.</i> , 2020
Ácidos grasos ω -3 (DHA)	- Fase lipídica: Aceite de algas rico en DHA - Emulsificante: Tween 40, caseinato de sodio y lecitina de soya	148-760 nm	Las nanoemulsiones con DHA aumentaron de 1,7 a 2,3 veces el porcentaje de liberación de ácidos grasos, en relación al DHA libre.	Karthik & Anandharama-Krishnan, 2016
Ácidos grasos ω -3 (EPA y DHA)	- Fase lipídica: Aceite de pescado rico en EPA y DHA - Emulsificante: Tween 20, Span 80 y aislado de proteína de sésamo	89-126 nm	La incorporación del aislado de proteína de sésamo como co-emulsificante a las nanoemulsiones permitió aumentar la liberación de ácidos grasos (>90%).	Dey <i>et al.</i> , 2018
Ácidos grasos ω -3 (EPA y DHA)	- Fase lipídica: Aceite de pescado rico en EPA y DHA - Emulsificante: Tween 20 y Span 80	Emulsión convencional: 1529 nm Nanoemulsión: 89 nm	Las nanoemulsiones aumentaron 2,5 veces la velocidad de absorción de los ácidos grasos ω -3 en el intestino delgado de ratas, en comparación con las emulsiones convencionales.	Dey <i>et al.</i> , 2019

Cuando un alimento se consume suceden una serie de cambios en su estructura debido a los distintos procesos que ocurren dentro del sistema gastrointestinal (boca, estómago e intestinos delgado y grueso) (Norton *et al.*, 2014), donde los distintos componentes del alimento se liberan desde la matriz alimentaria durante el proceso digestivo, para luego solubilizarse en las micelas mixtas y ser absorbidos por las células del epitelio intestinal (McClements y Xiao, 2014; McClements, 2015), tal como se observa en la Figura N° 1.

El proceso de digestión de los lípidos presentes en las nanoemulsiones ocurre tanto en la fase gástrica como en la intestinal, donde los triglicéridos son hidrolizados por las lipasas gástrica y pancreática liberando diacilglicéridos (DG), monoacilglicéridos (MG) y ácidos grasos libres (FFA) (Salvia-Trujillo *et al.*, 2017). Una vez que los lípidos han sido digeridos, las moléculas liberadas (DG, MG y AGL) se mezclan con fosfolípidos, sales biliares y colesterol formando una mezcla compleja de estructuras coloidales (micelas mixtas, vesículas lipídicas y/o los cristales líquidos), que se absorben en los enterocitos por difusión pasiva y se empaquetan en quilomicrones antes de entrar en el sistema circulatorio, a través del sistema linfático (Ye *et al.*, 2018; Wang y Luo,

2019). De esta manera, la velocidad a la cual se liberan los distintos compuestos lipídicos desde la matriz alimentaria durante el proceso de digestión y su biodisponibilidad dependerá del tipo y estructura del alimento; donde las nanoemulsiones pueden ser una herramienta eficaz para facilitar la liberación de compuestos bioactivos lipídicos durante las fases gástrica e intestinal debido a su menor tamaño de partícula, mayor estabilidad y gran área superficial en contacto con las enzimas digestivas, lo cual podría mejorar la bioaccesibilidad de los compuestos lipídicos y su posterior absorción en el intestino (Salvia-Trujillo *et al.*, 2016). No obstante, existen numerosos factores que influyen en la digestión de las nanoemulsiones dentro del sistema gastrointestinal, como el tamaño de partícula, propiedades interfaciales, propiedades reológicas y/o textura, presencia de iones de calcio, agentes quelantes, fosfolípidos y fibras dietéticas, entre otros (Li y McClements, 2010; McClements, 2015).

Nanoemulsiones para vehicular vitaminas liposolubles

Las vitaminas son compuestos que no pueden sintetizarse en el organismo, por lo que deben obtenerse de los alimentos en cantidades adecuadas para el buen desarrollo, crecimiento y funcionamiento del

cuerpo (Borel y Desmarchelier, 2018; Dima *et al.*, 2000). Las vitaminas se dividen en dos grandes grupos: hidrosolubles y liposolubles, donde la vitamina A (retinol, ácido retinoico, retina y carotenoides pro-vitamina A), la vitamina D (ergocalciferol-D2 y colecalciferol-D3), la vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles), y la vitamina K (filoquinona y menaquinonas) corresponden al grupo de las vitaminas liposolubles (Raikos y Ranawana, 2017).

Las vitaminas liposolubles se encargan de muchos procesos metabólicos, por ejemplo, la vitamina A juega un papel fundamental en la salud visual, en la reproducción y el desarrollo embrionario, el crecimiento y diferenciación celular, y la función inmunológica (Gonçalves *et al.*, 2016). De la misma forma, la vitamina D se encarga de mantener los niveles de calcio y fósforo para la mineralización de los huesos y para mantener la función muscular (Sanders *et al.*, 2014). En el caso de la vitamina E, se caracteriza por sus propiedades antioxidantes, pueden modular la transducción de señales y la expresión génica de numerosas afecciones (Reboul, 2017; Khadangi y Azzi, 2018). Mientras que, la vitamina K, además de su rol en la coagulación de la sangre, pueden mejorar la salud ósea al regular la acumulación de minerales óseos en los huesos (Palermo *et al.*, 2017).

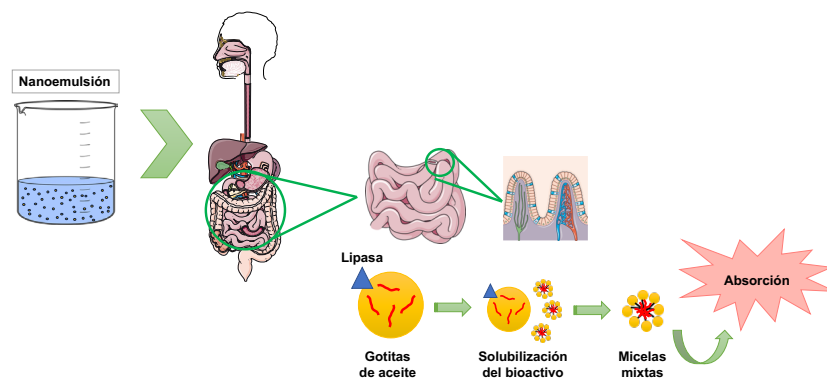


Figura N° 1. Diagrama de la bioaccesibilidad de los compuestos bioactivos lipídicos incorporados en nanoemulsiones luego del proceso de digestión.

Tabla N° 2. Ingesta diaria requerida de las diferentes vitaminas liposubles, según edad.

Grupo de la población	Edad	Vitamina A (µg/d)	Vitamina D (µg/d)	Vitamina E (µg/d)	Vitamina K (µg/d)
Lactantes	0-12 meses	400-500	5	4-5	2,0-2,5
Niños/as	1-8 años	300-400	5	6-7	20-55
Hombres/ Mujeres	9-13 años	600	5	11	60
	14-60 años	700-900	5	15	75
Personas mayores	>60 años	700-900	10-15	15	90-120
Embarazadas	18-50 años	750-770	5	15	75-90
Madres lactantes	18-50 años	1200-1300	5	19	75-90

Nota: Datos tomados de: Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes (OMS, 2017).

Para poder obtener los beneficios anteriormente mencionados, las vitaminas deben ser incorporadas en la dieta de forma habitual y en concentraciones que permitan sus funciones metabólicas. En la Tabla N° 2, se muestran la ingesta diaria requerida (IDR) de las distintas vitaminas liposolubles para los distintos grupos etarios de la población.

A pesar de la importancia del consumo de estas vitaminas, es posible que las poblaciones de riesgo no incorporen la IDR a su dieta, debido a las fuentes naturales limitadas, y a los diversos problemas fisiológicos y nutricionales (Öztürk, 2017). Además, su incorporación presenta algunos desafíos debido a su baja estabilidad química durante la producción, almacenamiento y transporte de los alimentos (Raikos y Ranawana, 2017).

Es por esta razón que se han aplicado diversos mecanismos para vehicular vitaminas, evaluando el impacto de diversos factores sobre la bioaccesibilidad de estos compuestos en nanoemulsiones. En este sentido, Tan *et al.* (2019) estudiaron el impacto del uso de un aceite no

digerible en la bioaccesibilidad de la vitamina D3 nanoemulsionada, formulando 4 muestras: nanoemulsión con aceite digerible (DO), nanoemulsión con aceite no digerible (IO), nanoemulsión con la mezcla de ambos aceites (OM) y la mezcla de ambas nanoemulsiones (EM). Los resultados demostraron que tanto la velocidad de digestión lipídica como la bioaccesibilidad de la vitamina aumentaron en el siguiente orden: IO>OM≈EM>DO; obteniendo la máxima bioaccesibilidad (75,2%) la muestra DO. Además, Chen *et al.* (2020a), evaluaron el uso de diferentes proteínas (aislado de proteína de suero-WPI, aislado de proteína de soya-SPI y caseinato de sodio-SC) para estabilizar nanoemulsiones sobre la bioaccesibilidad del β-caroteno (pro-vitamina A) durante el proceso de digestión in vitro. Los investigadores encontraron que el tipo de proteína afectó la bioaccesibilidad del β-caroteno, donde las nanoemulsiones con SPI presentaron la mayor absorción y retención del β-caroteno en las micelas mixtas, 32 y 68%, respectivamente. Mientras que, Xu *et al.* (2018) determinaron el efecto del tamaño de partícula de emulsiones sobre la

bioaccesibilidad de tocotrienoles (vitamina E). Así, los tocotrienoles se sometieron a un modelo de digestión gastrointestinal, en su forma libre (aceite) e incorporados en emulsiones con distinto tamaño de partícula: emulsión convencional (>10 µm) y nanoemulsión (<350 nm). Los principales resultados indicaron que la velocidad de digestión lipídica y la bioaccesibilidad del tocotrienol mejoró cuando estos fueron incorporados a las nanoemulsiones, observando que la liberación de ácidos grasos fue <100% y la bioaccesibilidad igual a 47%. Por otro lado, en el estudio realizado por Gasa-Falcon *et al.* (2017) analizaron la incorporación de fibra soluble (fibra de mandarina, 0,5-2,0 g/100 g) a nanoemulsiones que contenían β-caroteno y evaluaron el efecto sobre su bioaccesibilidad. Los autores indicaron que la adición de hasta 1 g de fibra de mandarina/100 g fue eficaz para mejorar la bioaccesibilidad del β-caroteno nanoemulsionado, alcanzando un 40% de bioaccesibilidad.

Finalmente, la evidencia científica ha demostrado la ventaja de utilizar nanoemulsiones para mejorar la

bioaccesibilidad de las vitaminas; no obstante, se necesitan más estudios de su aplicación en alimentos reales con el fin de aumentar la eficiencia biológica de las vitaminas.

Nanoemulsiones para vehiculizar ácidos grasos omega-3

Dentro de la familia de los ácidos grasos, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga (AGPICL ω -3), principalmente el ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 ω -3) y el ácido docosohexaenoico (DHA, C22:6 ω -3), son considerados como compuestos bioactivos esenciales para la nutrición y salud humana (Joyce *et al.*, 2018), ya que participan en múltiples procesos fisiológicos. Dentro de sus funciones, destacan su papel en la mejora de las funciones cognitivas, disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, y su relación con la reducción del riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres (Echeverría *et al.*, 2016; Echeverría *et al.*, 2017; Gayoso *et al.*, 2019). La Consulta de Expertos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (FAO, 2010) ha determinado que el promedio del rango aceptable de distribución de macronutrientes (AMDR) de ácidos grasos ω -3 (EPA+DHA) para los lactantes y niños es de 100 mg/día, para los adultos es de 250 mg/día, y para las embarazadas y mujeres en período de lactancia es de 300 mg/día.

A pesar de que los AGPICL ω -3 se encuentran en cantidades importantes en los pescados grasos, microalgas e invertebrados marinos (Cholewski *et al.*, 2018), a muchos consumidores no les gusta su sabor. Además, existe una falta de accesibilidad de los productos marinos frescos en algunas regiones del mundo, lo que provoca que gran parte de la población no consuma las dosis recomendadas de AGPICL

ω -3 (Joyce *et al.*, 2018). Es por ello, que el desarrollo de alimentos funcionales ricos en AGPICL ω -3, es una alternativa para aumentar la ingesta de estos nutrientes; sin embargo, los AGPICL ω -3 presentan una baja solubilidad en agua y son susceptibles a la oxidación en condiciones gastrointestinales y de almacenamiento, lo cual afecta su biodisponibilidad (Walker *et al.*, 2015). Por ello, las nanoemulsiones ofrecen una solución para la incorporación de AGPICL ω -3 en diversos alimentos.

En el estudio realizado por Karthik y Anandharamkrishnan (2016) sobre la incorporación de DHA en nanoemulsiones para aumentar su estabilidad y bioaccesibilidad durante la digestión *in vitro*, los autores estudiaron el efecto de diferentes agentes emulsificantes: Tween 40 (T40), caseinato de sodio (NaCa) y lecitina de soya (SL). Los resultados indicaron que la velocidad de liberación de los ácidos grasos durante la digestión intestinal fue mayor en las nanoemulsiones estabilizadas con T40, seguidas de aquellas con SL y NaCa. Además, la incorporación de DHA a las nanoemulsiones aumentó de 1,7 a 2,3 veces el porcentaje de liberación de ácidos grasos, en relación al DHA libre. Por otro lado, Dey *et al.* (2018) utilizaron una nueva proteína polimérica (aislado de proteína de sésamo-SPI) como alternativa de un surfactante natural en nanoemulsiones con aceite de pescado rico en AGPICL ω -3. Los autores demostraron que el uso de SPI como agente surfactante permitió una liberación de ácidos grasos >90% desde el aceite de pescado; además, el uso de SPI en nanoemulsiones no causó toxicidad en células mononucleares de sangre de ratas. De igual manera, Dey *et al.* (2019) investigaron el efecto del tamaño de partícula de emulsiones (emulsión convencional y nanoemulsión) sobre la biodisponibilidad de

aceite de pescado rico en AGPICL ω -3 utilizando un modelo intestinal *ex vivo* de rata. Los resultados indicaron que la nanoemulsión aumentó 2,5 veces la velocidad de absorción de AGPICL ω -3 en el intestino delgado en comparación a la emulsión convencional.

Por lo tanto, la vehiculización de compuestos lipídicos en nanoemulsiones es una herramienta prometedora para aumentar la bioaccesibilidad de los AGPICL ω -3; sin embargo, la composición y estructura de las nanoemulsiones es fundamental para mejorar la bioaccesibilidad de estos compuestos, y por ende es necesario optimizar dichas condiciones para generar sistemas de liberación más eficientes.

Nanoemulsiones para vehicular antioxidantes

Los antioxidantes son compuestos que forman parte de los alimentos que consumimos diariamente, los cuales protegen a nuestras células de los efectos nocivos de los radicales libres durante los procesos oxidativos (Mardigan *et al.*, 2018), lo que ayuda en la prevención de la incidencia de ENT (Zhang *et al.*, 2015). Los antioxidantes más comunes presentes en los alimentos son las vitaminas C y E, los carotenoides y los polifenoles (Ferramosca *et al.*, 2017; Belviranlı y Okudan, 2015), los cuales no se pueden sintetizar en el organismo, por lo que se recomienda consumir al menos 400 gramos de frutas y verduras ricas en estos compuestos (Shahidi y Ambigaipalan, 2015), como maqui, arándanos, perejil, ajo, tomate, etc. (INTA, 2016). A pesar de esto, la estabilidad y bioaccesibilidad de los antioxidantes lipídicos es limitada, debido a su escasa solubilidad en agua, inestabilidad química, fotodegradación, alta velocidad de degradación metabólica, rápida



eliminación del cuerpo y baja biodisponibilidad oral (Mahfoudhi *et al.*, 2016), cuya encapsulación y vehiculización representa todo un desafío para la industria alimentaria.

Se han realizado diversos estudios sobre la vehiculización de agentes antioxidantes en nanoemulsiones. Sun *et al.* (2015), estudiaron la influencia del tipo de aceite como carrier (aceite de linaza y aceite de oliva) en la biodisponibilidad del antioxidante pterostilbeno incorporado en nanoemulsiones. Los autores indicaron que ambas nanoemulsiones aumentaron la bioaccesibilidad del antioxidante (47 y 44% para linaza y oliva, respectivamente) en relación al pterostilbeno libre (11%). Sin embargo, las nanoemulsiones con aceite de oliva aumentaron el transporte celular (Caco-2) del pterostilbeno, en comparación con aquellas elaboradas con aceite de linaza. De igual forma, Salvia-Trujillo *et al.* (2015), estudiaron el tipo de aceite como carrier (aceite rico en triglicéridos de cadena media-MCT, aceite rico en triglicéridos de cadena larga-LCT y aceite no digerible: aceite de naranja/mineral-ND) en nanoemulsiones con fucoxantina y su efecto en la bioaccesibilidad durante la digestión *in vitro*. Los resultados mostraron que las nanoemulsiones con MCT y LCT se digirieron (lipólisis) completamente

durante la digestión *in vitro*, mientras que las que contenían ND no se digirieron. Por otro lado, la solubilidad de la fucoxantina en las micelas mixtas y su absorción en las células epiteliales intestinales aumentó en el siguiente orden: ND > MCT > LCT. Por otro lado, Joung *et al.* (2016), desarrollaron nanoemulsiones con curcumina variando la relación aceite:emulsificante (1:0,3; 1:0,5; 1:0,7; 1:1 y 1:1,5) y evaluaron su efecto en la bioaccesibilidad de la curcumina. Los resultados indicaron que el aumento de la concentración de emulsificante retrasó la liberación de ácidos grasos durante la digestión *in vitro*, sin embargo, todas las nanoemulsiones presentaron un porcentaje de liberación de ácidos grasos >100%. Mientras que, Sotomayor-Gerding *et al.* (2016), determinaron el efecto de las condiciones de proceso de homogenización por altas presiones en la obtención de nanoemulsiones bioactivas estudiando la bioaccesibilidad de dos tipos de carotenoides (astaxantina y licopeno). Los autores determinaron que los carotenoides fueron altamente bioaccesibles (>70%), y que las nanoemulsiones con las condiciones de proceso más altas de homogeneización (100 MPa) presentaron la mayor bioaccesibilidad (93%), debido su menor tamaño de partícula (<200 nm).

Por lo tanto, se ha demostrado que las nanoemulsiones son sistemas coloidales de entrega (delivery systems) eficientes para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de diferentes antioxidantes liposolubles; sin embargo, este efecto depende de la composición de las nanoemulsiones.

Conclusión

En conclusión, diferentes investigaciones han evidenciado la eficacia de las nanoemulsiones como vehículos de compuestos bioactivos lipídicos, como vitaminas (A, D, E y K), ácidos grasos (DHA y EPA) y antioxidantes (fucoxantina, curcumina, astaxantina y licopeno) durante la digestión, permitiendo una rápida interacción con los componentes biológicos (enzimas digestivas y fluidos gastrointestinales) lo que mejora la bioaccesibilidad de estos compuestos funcionales. Sin embargo, se necesitan más estudios referentes a la aplicación de nanoemulsiones en alimentos reales, con el fin de aumentar la eficiencia de este sistema de encapsulación, ya que los distintos componentes de los alimentos pueden interactuar con las nanoemulsiones, afectando la bioaccesibilidad de los compuestos bioactivos.



Referencias

- Belviranlı M, Okudan N. 2015. Well-known antioxidants and newcomers in sport nutrition: Coenzyme Q10, quercetin, resveratrol, pterostilbene, pycnogenol and astaxanthin. In *Antioxidants in Sport Nutrition*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, USA. <https://doi.org/10.1201/b17442-5>
- Borel P, Desmarchelier C. 2018. Bioavailability of fat-soluble vitamins and phytochemicals in humans: Effects of genetic variation. *Ann Rev Nutr* 38: 69-96. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051628>
- Chen L, Yokoyama W, Liang R, Zhong F. 2020a. Enzymatic degradation and bioaccessibility of protein encapsulated β -carotene nanoemulsions during in vitro gastrointestinal digestion. *Food Hydrocolloids* 100: 105177. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105177>
- Chen W, Ju X, Aluko RE, Zou Y, Wang Z, Liu M, He R. 2020b. Rice brain protein-based nanoemulsion carrier for improving stability and bioavailability of quercetin. *Food Hydrocolloids* 108: 106042. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106042>
- Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. 2018. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients* 10: 1662. <https://doi.org/10.3390/nu10111662>
- D'Evoli L, Lucarini M, Gabrielli P, Aguzzi A, Lombardi-Boccia G. 2015. Nutritional value of Italian pistachios from Bronte (*Pistacia vera* L.), their nutrients, bioactive compounds and antioxidant activity. *Food Nutr Sci* 6: 1267. <https://doi.org/10.4236/fns.2015.614132>
- Dey TK, Banerjee P, Chatterjee R, Dhar P. 2018. Designing of ω -3 PUFA enriched biocompatible nanoemulsion with sesame protein isolate as a natural surfactant: Focus on enhanced shelf-life stability and biocompatibility. *Colloids and Surfaces A* 538: 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.10.066>
- Dey TK, Koley H, Ghosh M, Dey S, Dhar P. 2019. Effects of nano-sizing on lipid bioaccessibility and ex vivo bioavailability from EPA-DHA rich oil in water nanoemulsion. *Food Chem* 275: 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.084>
- Dima C, Assadpour E, Dima S, Jafari SM. 2020. Nutra-ceutical nanodelivery; and insight into the bioaccessibility/bioavailability of different bioactive compounds loaded within nanocarriers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1: 1-35. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1792409>
- Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla LA. 2016. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: Relationship to tissue development and aging. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent Fatty Acids* 114: 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.10.001>
- Echeverría F, Valenzuela R, Hernández-Rodas MC, Valenzuela A. 2017. Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent Fatty Acids* 124: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.08.001>
- EFSA. 2018. Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. Part 1, human and animal health. European Food Safety Authority. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2018.en-1430>
- Emam-Djomeh Z, Rezvankhah A. 2020. Targeted release of nanoencapsulated food ingredients. In *release and bioavailability of nanoencapsulated food ingredients*, Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815665-0.00003-5>
- FAO. 2010. Estudio FAO Alimentación y Nutrición 91: Grasas y ácidos grasos en nutrición humana, Consulta de expertos. Food and Agriculture Organization, Roma, Italia.
- Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. 2017. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol* 23: 4146-4157. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i23.4146>
- Gasa-Falcón A, Odriozola-Serrano I, Oms-Oliu G, Martín-Belloso O. 2017. Influence of mandarin fiber addition on physico-chemical properties of nanoemulsions containing β -carotene under simulated gastrointestinal digestion conditions. *LWT-Food Sci Technol* 84: 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.05.070>
- Gasa-Falcón A, Odriozola-Serrano I, Oms-Oliu G, Martín-Belloso O. 2020. Nanostructured lipid-based delivery systems as a strategy to increase functionality of bioactive compounds. *Foods* 9: 325. <https://doi.org/10.3390/foods9030325>
- Gayoso L, Ansorena D, Astiasarán I. 2019. DHA rich algae oil delivered by O/W or gelled emulsions: Strategies to increase its bioaccessibility. *J Sci Food Agric* 99: 2251-2258. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9420>



- Gomes A, Furtado GDF, da Cunha RL. 2018. Bioaccessibility of lipophilic compounds vehiculated in emulsions: Choice of lipids and emulsifiers. *J Agric Food Chem* 67: 13-18. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05460>
- Gonçalves A, Estevinho BN, Rocha F. 2016. Microencapsulation of vitamin A: A review. *Trends Food Sci Technol* 51: 76-87.
- Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. 2019. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* 20: 5028.
- HLPE. 2017. La nutrición y los sistemas alimentarios. Un informe del Grupo de alto nivel de expertos en seguridad alimentaria y nutrición del Comité de Seguridad Alimentaria Mundial, Roma, Italia.
- INTA. 2016. Los colores de la salud. <https://inta.cl/wp-content/uploads/2018/05/Los-colores-de-la-salud.pdf>
- Jiang S, Yildiz G, Ding J, Andrade J, Rababah TM, Almajwal A, Abulmeatyc MM, Feng H. 2019. Pea protein nanoemulsion and nanocomplex as carriers for protection of cholecalciferol (vitamin D3). *Food Bioproc Technol* 12: 1031-1040. <https://doi.org/10.1007/s11947-019-02276-0>
- Joung HE, Choi MJ, Kim JT, Park SH, Park HJ, Shin GH. 2016. Development of food-grade curcumin nanoemulsion and its potential application to food beverage system: Antioxidant property and in vitro digestion. *J Food Sci* 81: 745-753. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13224>
- Joyce P, Gustafsson H, Prestidge CA. 2018. Enhancing the lipase-mediated bioaccessibility of omega-3 fatty acids by microencapsulation of fish oil droplets within porous silica particles. *J Funct Foods* 47: 491-502. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.06.015>
- Karthik P, Anandharamakrishnan C. 2016. Enhancing omega-3 fatty acids nanoemulsion stability and in-vitro digestibility through emulsifiers. *J Food Eng* 187: 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2016.05.003>
- Kaur K, Kumar R, Arpita G, Uppal S, Bhaua A, Mehta SK. 2017. Physicochemical and cytotoxicity study of TPGS stabilized nanoemulsions designed by ultrasonication method. *Ultrasonics Sonochem* 34: 173-182. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.05.037>
- Khadangi F, Azzi A. 2018. Vitamin E - The next 100 years. *IUBMB Life* 71: 411-415. <https://doi.org/10.1002/iub.1990>
- Li Y, McClements DJ. 2010. New mathematical model for interpreting pH-stat digestion profiles: Impact of lipid droplet characteristics on in vitro digestibility. *J Agric Food Chem* 58: 8085-8092. <https://doi.org/10.1021/jf101325m>
- Liu X, Zhang R, McClements DJ, Li F, Liu H, Cao Y, Xiao H. 2018. Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: Influence of long-chain triglyceride (LCT) type on in vitro digestion and astaxanthin bioaccessibility. *Food Biophys* 13: 412-421. <https://doi.org/10.1007/s11483-018-9547-2>
- Liu Q, Huang H, Chen H, Lin J, Wang Q. 2019. Food-grade nanoemulsions: Preparation, stability and application in encapsulation of bioactive compounds. *Molecules* 24: 4242. <https://doi.org/10.3390/molecules24234242>
- Liu B, Hu X. 2020. Hollow micro- and nanomaterials: Synthesis and applications. In *Advanced nanomaterials for pollutant sensing and environmental catalysis*. Elsevier Ed., The Netherlands. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814796-2.00001-0>
- Luo Y. 2020. Perspectives on important considerations in designing nanoparticles for oral delivery applications in food. *J Agric Food Res* 2: 100031. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2020.100031>
- Lv S, Gy J, Zhang R, Zhang Y, Tan H, McClements DJ. 2018. Vitamin E encapsulation in plant-based nanoemulsions fabricated using dual-channel microfluidization: Formation, stability, and bioaccessibility. *J Agric Food Chem* 66: 10532-10542. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03077>
- Lv S, Zhang Y, Tan H, Zhang R, McClements DJ. 2019. Vitamin E encapsulation within oil-in-water emulsions: Impact of emulsifier type on physicochemical stability and bioaccessibility. *J Agric Food Chem* 67: 1521-1529. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06347>
- Mahfoudhi N, Ksouri R, Hamdi S. 2016. Nanoemulsions as potential delivery systems for bioactive compounds in food systems: Preparation, characterization, and applications in food industry. In *Emulsions*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804306-6.00011-8>
- Mardigan LP, dos Santos VJ, da Silva PT, Visentainer JV, Gomes STM, Matsushita M. 2018. Investigation of bioactive compounds from various avocado varieties (*Persea americana* Miller). *Food Sci Technol* 39: 1-7. <https://doi.org/10.1590/fst.34817>



- McClements DJ, Xiao H. 2014. Excipient foods: Designing food matrices that improve the oral bioavailability of pharmaceuticals and nutraceuticals. *Food Function* 5: 1320-1333. <https://doi.org/10.1039/c4fo00100a>
- McClements DJ. 2015. Nanoscale nutrient delivery systems for food applications: Improving bioactive dispersibility, stability and bioavailability. *J Food Sci* 80: 1602-1611. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12919>
- McClements DJ. 2020. Recent advances in the production and application of nano-enabled bioactive food ingredients. *Curr Opin Food Sci* 33: 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.02.004>
- MINSAL. 2015. Enfermedades no transmisibles. <https://www.minsal.cl/enfermedades-no-transmisibles>
- Montes de Oca-Ávalos JM, Candal RJ, Herrera ML. 2017. Nanoemulsions: Stability and physical properties. *Curr Opin Food Sci* 16: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.06.003>
- Moulas AN, Vaiou M. 2018. Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. *J Biotechnol* 285: 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.08.010>
- Nehir S, Simsek S. 2011. Food technological applications for optimal nutrition: an overview of opportunities for the food industry. *Comprehensive Rev Food Sci Food Safety* 11: 2-12. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00167.x>
- Nile SH, Baskar V, Selvaraj D, Nile A, Xiao J, Kai G. 2020. Nanotechnologies in food science: Applications, recent trends, and future perspectives. *Nano-micro Lett* 12: 1-34. <https://doi.org/10.1007/s40820-020-0383-9>
- Norton JE, Wallis GA, Spyropoulos F, Lillford PJ, Norton IT. 2014. Designing food structures for nutrition and health benefits. *Ann Rev Food Sci Technol* 5: 177-195. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092315>
- OMS. 2014. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es>
- OMS. 2017. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255541/9789243594019-spa.pdf>
- OMS. 2018. Enfermedades no transmisibles. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Öztürk B. 2017. Nanoemulsions for food fortification with lipophilic vitamins: Production challenges, stability, and bioavailability. *Eur J Lipid Sci Technol* 119: 1500539. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500539>
- Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, Greto V, Buzzetti R, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S. 2017. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 70: 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032>
- Pund S, Thakur R, More U, Joshi A. 2014. Lipid based nanoemulsifying resveratrol for improved physicochemical characteristics in vitro cytotoxicity and in vivo antiangiogenic efficacy. *Colloid Surface B: Biointerfaces* 120: 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.05.016>
- Raikos V, Ranawana V. 2017. Designing emulsion droplets of foods and beverages to enhance delivery of lipophilic bioactive components – A review of recent advances. *Int J Food Sci Technol* 52: 68-80. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13272>
- Reboul E. 2017. Vitamin E bioavailability: Mechanisms of intestinal absorption in the spotlight. *Antioxidants* 6: 95. <https://doi.org/10.3390/antiox6040095>
- Rezhdo O, Speciner L, Carrier R. 2016. Lipid-associated oral delivery: Mechanisms and analysis of oral absorption enhancement. *J Cont Rel* 240: 544-560. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.050>
- Rizvi SAA, Saleh AM. 2018. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceut J* 26: 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>
- Salvia-Trujillo L, Sun Q, Um BH, Park Y, McClements DJ. 2015. In vitro and in vivo study of fucoxanthin bioavailability from nanoemulsion-based delivery systems: Impact of lipid carrier type. *J Funct Foods* 17: 293-304. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.05.035>
- Salvia-Trujillo L, Martín-Belloso O, McClements DJ. 2016. Excipient nanoemulsions for improving oral bioavailability of bioactives. *Nanomaterials* 6: 17. <https://doi.org/10.3390/nano6010017>
- Salvia-Trujillo L, Soliva-Fortuny R, Rojas-Graü MA, McClements DJ, Martín-Belloso O. 2017. Edible nanoemulsions as carriers of active ingredients: A review. *Ann Rev Food Sci Technol* 8: 439-466. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-025908>



- Sanders K, Scott D, Ebeling P. 2014. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporosis Rep* 12: 74-81. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0193-4>
- Saxena A, Maity T, Paliwal A, Wadhwa S. 2017. Technological aspects of nanoemulsions and their applications in the food sector. In *Nanotechnology Applications in Food*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811942-6.00007-8>
- Shahidi F, Ambigaipalan P. 2015. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *J Funct Foods* 18: 820-897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>
- Shlisky J, Bloom D, Beaudreault A, Tucker K, Keller H, Freund-Levi Y, Fielding R, Cheng F, Jensen G, Wu D, Maydani S. 2017. Nutritional consideration for healthy aging and reduction in age-related chronic disease. *Adv Nutr* 8: 17-26. <https://doi.org/10.3945/an.116.013474>
- Simonazzi A, Cid AG, Villegas M, Romero AI, Palma SD, Bermúdez JM. 2018. Nanotechnology applications in drug-controlled release. In *Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems*. William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813689-8.00003-3>
- Sood S, Jain K, Gowthamarajan L. 2014. Optimization of curcumin nanoemulsions for intranasal delivery using design of experiment and its toxicity assessment. *Colloid Surface B: Biointerfaces* 113: 330-337. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.09.030>
- Sotomayor-Gerding D, Oomah BD, Acevedo F, Morales E, Bustamante M, Shene C, Rubilar M. 2016. High carotenoid bioaccessibility through linseed oil nanoemulsions with enhanced physical and oxidative stability. *Food Chem* 199: 463-470. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.12.004>
- Sun Y, Xia Z, Zheng J, Qiu P, Zhang L, McClements DJ, Xiao H. 2015. Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: Influence of carrier oil type on bioavailability of pterostilbene. *J Funct Foods* 13: 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.030>
- Tan Y, Liu J, Zhou H, Mundo JM, McClements DJ. 2019. Impact of an indigestible oil phase (mineral oil) on the bioaccessibility of vitamin D3 encapsulated in whey protein-stabilized nanoemulsions. *Food Res Int* 120: 264-274. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.02.031>
- Teo A, Lee SJ, Goh KKT, Wolber FM. 2017. Kinetic stability and cellular uptake of lutein in WPI-stabilized nanoemulsions and emulsions prepared by emulsification and solvent evaporation method. *Food Chem* 221: 1269-1276. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.030>
- Vecchione R, Quagliarello V, Calabria D, Calcagno V, De Luca E, Iaffaioli RV, Netti PA. 2016. Curcumin bioavailability from oil in water nano-emulsions: In vitro and in vivo study on the dimensional, compositional and interactional dependence. *J Cont Rel* 233: 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.004>
- Walia N, Chen L. 2020. Pea protein-based vitamin D nanoemulsions: Fabrication, stability and in vitro study using Caco-2 cells. *Food Chem* 305: 125475. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125475>
- Walker R, Decker EA, McClements DJ. 2015. Development of food-grade nanoemulsions and emulsions for delivery of omega-3 fatty acids: Opportunities and obstacles in the food industry. *Food Function* 6: 41-54. <https://doi.org/10.1039/c4fo00723a>
- Wang T, Luo Y. 2019. Biological fate of ingested lipid-based nanoparticles: Current understanding and future directions. *Nanoscale* 11: 11048-11063. <https://doi.org/10.1039/c9nr03025e>
- Wojtunik-Kulesza K, Oniszczuk A, Oniszczuk T, Combrzyński M, Nowakowska D, Matwijczuk A. 2020. Influence of in vitro digestion on composition, bioaccessibility and antioxidant activity of food polyphenols – A non-systematic review. *Nutrients* 12: 1401. <https://doi.org/10.3390/nu12051401>
- Xu F, Pandya JK, Chung C, McClements DJ, Kinchla AJ. 2018. Emulsions as delivery systems for gamma and delta tocotrienols: Formation properties and simulated gastrointestinal fate. *Food Res Int* 105: 570-579. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.033>
- Ye Z, Cao C, Liu Y, Cao P, Li Q. 2018. Triglyceride structure modulates gastrointestinal digestion fates of lipids: A comparative study between typical edible oils and triglycerides using fully designed in vitro digestion model. *J Agric Food Chem* 66: 6227-6238. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01577>
- Zhang YJ, Gan RY, Li S, Zhou Y, Li AN, Xu DP, Li HB. 2015. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules* 20: 21138-21156. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>
- Zhao C, Wei L, Yin B, Liu F, Li J, Liu X, Wang J, Wang Y. 2020. Encapsulation of lycopene within oil-in-water nanoemulsions using lactoferrin: Impact of carrier oils on physicochemical stability and bioaccessibility. *Int J Biol Macromolecules* 153: 912-920. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.063>
- Zheng H, Wijaya W, Zhang H, Feng K, Liu Q, Zheng T, Yin Z, Cao Y, Huang Q. 2020. Improving the bioaccessibility and bioavailability of carnosic acid using nanoemulsion: complementary in vitro and in vivo studies. *Food Function* 11: 8141-8149. <https://doi.org/10.1039/d0fo01098g>