



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 557**

51 Int. Cl.:
A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03023469 .4**

86 Fecha de presentación : **18.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1523895**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2005**

54 Título: **Preparación para la ingestión oral.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **Rull Prous, Santiago;**
Fernández Blásquez, José;
Escudero, Joaquín y
Fabry, Bernd

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 282 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación para la ingestión oral.

5 **Campo de la invención**

La invención se encuentra en el campo de los aditivos o bien de los productos para el complemento de los artículos comestibles y se refiere a nuevas preparaciones para la ingestión oral, que contienen extractos de plantas especiales y ácidos grasos poliinsaturados, seleccionados.

10 **Estado de la técnica**

El mercado para los aditivos para los agentes comestibles ha tenido, en los últimos años, un avance extraordinario. El consumidor desea tanto productos que sirvan para el bienestar corporal, generalmente en un principio indiferenciado, y que aumentan las defensas, como es típico, por ejemplo, para las vitaminas, así como también aquellos que son conocidos bajo las denominaciones "Health Food" ("Comida sana") o "Dietary Supplements" ("Suplementos dietéticos") y que aceleran, por ejemplo, la eliminación de la grasa o la formación muscular. De este modo, por ejemplo, se propone en la solicitud de patente internacional WO 97/46230 (WARF), emplear el ácido linoleico conjugado para esta finalidad. Otro ejemplo del mercado creciente para los productos complementarios para los artículos comestibles puede reunirse bajo el título "Cosmetic inside" ("Cosmético interior"). En este caso se trata, especialmente, de contrarrestar los signos de envejecimiento de la piel por medio de la ingestión de oral de productos activos adecuados. Los carotinoides son conocidos desde hace mucho tiempo para tales aplicaciones.

Además, se hará referencia a la publicación US 6,630,163 (Murad), por la que se conoce un agente para mejorar las características de la piel, que puede presentar, entre otras cosas, un extracto de granada y, además, opcionalmente también extractos de semillas de uvas que contienen OPC así como ácidos grasos omega-3. Se conocen por la publicación EP 1175901 A1 (Kaneka) agentes para el tratamiento de la obesidad, que contienen triglicéridos a base de ácidos grasos conjugados. Finalmente, se ha propuesto en la publicación US 6,423,325 (Alaluf) una preparación para el cuidado de la piel, que puede contener, además de una mezcla del ácido petroselinico y de ácido linoleico conjugado, también extracto de granada.

Sin embargo, en este contexto, existe la necesidad de poner a disposición preparaciones que, por un lado, resuelvan de una manera mejor las tareas individuales en comparación con el estado de la técnica -es decir, por ejemplo, que produzcan los mismos efectos con una dosis menor- así como que combinen entre sí también diversas tareas.

La tarea de la presente invención consistía en poner a disposición nuevas preparaciones para la ingestión oral, que mejorasen las características cosméticas de la piel, del cabello y de las uñas de los dedos en el sentido de productos complementarios para los artículos comestibles y que favorezcan la regulación del peso.

40 **Descripción de la invención**

El objeto de la invención está constituido por preparaciones para la ingestión oral, que contienen

- (a) extractos de la planta *Punica granatum* o bien sus productos activos y
- (b) ácido linoleico conjugado (CLA), sus ésteres o glicéridos, en los que el resto acilo presenta, al menos, un 30% en peso de los isómeros t10,c12, al menos un 30% en peso de los isómeros c9,t11 y, en suma, una proporción menor que un 1% en peso de los isómeros 8,10, 11,13 y t,t.

Sorprendentemente se ha encontrado que los extractos de punica ricos en delfinidina o bien en delfinidina-3,5-diglicósido, en combinación con el ácido linoleico conjugado, con una distribución especial de los isómeros o bien de sus derivados conducen, en el caso de administración oral, a una inhibición de la lipogenasa mejorada de manera sinérgica y que aumentan los drenajes de líquidos. Este efecto puede utilizarse para, por un lado, favorecer la degradación de las grasas corporales, por ejemplo en el marco de una dieta, así como también para regular el balance de líquidos de la piel y, en este caso, para luchar esencialmente contra los síntomas de una piel seca. Al mismo tiempo se estimula el crecimiento del cabello y se combaten las causas que producen la caída del cabello y la fragilidad de las uñas de los dedos.

60 ***Extractos de Punica granatum***

Bajo la denominación *Punica granatum* se oculta la granada, que es un arbusto o un árbol originario de Asia, con flores rojo brillante, que se cultivaba ya en la antigüedad. Los extractos de la granada contienen desde un 12 hasta un 13% en peso de azúcar (principalmente de azúcar invertido), desde un 0,5 hasta un 1% en peso de ácidos frutales, especialmente de ácido cítrico así como el delfinidin-1,2-glicósido, fisiológicamente activo, como esencia del color rojo o bien su aglicón.

Ácido linoleico conjugado

Como componente (b) se utiliza el ácido linoleico conjugado (CLA), sus ésteres -especialmente aquellos con alcoholes alifáticos, inferiores, con 1 hasta 4 átomos de carbono- o sus glicéridos, especialmente los triglicéridos sintéticos. En este caso se trata de productos conocidos que, usualmente, se obtienen mediante isomerización catalizada por medio de bases de aceite Distel o de los correspondientes ésteres de alquilo y subsiguiente hidrólisis enzimática. Las especies CLA deben cumplir, en este caso, una especificación según la cual el resto acilo debe presentar, al menos, un 30% en peso de isómeros t10,c12, al menos un 30% en peso de isómeros c9,t11 y, en suma, una proporción menor que el 1% en peso de los isómeros 8,10, 11,13 y t,t. Los productos correspondientes se encuentran en el comercio por ejemplo bajo la denominación Tonalin® CLA-80 (Cognis).

Extracción

La obtención de los extractos que contienen tanto el delfinidina(glicósido) así como, también, la proantocianilidina, puede llevarse a cabo en una forma en sí conocida, es decir por ejemplo mediante extracción acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica de las plantas o bien de las partes de las plantas o bien de las hojas de los frutos. Son adecuados todos los procedimientos de extracción tradicionales tales como, por ejemplo, la maceración, la remaceración, la digestión, la maceración bajo agitación, la extracción fluidificada, la extracción por ultrasonidos, la extracción a contracorriente, la percolación, la reperlación, la evacolación (extracción bajo presión reducida), la diacolación o la extracción sólido-líquido con reflujo continuo. Para el empleo a gran escala es ventajoso el método de la percolación. Como materiales de partida pueden emplearse plantas o partes de plantas frescas, usualmente se partirá, sin embargo, de plantas o de partes de plantas secas, que pueden desmenuzarse mecánicamente como paso previo a la extracción. En este caso son adecuados todos los métodos para el desmenuzamiento conocidos por el técnico en la materia, pudiéndose citar a modo de ejemplo la molienda por hidrofiliación. Como disolventes para la realización de la extracción pueden emplearse los disolventes orgánicos, el agua (preferentemente el agua caliente a una temperatura por encima de 80°C y, especialmente, por encima de 95°C) o mezclas formadas por disolventes orgánicos y por agua, especialmente alcoholes de bajo peso molecular con contenidos en agua más o menos elevados. Es especialmente preferente la extracción con metanol, con etanol, con pentano, con hexano, con heptano, con acetona, con propilenglicol, con polietilenglicoles, así como con acetato de etilo así como con mezclas de los mismos así como con sus mezclas acuosas. La extracción se lleva a cabo, por regla general, a 20 hasta 100°C, preferentemente a 30 hasta 90°C, especialmente a 60 hasta 80°C. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la extracción bajo atmósfera de gas inerte para evitar la oxidación de los productos activos del extracto. Esto es significativo, especialmente, en el caso de las extracciones a temperaturas por encima de 40°C. Los tiempos de extracción se ajustarán por el técnico en la materia en función del material de partida, del procedimiento de extracción, de la temperatura de extracción, de la relación entre el disolvente y la materia prima, y similares. Tras la extracción pueden someterse los extractos en bruto, obtenidos, en caso dado a otras etapas usuales, tales como por ejemplo purificación, concentración y/o decoloración. En caso deseado pueden someterse los extractos, preparados de este modo, por ejemplo a una separación selectiva de los componentes individuales, indeseables. La extracción puede llevarse a cabo hasta cualquier grado de extracción, sin embargo se llevará a cabo usualmente hasta el agotamiento. Los rendimientos típicos (= cantidad de sustancia seca del extracto con relación a la cantidad de materia prima empleada) en la extracción de hojas secas se encuentra en el intervalo desde 3 hasta 15, especialmente desde 6 hasta 10% en peso. La presente invención abarca el descubrimiento de que las condiciones de la extracción, así como los rendimientos de los extractos pueden elegirse por el técnico en la materia de acuerdo con el campo de aplicación deseado. Estos extractos, que presentan, por regla general, contenidos en sustancia activa (= contenido en materia sólida) en el intervalo desde 0,5 hasta 10% en peso, pueden emplearse como tales, sin embargo es posible también eliminar completamente el disolvente mediante secado, especialmente mediante secado por pulverización o mediante secado por liofilización. Los extractos pueden servir también como productos de partida para la obtención de los productos activos puros anteriormente citados, en tanto en cuanto éstos no puedan ser preparados por vía sintética de manera más sencilla y económica. Por lo tanto, el contenido en productos activos en los extractos se encuentra comprendido entre un 5 y un 100, preferentemente entre un 50 y un 95% en peso. Los extractos propiamente dichos pueden presentarse en forma de preparaciones acuosas y/o disueltas en disolventes orgánicos así como en forma de productos sólidos, exentos de agua, secados por pulverización o bien por liofilización. Como disolventes orgánicos entran en consideración en este contexto, por ejemplo, los alcoholes alifáticos con 1 hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo el etanol), las cetonas (por ejemplo la acetona), los hidrocarburos halogenados (por ejemplo el cloroformo o el cloruro de metileno), los ésteres inferiores o polioles (por ejemplo la glicerina o los glicoles).

Preferentemente, los componentes (a) y (b) se emplearán respectivamente en la proporción en peso desde 90:10 hasta 10:90, observándose efectos especialmente sinérgicos en el intervalo desde 75:25 hasta 25:75 y, especialmente, desde 60:40 hasta 40:60.

Encapsulación

En una forma preferente de realización de la presente invención se emplearán las preparaciones orales en forma encapsulada -por ejemplo en forma de las macrocápsulas de gelatina, usuales- preferentemente sin embargo en forma microencapsulada.

Se entenderá por el técnico en la materia, bajo las expresiones “microcápsula” o “nanocápsula”, agregados esféricos con un diámetro comprendido en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 5 μ m,

ES 2 282 557 T3

preferentemente, desde 0,005 hasta 0,5 mm, que contengan, al menos, un núcleo sólido o líquido, que esté rodeado por, al menos, un recubrimiento continuo. Dicho exactamente, se trata de fases líquidas o sólidas, finamente dispersadas, recubiertas con polímeros formadores de película, durante cuya obtención se precipitan los polímeros sobre el material a ser recubierto, tras emulsión y coacervación o polimerización en la superficie límite. Según otro procedimiento se absorberán ceras fundidas en una matriz ("microesponjas"), que pueden recubrirse adicionalmente con polímeros formadores de película a modo de micropartículas. Según un tercer procedimiento se recubrirán alternativamente partículas con polielectrolitos con carga diferente (procedimiento "layer-by-layer" -"capa-a-capá"-). Las pequeñas cápsulas, microscópicas, pueden secarse como el polvo. Además de las microcápsulas de un solo núcleo se conocen, también, agregados polinucleares, denominados también microesferas, que contienen dos o varios núcleos distribuidos en el material de revestimiento continuo. Las microcápsulas con un núcleo o con varios núcleos pueden estar rodeadas, además, por un segundo, por un tercer, etc. recubrimiento adicional. El recubrimiento puede estar constituido por materiales naturales, semisintéticos o sintéticos. Los materiales de recubrimiento naturales son, por ejemplo, la goma arábiga, el agar-agar, la agarosa, la maltodextrina, el ácido algínico o bien sus sales, por ejemplo el alginato de sodio o de calcio, las grasas y los ácidos grasos, el alcohol cetílico, el colágeno, el quitosano, la lecitina, la gelatina, la albúmina, la goma laca, los polisacáridos tales como el almidón o el dextrano, los polipéptidos, los hidrolizados de proteína, la sucrosa y las ceras. Los materiales de recubrimiento semisintéticos son, entre otros, las celulosas químicamente modificadas, especialmente los ésteres y los éteres de celulosa, por ejemplo el acetato de celulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la carboximetilcelulosa, así como los derivados del almidón, especialmente los éteres y los ésteres de almidón. Los materiales de recubrimiento sintéticos son, por ejemplo, los polímeros tales como los poliacrilatos, las poliamidas, el alcohol polivinílico o la polivinilpirrolidona.

Ejemplos de microcápsulas del estado de la técnica son los productos comerciales siguientes (se ha dado entre paréntesis el correspondiente material de revestimiento): *Hallcrest Microcapsules* (gelatinas, goma arábiga), *Coletica Thalaspheeres* (colágeno marítimo), *Lipotec Millicapseln* (ácido algínico, agar-agar), *Induchem Unispheres* (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa); *Unicerin C30* (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa), *Kobo Glycospheres* (almidón modificado, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos), *Softspheres* (agar-agar modificado) y *Kuhs Probiol Nanospheres* (fosfolípidos) así como *Primaspheres* y *Primasponges* (quitosano, alginatos) y *Primasys* (fosfolípidos).

Las microcápsulas y los procedimientos para su obtención constituyen el objeto de solicitudes de patente anteriores de la solicitante [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929].

Las microcápsulas con diámetros medios en el intervalo desde 0,0001 hasta 5, preferentemente desde 0,001 hasta 0,5 y, especialmente, desde 0,005 hasta 0,1 mm, que están constituidas por una membrana de recubrimiento y por una matriz, que contiene los productos activos, pueden obtenerse, por ejemplo, si

- (a1) se prepara una matriz a partir de los formadores de gel, de los polímeros catiónicos y de los productos activos,
- (a2) en caso dado, se dispersa la matriz en una fase oleaginosa,
- (a3) se trata la matriz, dispersada, con soluciones acuosas de polímeros aniónicos y, en caso dado, se elimina aquí la fase oleaginosa;
- o
- (b1) se prepara una matriz a partir de los formadores de gel, de los polímeros aniónicos y de los productos activos,
- (b2) en caso dado, se dispersa la matriz en una fase oleaginosa,
- (b3) se trata la matriz, dispersada, con soluciones acuosas de polímeros catiónicos y, en caso dado, se elimina aquí la fase oleaginosa;
- o
- (c1) se prepara una matriz a partir de los formadores de gel y de los productos activos,
- (c2) se combina la matriz con una solución de los polímeros catiónicos y
- (c3) se ajusta la mezcla a un valor del pH, que se encuentre por encima del valor pK_s del polímero catiónico;
- o
- (d1) se elaboran preparaciones acuosas del producto activo con cuerpos oleaginosos en presencia de emulsionantes para dar emulsiones aceite-en-agua (O/W),
- (d2) se tratan las emulsiones, obtenidas de este modo, con soluciones acuosas de los polímeros aniónicos,

(d3) la matriz, obtenida de este modo, se pone en contacto con soluciones acuosas de los polímeros catiónicos y

(d4) los productos encapsulados, obtenidos de este modo, se separan de la fase acuosa;

5 o

se recubre el producto activo alternativamente con capas constituidas por polielectrolitos cargados de signo contrario (tecnología "layer-by-layer" -capa-a-capa -).

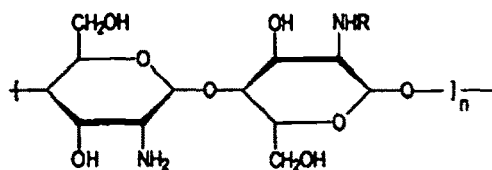
10 • *Formadores de gel*

Se tomarán en consideración, en el sentido de la invención, como formadores de gel, preferentemente, aquellos productos que presenten la propiedad de formar geles en solución acuosa a temperaturas situadas por encima de 40°C. Ejemplos típicos, a este respecto, son los heteropolisacáridos y las proteínas. Como heteropolisacáridos termogelificantes entran en consideración, preferentemente, las agarosas, que pueden presentarse en forma del agar-agar, que se obtiene a partir de las algas rojas, incluso junto con hasta un 30% en peso de agarpectinas no formadoras de gel. Los componentes principales de las agarosas son los polisacáridos lineales constituidos por D-galactosa y 3,6-anhidro-L-galactosa, que están enlazadas alternativamente de manera β -1,3- y β -1,4-glicosídica. Los heteropolisacáridos tienen preferentemente un peso molecular situado en el intervalo desde 110.000 hasta 160.000 y son tanto incoloros como insípidos. Como alternativas entran en consideración las pectinas, los xantanos (también la goma xantano) así como sus mezclas. Además son preferentes aquellos tipos que formen geles todavía en solución acuosa al 1% en peso, que no fundan por debajo de 80°C y que se solidifiquen de nuevo ya por encima de 40°C. Entre el grupo de las proteínas termogelificantes pueden citarse, de manera ejemplificativa, los diversos tipos de gelatinas.

25 • *Polímeros catiónicos*

Los polímeros catiónicos adecuados son, por ejemplo, los derivados catiónicos de la celulosa, tales como por ejemplo una hidroxietilcelulosa cuaternizada, que puede adquirirse bajo la denominación Polymer JR 400® de Amerchol, almidones catiónicos, copolímeros de sales de dialilamonio y de acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona cuaternizada/vinilimidazol, tal como por ejemplo el Luviquat® (BASF), los productos de condensación de poliglicoles y de aminas, los polipéptidos cuaternizados de colágeno, tal como, por ejemplo, el Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen (Lamequat®L/Grünau), los polipéptidos cuaternizados de trigo, la polietilenimina, los polímeros catiónicos de silicona, tal como por ejemplo la amidometicona, los copolímeros del ácido adípico y de la dimetilaminohidroxipropildietilentriamina (Cartaretine®/Sandoz), los copolímeros del ácido acrílico con el cloruro de dimetildialilamonio (Merquat® 550/Chemviron), las poliaminopoliamidas así como sus polímeros reticulados, solubles en agua, los derivados catiónicos de la quitina tal como por ejemplo el quitosano cuaternizado, en caso dado distribuido de manera microcristalina, los productos de condensación constituidos por dihalógenoalquilenos, tal como por ejemplo el dibromobutano con bisdialquilaminas, tal como por ejemplo el bis-dimetilamino-1,3-propano, la goma guar catiónica, tales como por ejemplo Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de la firma Celanese, los polímeros cuaternizados desales de amonio, tales como, por ejemplo Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de la firma Miranol. Preferentemente, se empleará el quitosano como material para la encapsulación. Los quitosanos representan biopolímeros y pertenecen al grupo de los hidrocoloides. Considerados desde el punto de vista químico se trata de quitinas parcialmente desacetiladas de pesos moleculares variables, que contienen el siguiente componente monómero -idealizado-:

45



50

En contra de lo que ocurre con la mayoría de los hidrocoloides, que están cargados negativamente en el intervalo del pH biológico, los quitosanos representan, bajo estas condiciones, biopolímeros catiónicos. Los quitosanos cargados positivamente pueden interactuar con superficies cargadas con signo opuesto y por lo tanto se emplean en los agentes cosméticos para el cabello y para el cuidado corporal así como en las preparaciones farmacéuticas. Para la obtención de los quitosanos se parte de la quitina, preferentemente de restos de conchas de crustáceos, que están disponibles en grandes cantidades como materia prima barata. La quitina se desprotoniza en este caso según un procedimiento, que ha sido descrito por primera vez por los autores Hackmann *et al.*, usualmente en primer lugar mediante la adición de bases, se desmineralizan mediante la adición de ácidos minerales y, finalmente, se desacetilan mediante la adición de bases fuertes, pudiendo estar distribuido el peso molecular a través de un amplio espectro. Preferentemente se emplearán aquellos tipos, que presenten un peso molecular medio desde 10.000 hasta 500.000 o bien desde 800.000 hasta 1.200.000 Daltons y/o que tengan una viscosidad según Brookfield (al 1% en peso en ácido glicólico) por debajo de 5.000 mPas, un grado de desacetilación en el intervalo desde 80 hasta 88% y un contenido en cenizas menor que el 0,3% en peso. Por regla general se emplearán los quitosanos en forma de sus sales, preferentemente en forma de glicolatos debido a su mejor solubilidad en agua.

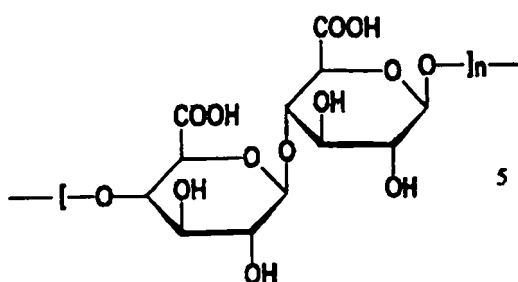
65

• *Fase oleaginoso*

La matriz puede dispersarse, opcionalmente, en una fase oleaginoso como paso previo a la formación de la membrana. Como aceites para esta finalidad entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes de Guerbet a base de alcoholes grasos con 6 hasta 18, preferentemente con 8 hasta 10 átomos de carbono, los ésteres de los ácidos grasos lineales con 6 hasta 22 átomos de carbono con alcoholes grasos lineales con 6 hasta 22 átomos de carbono, los ésteres de los ácidos carboxílicos ramificados, con 6 hasta 13 átomos de carbono con alcoholes grasos lineales con 6 hasta 22 átomos de carbono, tales como por ejemplo el miristato de miristilo, el palmitato de miristilo, el estearato de miristilo, el isoestearato de miristilo, el oleato de miristilo, el behenato de miristilo, el erucato de miristilo, el miristato de cetilo, el palmitato de cetilo, el estearato de cetilo, el isoestearato de cetilo, el oleato de cetilo, el behenato de cetilo, el erucato de cetilo, el miristato de estearilo, el palmitato de estearilo, el estearato de estearilo, el isoestearato de estearilo, el oleato de estearilo, el behenato de estearilo, el erucato de estearilo, el miristato de isoestearilo, el palmitato de isoestearilo, el estearato de isoestearilo, el isoestearato de isoestearilo, el oleato de isoestearilo, el behenato de isoestearilo, el oleato de oleilo, el miristato de oleilo, el palmitato de oleilo, el estearato de oleilo, el isoestearato de oleilo, el oleato de oleilo, el behenato de oleilo, el erucato de oleilo, el miristato de behenilo, el palmitato de behenilo, el estearato de behenilo, el isoestearato de behenilo, el oleato de behenilo, el behenato de behenilo, el erucato de behenilo, el miristato de erucilo, el palmitato de erucilo, el estearato de erucilo, el isoestearato de erucilo, el oleato de erucilo, el behenato de erucilo, el erucato de erucilo. Además son adecuados los ésteres de los ácidos grasos lineales, con 6 hasta 22 átomos de carbono, con alcoholes ramificados, especialmente con 2-etilhexanol, los ésteres de los ácidos hidroxycarboxílicos con alcoholes grasos lineales o ramificados, con 6 hasta 22 átomos de carbono, especialmente el malato de dioctilo, los ésteres de los ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polivalentes (tales como por ejemplo el propilenglicol, el dimerdilol o el trimertriol) y/o con alcoholes de Guerbet, los triglicéridos a base de ácidos grasos con 6 hasta 10 átomos de carbono, las mezclas líquidas de monoglicéridos/diglicéridos/triglicéridos a base de ácidos grasos con 6 hasta 18 átomos de carbono, los ésteres de los alcoholes grasos con 6 hasta 22 átomos de carbono y/o los alcoholes de Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, especialmente el ácido benzoico, los ésteres de los ácidos dicarboxílicos con 2 hasta 12 átomos de carbono con alcoholes lineales o ramificados con 1 hasta 22 átomos de carbono o polioles con 2 hasta 10 átomos de carbono y con 2 hasta 6 grupos hidroxilo, los aceites vegetales, los alcoholes primarios ramificados, el ciclohexano sustituido, los carbonatos de alcoholes grasos lineales y ramificados con 6 hasta 22 átomos de carbono, los carbonatos de Guerbet, los ésteres del ácido benzoico con los alcoholes lineales y/o ramificados con 6 hasta 22 átomos de carbono (por ejemplo Finsolv® TN), los éteres de dialquilo lineales o ramificados, simétricos o asimétricos, con 6 hasta 22 átomos de carbono por grupo alquilo, los productos de apertura del anillo de los ésteres epoxidados de los ácidos grasos con polioles, los aceites de silicona y/o los hidrocarburos alifáticos o bien nafténicos, tales como, por ejemplo, el escualano, el escualeno o los dialquilociclohexanos.

• *Polímeros aniónicos*

Los polímeros aniónicos tiene como tarea la formación de membranas con los quitosanos. Para esta finalidad son adecuadas, preferentemente, las sales del ácido algínico. El ácido algínico está constituido por una mezcla de polisacáridos que contienen grupos carboxilo con el siguiente componente monómero idealizado:



El peso molecular medio de los ácidos algínicos o bien de los alginatos se encuentra en el intervalo desde 150.000 hasta 250.000. En este caso deben entenderse por sales de los ácidos algínicos tanto sus productos de neutralización completa como también sus productos de neutralización parcial, especialmente las sales alcalinas y, entre éstas, preferentemente el alginato de sodio ("algina") así como las sales de amonio y de metales alcalinotérreos. Los alginatos mixtos son especialmente preferentes, tales como, por ejemplo, los alginatos de sodio/magnesio o de sodio/calcio. En una forma alternativa de realización de la invención entran en consideración para esta finalidad sin embargo también derivados aniónicos del quitosano, tales como por ejemplo los productos de carboxilación y, ante todo, los productos de succinilación. Alternativamente entran en consideración también los poli(met)acrilatos con pesos moleculares medios en el intervalo comprendido entre 5.000 y 50.000 Daltons así como las diversas carboximetilcelulosas. En lugar de los polímeros aniónicos pueden emplearse para la formación de la membrana de recubrimiento, también, tensioactivos aniónicos o sales inorgánicas de bajo peso molecular, tales como por ejemplo pirofosfatos.

ES 2 282 557 T3

• *Emulsionantes*

Como emulsionantes entran en consideración los compuestos tensioactivos aniónicos, anfóteros, catiónicos o, preferentemente, no iónicos, elegidos al menos entre uno de los grupos siguientes:

- 5 > los productos de adición de 2 hasta 30 moles de óxido de etileno y/o desde 0 hasta 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos lineales con 8 hasta 22 átomos de carbono, sobre ácidos grasos con 12 hasta 22 átomos de carbono, sobre alquifenoles con 8 hasta 15 átomos de carbono en el grupo alquilo así como alquilaminas con 8 hasta 22 átomos de carbono en el resto alquilo;
- 10 > los alquiloligoglicósidos y/o los alqueniloligoglicósidos con 8 hasta 22 átomos de carbono en el resto alqu(en)ilo y sus análogos etoxilados;
- 15 > los productos de adición de 1 hasta 15 moles de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o sobre aceite de ricino endurecido;
- 20 > los productos de adición de 15 hasta 60 moles de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o sobre aceite de ricino endurecido;
- 25 > los ésteres parciales de glicerina y/o de sorbitán con ácidos grasos ramificados insaturados, lineales o saturados con 12 hasta 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con 3 hasta 18 átomos de carbono así como sus aductos con 1 hasta 30 moles de óxido de etileno;
- 30 > los ésteres parciales de la poliglicerina (grado medio de autocondensación 2 hasta 8), el polietilenglicol (peso molecular desde 400 hasta 5.000), el trimetilolpropano, la pentaeritrita, los alcoholes sacáricos (por ejemplo la sorbita), los alquilglucósidos (por ejemplo el metilglucósido, el butilglucósido, el laurilglucósido) así como los poliglucósidos (por ejemplo la celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados son 12 hasta 22 átomos de carbono y/o con ácidos hidroxicarboxílicos con 3 hasta 18 átomos de carbono así como sus aductos con 1 hasta 30 moles de óxido de etileno;
- 35 > los ésteres mixtos constituidos por pentaeritrita, ácidos grasos, ácido cítrico y alcoholes grasos y/o ésteres mixtos de ácidos grasos con 6 hasta 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferentemente glicerina o poliglicerina;
- 40 > los fosfatos de monoalquilo, de dialquilo y de trialquilo así como los alquifosfatos de mono-PEG, de di-PEG y de tri-PEG y sus sales;
- 45 > los alcoholes de la lanolina;
- 50 > los copolímeros de polisiloxano-polialquilo-poliéteres o bien los derivados correspondientes;
- 55 > los copolímeros bloque, por ejemplo el dipolihidroxiestearato de polietilenglicol-30;
- 60 > los emulsionantes polímeros, por ejemplo el tipo pemuleno (TR-1,TR-2) de Goodrich;
- 65 > los polialquilenglicoles,
- > el carbonato de glicerina,
- > los ácidos grasos alifáticos con 12 hasta 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, el ácido palmítico, el ácido esteárico o el ácido behénico, así como los ácidos dicarboxílicos con 12 hasta 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, el ácido azelaico o el ácido sebácico, así como
- > las betaínas tales como los glicinatos de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoalquildimetilamonio, los glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio, y las 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas con, respectivamente, 8 hasta 18 átomos de carbono en los grupos alquilo o en los grupos acilo así como el glicinato de cocoacilaminoethylhidroxietilcarboximetilo.

60 • *Procedimiento de obtención de las microcápsulas*

Para la obtención de las microcápsulas se prepara, usualmente, una solución acuosa del 1 hasta el 10, preferentemente del 2 hasta 5% en peso del formador de gel, preferentemente del agar-agar y ésta se calienta bajo reflujo. A la temperatura de ebullición, preferentemente a 80 hasta 100°C, se añade una segunda solución acuosa, que contiene el polímero catiónico, preferentemente el quitosano, en cantidades desde un 0,1 hasta un 2, preferentemente desde un 0,25 hasta un 0,5% en peso y los productos activos en cantidades desde un 0,1 hasta un 25 y, especialmente, desde un 0,25 hasta un 10% en peso; esta mezcla se denomina matriz. La carga de las microcápsulas con los productos activos puede suponer por lo tanto, igualmente, desde un 0,1 hasta 25% en peso referido al peso de la cápsula. En caso deseado

pueden añadirse en este momento también componentes insolubles en agua, por ejemplo pigmentos inorgánicos, para el ajuste de la viscosidad, añadiéndose éstos, por regla general, en forma de dispersiones acuosas o de dispersiones acuoso-alcohólicas. Para la emulsión o bien la dispersión de los productos activos puede ser útil, además, añadir a la matriz emulsionantes y/o solubilizantes. Tras la obtención de la matriz a partir de los formadores de gel, de los polímeros catiónicos y de los productos activos, puede dispersarse de una manera muy fina la matriz opcionalmente en una fase oleaginosa, bajo fuerte cizalla para formar partículas tan pequeñas como sea posible durante el encapsulado subsiguiente. En este caso se ha revelado como especialmente ventajoso calentar la matriz a temperaturas comprendidas en el intervalo desde 40 hasta 60°C, mientras que la fase oleaginosa se enfría a 10 hasta 20°C. En la última etapa, que es obligatoria ahora de nuevo, se lleva a cabo el encapsulado propiamente dicho, es decir la formación de la membrana de recubrimiento mediante puesta en contacto del polímero catiónico en la matriz con los polímeros aniónicos. Para ello es recomendable tratar la matriz, dispersada en caso dado en la fase oleaginosa, a una temperatura situada en el intervalo desde 40 hasta 100, preferentemente desde 50 hasta 60°C, con una solución acuosa del polímero aniónico aproximadamente del 1 hasta el 50 y, preferentemente, del 10 hasta el 15% en peso y en este caso -en caso necesario- eliminación simultánea o subsiguiente de la fase oleaginosa. Las preparaciones acuosas, que resultan en este caso, presentan, por regla general, un contenido en microcápsulas comprendido en el intervalo desde un 1 hasta un 10% en peso. En algunos casos puede ser ventajoso que la solución de los polímeros contenga otros componentes, por ejemplo emulsionantes o agentes para la conservación. Tras filtración se obtienen microcápsulas, que presentan, en promedio, un diámetro en el intervalo de, preferentemente, aproximadamente 0,01 hasta 1 mm. Es recomendable tamizar las cápsulas para asegurar una distribución del tamaño tan homogénea como sea posible. Las microcápsulas, obtenidas de este modo, pueden presentar una forma arbitraria en el ámbito de las condiciones de la obtención sin embargo son, preferentemente, aproximadamente de forma esférica. Alternativamente pueden emplearse los polímeros aniónicos también para la obtención de la matriz y puede llevarse a cabo la encapsulación con los polímeros catiónicos, especialmente con los quitosanos. Alternativamente, puede llevarse a cabo la encapsulación también mediante el empleo exclusivo de los polímeros catiónicos, aprovechándose su propiedad de coagularse a valores del pH por encima de valor pKs.

En un segundo procedimiento, alternativo, se prepara, en primer lugar, una emulsión de aceite-en-agua para la obtención de las microcápsulas según la invención, que contienen, además del cuerpo oleaginoso, del agua y de los productos activos, una cantidad activa de emulsionante. Para la obtención de la matriz se combina esta preparación, bajo viva agitación, con una cantidad correspondiente de una solución acuosa de polímero aniónico. La formación de la membrana se lleva a cabo por adición de la solución de quitosano. El conjunto del proceso tiene lugar preferentemente en el intervalo ligeramente ácido a pH = 3 hasta 4. En caso necesario se lleva a cabo el ajuste del pH mediante adición de ácidos minerales. Tras la formación de la membrana se aumenta el valor del pH a 5 hasta 6, por ejemplo mediante adición de trietanolamina o de otra base. En este caso se produce un aumento de la viscosidad que puede favorecerse todavía más mediante la adición de otros agentes espesantes, tales como por ejemplo polisacáridos, especialmente, goma xantano, guar-guar, agar-agar, alginatos y tilosas, carboximetilcelulosas e hidroxietilcelulosas, monoésteres y diésteres de polietilenglicol con elevado peso molecular de ácidos grasos, poliácridatos, poliácridamidas y similares. A continuación se separan las microcápsulas de la fase acuosa por ejemplo mediante decantación, filtración o centrifugación.

En un tercer procedimiento, alternativo, se lleva a cabo la formación de las microcápsulas alrededor de un núcleo, preferentemente sólido, por ejemplo cristalino, recubriéndose éste, estratificadamente, con polielectrolitos cargados con signos opuestos. A este respecto se hará referencia a la patente europea EP 1064088 B1 (Max-Planck Gesellschaft).

45 **Aplicación industrial**

Las preparaciones, según la invención, presentan, cuando se ingieren oralmente, una inhibición mejorada de manera sintética de la actividad de la lipogenasa y de la función de drenaje en la piel. Otro objeto de la invención se refiere por lo tanto al empleo de mezclas, que contienen

- (a) extractos de la planta *Punica granatum* o bien sus productos activos y
- (b) ácido linoleico conjugado (CLA), sus ésteres o glicéridos, en los que el resto acilo presenta, al menos, un 30% en peso de los isómeros t10,c12, al menos un 30% en peso de los isómeros c9,t11 y, en suma, una proporción menor que un 1% en peso de los isómeros 8,10, 11,13 y t,t.

para la obtención de aditivos para artículos comestibles, especialmente para reducir la grasa corporal en el organismo de los seres humanos o de los animales así como para la regulación del contenido en humedad en la piel.

60 **Ejemplos**

Ejemplo 1

65 Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, en el transcurso de 30 min aproximadamente, bajo viva agitación, en primer lugar con una solución de 10 g de glicerina, 90 ml de agua y a continuación con una preparación de 2,5 g de alginato de sodio en forma de una solución acuosa al 10% en peso,

ES 2 282 557 T3

1 g de ácido linoleico conjugado (Tonalin® CLA 80), 1 g de extracto seco de *Punica granatum*, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de polisorbato-20 (Tween® 20, ICI) en 64 g de agua. La matriz obtenida se filtró, se calentó a 60°C y se añadió, gota a gota, a una solución al 1% en peso de glicolato de quitosano en agua. Para la obtención de las microcápsulas de igual diámetro se tamizaron a continuación las preparaciones.

5

Ejemplo 2

Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, en el transcurso de 30 min aproximadamente, bajo viva agitación, en primer lugar con una solución de 10 g de glicerina, 90 ml de agua y a continuación con una preparación de 2,5 g de alginato de sodio en forma de una solución acuosa al 10% en peso, 1 g de ácido linoleico conjugado (Tonalin® CLA 80), 1 g de extracto seco de *Punica granatum*, 1 g de extracto seco de *Lichi chinensis*, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de polisorbato-20 (Tween® 20, ICI) en 64 g de agua. La matriz obtenida se filtró, se calentó a 60°C y se añadió, gota a gota, a una solución al 1% en peso de glicolato de quitosano en agua. Para la obtención de las microcápsulas de igual diámetro se tamizaron a continuación las preparaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Preparaciones para la ingestión oral, que contienen

5

(a) extractos de la planta *Punica granatum* o bien sus productos activos y

(b) ácido linoleico conjugado (CLA), sus ésteres o glicéridos, en los que el resto acilo presenta, al menos, un 30% en peso de los isómeros t10,c12, al menos un 30% en peso de los isómeros c9,t11 y, en suma, una proporción menor que un 1% en peso de los isómeros 8,10, 11,13 y t,t.

10

2. Preparaciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque contienen, como productos activos del componente (a), la delfinidina y/o el delfinidina-3,5-diglicósido.

15

3. Preparaciones según las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizadas** porque contienen los componentes (a) y (b) en la relación en peso desde 90:10 hasta 10:0.

20

4. Preparaciones según, al menos, una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizadas** porque se presentan en forma encapsulada.

5. Empleo de las mezclas según la reivindicación 1 para la fabricación de aditivos para artículos comestibles.

25

30

35

40

45

50

55

60

65