

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
31 de Enero de 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 02/08182 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
**C07C 403/24**, A23L 1/275, A61K 47/06

Manuel [ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 59/61, E-24080  
León (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00250

(74) Mandatario: **DE ELZABURU, Alberto**; Miguel Angel,  
21, E-28010 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:  
13 de Julio de 2000 (13.07.2000)

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo  
US): **VITATENE, S.A. [ES/ES]**; Avenida de Antibióticos,  
59/61, E-24080 León (ES). **RUDOLF WILD GMBH &**  
**CO.KG. [DE/DE]**; Postfach 10 62 20, D-69052 Heidelberg  
(DE).

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **ELLER,**  
**Thomas** [ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 59/61,  
E-24080 León (ES). **CHRISTIANSEN, Christian**  
[ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 59/61, E-24080 León  
(ES). **COLLADOS DE LA VIEJA, Alfonso, J.** [ES/ES];  
Avenida de Antibióticos, 59/61, E-24080 León (ES).  
**MUÑOZ, Angel** [ES/ES]; Avenida de Antibióticos,  
59/61, E-24080 León (ES). **ESTEBAN MORALES,**

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF A WATER-DISPERSIBLE FORMULATION CONTAINING  
CAROTENOIDS

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA FORMULACION DISPERSABLE EN AGUA QUE CON-  
TIENE CAROTENOIDEOS

**WO 02/08182 A1**

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of a water-dispersible formulation containing carotenoids. The β-carotene was dissolved in n-isobutyl acetate and the hot solvent phase was dispersed in a modified water starch solution. The n-isobutyl acetate was then evaporated. The solvent traces were removed by water vapor distillation at low pressure. The dispersion was then dried. The β-carotene thus obtained is used as colorant, particularly in the food industry. It has improved characteristics in terms of stability, solubility, color transfer to polar and apolar media and possibility of compressing into tablets with reduced porosity.

(57) Resumen: Procedimiento para la producción de una formulación dispersable en agua que contiene carotenoides. El β-caroteno se disolvió en acetato de n-isobutilo, y la fase del disolvente caliente se dispersó en una disolución de almidón alimenticio en agua modificada. Después, se evaporó el acetato de n-isobutilo. Se eliminaron las trazas de disolvente mediante destilación con vapor de agua, a presión reducida. Se secó la dispersión. El β-caroteno obtenido se utiliza como colorante, particularmente en la industria alimentaria y presenta unas características mejoradas en cuanto a estabilidad, solubilidad, cesión de color a medios polares y apolares y posibilidad de compresión en tabletas de porosidad reducida.

- 1 -

Procedimiento para la producción de una formulación dispersable en agua que contiene carotenoides

Campo de la invención

5

La presente invención se refiere a gránulos que contienen carotenoides y a un procedimiento para su producción. Más particularmente, la presente invención se refiere a carotenoides encapsulados, especialmente  $\beta$ -caroteno, obtenidos utilizando diversas clases de almidones alimentarios y formulados en gránulos con unas propiedades de manipulación, una capacidad de compresión, una liberación de color y una apariencia mejoradas, y que son útiles para colorear bebidas, para formular preparaciones farmacéuticas sólidas y semisólidas y para estimular el crecimiento de los peces.

15

Técnica anterior

Es de dominio público en la técnica que el  $\beta$ -caroteno natural se utiliza en varias formas como agente colorante natural para alimentos, cosméticos, alimentos para peces y similares, como aditivo para alimentos sanos y como material para regular funciones vitales, a modo de suplemento dietético nutritivo. Sin embargo, no se había hecho ninguna propuesta práctica en relación con el método de granulación, en ausencia de disolventes halogenados o proteínas animales.

25 Entre los carotenoides, el  $\beta$ -caroteno, uno de los compuestos del grupo de la provitamina A, es fácilmente oxidable debido a que contiene una cadena con dobles enlaces conjugados. También es un compuesto poco soluble en agua. Estos son problemas importantes en la industria alimentaria y especialmente en la fabricación de bebidas, ya que las bebidas son casi al cien por cien productos basados en agua. Además, la demanda de alimentos sanos, principalmente procedentes de fuentes naturales, es una de las principales tareas de las Administraciones de Alimentos y Fármacos. Por lo

- 2 -

tanto, se ha deseado fervientemente desarrollar un método por el que puedan procesarse los carotenoides sin destruir el caroteno natural, de modo que el producto obtenido pueda conservarse en un estado estable y en forma soluble.

5        El problema de la solubilidad fue mencionado por primera vez en el documento US3998753 y se resolvió preparando soluciones de carotenoides en disolventes orgánicos volátiles tales como hidrocarburos halogenados y emulsionándolas con una solución acuosa de lauril-sulfato de sodio. Se encontró una descripción similar en el documento EP937412, que utilizaba  
10      un procedimiento continuo. Sin embargo, estos procedimientos entrañaban el uso de hidrocarburos clorados, que son bien conocidos por su toxicidad, estando su uso limitado en las industrias farmacéutica y alimentaria, además de entrañar riesgos para el medio ambiente a causa de los disolventes residuales.

15      En el documento ES2022470, se encontró una propuesta para eliminar estos disolventes consistente en añadir los carotenoides como polvo dispersable en agua. En este procedimiento, se solubilizaron previamente los carotenoides en un aceite de calidad alimentaria. En esta formulación, los carotenoides se formulan añadiendo otros numerosos ingredientes  
20      (estabilizantes, emulsionantes, etc.). Por tanto, el producto resultante no es un producto natural como demandan los consumidores. El documento US5364563 describe un procedimiento para producir una preparación de carotenoides en polvo, que comprende formar una suspensión de un carotenoide en un aceite de alto punto de ebullición sin presencia de disolvente orgánico. La suspensión se sobrecalienta con vapor de agua durante un periodo máximo de treinta segundos para formar una solución de carotenoide en aceite. Después de ello, la solución se emulsiona en una solución acuosa de un coloide y seguidamente la emulsión se seca por pulverización formándose un polvo. Sin embargo, a las temperaturas elevadas que se utilizan durante el tratamiento con vapor de agua sobrecalentado ocurren grandes pérdidas de carotenoides y también algunas isomerizaciones. El documento WO93/04598 propuso la utilización de  
25  
30

aditivos naturales, tales como estabilizantes, acidulantes y emulsionantes. El documento US5714658 describió el uso de una mezcla de diferentes disolventes que incluía ésteres de ácido acético, alcoholes C1-C4 y aceites compatibles con los demás disolventes. En este procedimiento, existían dos 5 problemas: primero, la baja solubilidad de los carotenoides en la mezcla de disolventes, que implica la necesidad de una gran cantidad de aceite y disolventes, especialmente si se demanda una alta concentración de carotenoides, y segundo los riesgos medioambientales entrañados por los disolventes 10 residuales. En el documento EP807431 se describe un procedimiento para obtener una solución acuosa de carotenoides con un coloide protector, a alta temperatura (180-250°C) y presión (96,6-2.759 bar), obteniéndose una emulsión que después de secarla produce el carotenoide en forma de un polvo seco. Sin embargo, los equipos y las condiciones requeridas dan como 15 resultado un procedimiento muy caro.

El documento US5780056 describe microcápsulas que están constituidas por un material de núcleo que comprende un carotenoide natural, un aceite comestible, y una pared que está hecha de un material de revestimiento basado en gelatina, teniendo las partículas un tamaño medio 20 por partícula de 0,01-5 µm. La microcápsula tiene resistencia suficiente para proteger el carotenoide natural contra la oxidación y el deterioro durante un tiempo prolongado y para soportar la presión del prensado. Generalmente el coloide utilizado es gelatina procedente de animales de sangre caliente y tal 25 origen suele ser problemático. Por ejemplo, no en todo el mundo pueden ser utilizadas, por motivos religiosos, preparaciones basadas en ese tipo de gelatina.

De acuerdo con el documento US5478569, todas estas desventajas se 30 pueden eliminar cuando se utiliza gelatina de pescado en lugar de gelatina procedente de animales de sangre caliente. Si bien el procedimiento de fabricación de esta gelatina no es caro, las preparaciones fabricadas resultantes no siempre tienen una dispersabilidad deseada en agua fría, etc. Además, los problemas derivados del uso de coloides como la gelatina y el colágeno, obtenidos a partir de fuentes animales, están relacionados con la capacidad

de estas proteínas de ser portadoras de infecciones y más particularmente de la enfermedad conocida como el síndrome de las vacas locas.

Con el fin de obtener el máximo beneficio de los carotenoides, las partículas deberán, o bien disolverse rápidamente, o ser lo suficientemente humectables como para ser fácilmente absorbidas. Como se ha descrito anteriormente, la primera estrategia fue fabricar microcápsulas como las de los documentos US5478569 y US5780056. Sin embargo, si está contenida una gran cantidad de aceite comestible para dispersar el carotenoide natural, las microcápsulas resultantes tienen baja resistencia y no se ejerce completamente el efecto estabilizante de la gelatina contra la oxidación como revestimiento protector. Entonces, el carotenoide natural es vulnerable a la oxidación y el deterioro. La baja resistencia de las microcápsulas plantea otro problema. Cuando las microcápsulas se mezclan con un vehículo y se prensan para formar comprimidos, las microcápsulas pueden romperse durante el prensado, dejando escapar el carotenoide. Por tanto, es difícil mezclar carotenoide en comprimidos de una manera estable.

La segunda estrategia, documento US3907983, podría ser el revestimiento por pulverización del carotenoide con soluciones acuosas que contienen aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de un material que confiere carácter hidrofílico, seleccionado del grupo formado por metil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. La limitación consiste en que el procedimiento por el que el material que confiere carácter hidrofílico se aplica a la superficie de las partículas individuales debe ser llevado a cabo de manera que garantice que las partículas no llegan a aglomerarse.

La última estrategia se basa en un procedimiento de granulación. De este modo, en el documento US4915966 se granulaba un polvo seco de alga Dunaliella, que es rica en  $\beta$ -caroteno, junto con otros materiales para preparar un granulado. La manera de proceder sin destruir el  $\beta$ -caroteno natural y mantenerlo en un estado estable era añadir ciclodextrina al polvo seco de alga Dunaliella en cierta proporción. El granulado se encapsuló en una cápsula dura. También se utilizó  $\beta$ -ciclodextrina en el documento WO

96/40262 para estabilizar  $\beta$ -caroteno en un disolvente orgánico soluble en agua. Una mejora importante adicional, encontrada también recientemente en el documento EP 8325692, fue el uso de un disolvente exclusivamente orgánico, sin halógenos, y en pequeña proporción.

5 Los autores de la presente invención investigaron activamente para encontrar posibles soluciones a los problemas mencionados anteriormente, especialmente aquellos relacionados con el uso de coloides procedentes de fuentes animales. Como resultado de dicha investigación, han completado la 10 presente invención mediante el desarrollo de un procedimiento en el que el  $\beta$ -caroteno natural es conservado en un estado estable mediante su inclusión en una matriz de almidón de calidad alimentaria. Sólo el documento US3790688 constituía un intento previo de formular  $\beta$ -caroteno utilizando almidón, pero en ese caso al añadir el disolvente se formaba un precipitado 15 en lugar de la emulsión del procedimiento descrito aquí. La granulación hace hidrofílico, dispersable y disponible biológicamente al  $\beta$ -caroteno natural y, por lo tanto, aceptable como suplemento nutritivo en alimentos. El polvo resultante es un polvo que circula libremente y además es susceptible de 20 comprimirse por prensado directo o de encapsularse en una cápsula dura. Se describe también un método para fabricar dicha granulación y las formulaciones que la contienen.

## COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación 25 de carotenoides dispersable en agua, que contiene aproximadamente 1 a 25 partes en peso de polvo seco de carotenoide encapsulado en una matriz de almidón de calidad alimentaria que proporciona  $\beta$ -caroteno incluido en el polvo encapsulado en una condición estable. Las formulaciones que 30 contienen carotenoides naturales tienen actividad fisiológica satisfactoria para el cuerpo humano y una resistencia lo suficientemente alta como para impedir que el carotenoide sea oxidado o deteriorado durante su almacenamiento a

largo plazo. Las formulaciones son adecuadas para ser mezcladas en cápsulas o comprimidos, o similares, de manera estable, y en aplicaciones tales como agentes aditivos para alimentos y productos farmacéuticos.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para producir la formulación, que comprende las siguientes etapas: añadir  $\beta$ -caroteno a una mezcla de tocoferoles naturales o sintéticos en aceite vegetal y disolver la mezcla resultante en acetato de isobutilo o acetato de n-butilo, disolver una mezcla de dos almidones diferentes en agua desionizada, preparar una emulsión mezclando ambas fases y eliminar disolvente orgánico a temperaturas entre 50 y 80° y presión reducida, hasta que se obtiene 15-25% de materia seca, y secar para obtener el producto final.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que son adecuados tanto el método de secado por pulverización como, y especialmente, el método de lecho fluidizado.

De acuerdo con el método de secado por pulverización, la temperatura inicial estaba en el intervalo de 100 a 190°C, mientras que la temperatura final estaba en el intervalo de 80 a 150°C.

De acuerdo con el método de lecho fluidizado, en un granulador de lecho fluidizado se pone el material de siembra, es decir, material inerte típico tal como partículas de azúcar, así como polvo para espolvorear o polvo fino obtenido en procedimientos de granulación previos o en un procedimiento de secado por pulverización. Las partículas se mantienen en movimiento por medio de aire, y la temperatura inicial y final del mismo se ajusta entre 30 y 90°C. Se pulveriza una solución de la formulación líquida (15-25% de materia seca) dentro del secador a una velocidad que asegure que las partículas que se van a revestir, no se mojan demasiado ni se conglomeran. Una vez terminada la pulverización, las partículas se pueden revestir.

La invención también se refiere al revestimiento por pulverización con aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de soluciones de azúcar concentradas acuosas o con un material seleccionado que confiere carácter hidrofilico, es decir metil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. Las partículas se pueden secar directamente

por una entrada adicional de aire adecuadamente precalentado.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar una cápsula dura que contiene un granulado, que comprende las siguientes etapas: mezclar polvo seco de granulado con cargas y/o lubricantes y encapsularlo en las 5 cápsulas duras impermeables a la luz, manteniendo con ello en una condición estable el  $\beta$ -caroteno incorporado en la forma encapsulada.

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas en forma de polvo o en forma de comprimidos que contienen el granulado de carotenoide en combinación con adyuvantes y/o excipientes para prensado 10 farmacéuticamente aceptables y convencionales. Los adyuvantes y excipientes para prensado farmacéuticamente aceptables y adecuados son celulosa microcristalina, dextrosa, lactosa, sacarosa, manitol, glucosa y sorbitol; lubricantes tales como estearato de calcio, ácido esteárico o estearato de magnesio así como mezclas de ellos. Con los lubricantes se puede mezclar 15 talco, almidón de maíz, etc. también se pueden utilizar agentes saborizantes y agentes colorantes. El procedimiento para producir comprimidos que contienen  $\beta$ -caroteno comprende las siguientes etapas: mezclar y/o granular la formulación dispersable en agua con adyuvantes y/o excipientes, y prensar en una prensa de comprimidos excéntrica o rotatoria a una presión aplicada 20 entre 30 y 200 MPa. El  $\beta$ -caroteno permanecía en la matriz de almidón después de la compresión en una condición estable y liberaba  $\beta$ -caroteno en un tiempo muy corto.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25

Los productos de la presente invención son formulaciones sólidas de  $\beta$ -caroteno, dispersables en agua. La expresión dispersable en agua significa que las formulaciones de la presente invención muestran un espectro UV-visible característico del  $\beta$ -caroteno después de su disolución y filtración. 30 Debido a la interacción de la luz con partículas muy pequeñas, los cristales aparecen más amarillos cuanto menor es su tamaño. Los cristales de  $\beta$ -

- 8 -

caroteno de unos 3-5  $\mu\text{m}$  de tamaño son de color rojo tomate. El color cambia a naranja si el tamaño de partícula es de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y la dispersión es amarilla si el diámetro de partícula es tan pequeño como aproximadamente 0,6  $\mu\text{m}$ . Este efecto está causado por los desplazamientos 5 en el espectro de absorción de luz.

### $\beta$ -CAROTENO

El  $\beta$ -caroteno es un precursor natural de la Vitamina A y suele 10 utilizarse como colorante importante en la industria de las bebidas. El  $\beta$ -caroteno se obtiene típicamente por extracción a partir de fuentes de fermentación o se sintetiza utilizando procedimientos químicos conocidos. Sin embargo, el  $\beta$ -caroteno se degrada fácilmente cuando se expone al aire, a la 15 luz o a la temperatura. Por ello, el  $\beta$ -caroteno se estabiliza y se encuentra disponible en formulaciones diversas como, por ejemplo, las desarrolladas por BASF Corporation o Hoffman LaRoche. En la presente invención, se prefiere utilizar cristales de  $\beta$ -caroteno.

El  $\beta$ -caroteno se disuelve en un disolvente orgánico. El  $\beta$ -caroteno se suspendió en acetato de iso-butilo (IBA). La suspensión se molió en un molino de bolas (Netzch minizeta) a 1.500 rpm durante aproximadamente 10-15 minutos. La pasta viscosa se transfirió a IBA caliente y se agitó continuamente a 60°C. La suspensión en IBA se calentó rápidamente a 105°C. La temperatura se mantuvo durante 5 minutos. Luego se formó la solución de  $\beta$ -caroteno y se enfrió a 85-90°C. 20

La composición de la presente invención comprende aproximadamente 1 a 25 partes en peso de  $\beta$ -caroteno en el polvo seco, siendo el resto 25 almidones-OSA.

30

### ALMIDONES

Los almidones utilizados son un almidón modificado de maíz de calidad alimentaria de elevado peso molecular, que permite un sencillo emulsionamiento de la fase orgánica en agua. Despues de separar el disolvente, la dispersión satisface la gama de colores del  $\beta$ -caroteno. Este almidón alimentario modificado no produce suficiente redispersabilidad del polvo seco. Por ello, se añade tambien otro almidón. La segunda variedad es una mezcla de almidones de calidad alimentaria de diferentes pesos moleculares en un rango de 1.000-700.000; este segundo tipo de almidón proporciona una buena dispersabilidad del producto final.

### INGREDIENTES ADICIONALES

Como el  $\beta$ -caroteno es sensible a la oxidación, se pueden disolver 15 antioxidantes en el disolvente que contiene el  $\beta$ -caroteno para intensificar la estabilidad contra el deterioro. En la presente invención se puede utilizar cualquier antioxidante autorizado en alimentos, incluido entre otros el  $\alpha$ -tocoferol de origen natural o sintético. El nivel de antioxidante será el suficiente para proteger al  $\beta$ -caroteno. Este tendrá que ser 0,1 a 0,3 veces la cantidad de  $\beta$ -caroteno. Tambien se puede añadir palmitato de ascorbilo a la formulación debido al efecto antioxidativo sinérgico de la asociación de ambos antioxidantes.

### METODO DE PREPARACION

25 Despues de disolver  $\beta$ -caroteno en acetato de iso-butilo, la siguiente etapa es el emulsionamiento. En esta etapa, la solucion de  $\beta$ -caroteno con antioxidantes en el disolvente mencionado y a 85-90°C se vierte en la solucion de almidón en agua. La solucion de color pardo oscuro tiene una temperatura por debajo de 50°C y se homogeneiza inmediatamente despues empleando un sistema de rotor-estator (IKA MF45) durante 10 min. La

- 10 -

emulsión toma un color anaranjado oscuro en el transcurso del primer minuto.

La evaporación del disolvente/micronización se realiza a 40-45°C y presión reducida (aproximadamente 65 mbar) en unos 30 minutos. Los 5 restos del disolvente se separan evaporando el agua durante varias horas.

Para obtener la formulación sólida, el método preferido es el lecho fluidizado. En este método, el material de siembra, es decir, un material inerte típico tal como partículas de azúcar, así como un polvo espolvoreable o fino obtenido a partir de procedimientos previos de granulación o de un 10 proceso de secado por pulverización, se ponen en un granulador de lecho fluidizado. Las partículas se mantienen en movimiento por medio de aire, cuya temperatura de entrada y salida se ajusta en consecuencia dentro del intervalo de 30-90°C. En el interior del secador se pulveriza una solución de la formulación líquida (15-25% de materia seca) a un ritmo que asegure que 15 las partículas que han de revestirse no se emparen demasiado ni se conglomeren.

### EJEMPLO 1

20 Se suspendieron 20 g de  $\beta$ -caroteno cristalino junto con 3 g de extracto de D-tocoferol (Nutriolo) en 800 mL de acetato de n-butilo. La suspensión se mantuvo a reflujo durante 15 min a 130°C. En 650 g de agua sometida a intercambio catiónico, se disolvió una mezcla de 90 g de Hi-Cap 100 y 40 g de Purity Gum 2000 (National Starch). La fase orgánica caliente 25 se emulsionó en una etapa en la fase acuosa utilizando un emulsionador Ultraturrax (IKA). La dispersión se diluyó con 2 litros de agua. Estos 2 litros de agua se evaporaron a la vez que 800 mL de acetato de n-butilo en un matraz de 5 litros de un evaporador rotatorio (Büchi). El matraz se calentó a aproximadamente 80°C y la presión descendió en gradiente lo más rápido 30 posible de 1024 mbar a 60 mbar. En tres ocasiones se añadió 1 litro de agua y se evaporó nuevamente cada vez para separar todas las trazas de disolvente. Se obtuvieron 776 g de dispersión (19,1% de masa seca) con un

- 11 -

contenido de  $\beta$ -caroteno de 2,4% en solución (12,7% de  $\beta$ -caroteno referido a masa seca). La dispersión se granuló y secó en un lecho fluidizado (UniGlatt) de cristales de azúcar. Se obtuvo un polvo que circulaba libremente, humectable con agua y dispersable muy rápidamente.

5

Tabla 1: Ingredientes de la formulación de  $\beta$ -caroteno.

Masa seca (%)	Cantidad típica	Ingredientes
58,8%	90 g	Mezcla de almidones
26,1%	40 g	Almidón modificado de maíz
13,1%	20 g	$\beta$ -caroteno cristalino
2,0%	3 g	Em 70 (nutriilo)
	650 mL	Agua sometida a intercambio catiónico
	800 mL	Acetato de n-butilo

## EJEMPLO 2

10 Se suspendieron 396 g de  $\beta$ -caroteno cristalino junto con 3,96 g de  $\alpha$ -tocoferol sintético (Roche) en 800 mL de acetato de n-butilo. La suspensión se molió en un molino Netzsch Mini-Zeta (bolas de vidrio, 0,8-1,2 mm) de 1500 rpm durante aproximadamente 10-15 min. La pasta viscosa se transfirió completamente a acetato de isobutilo caliente y agitado continuamente (60°C). La cantidad total de acetato de isobutilo fue 15.840 mL.

15

La suspensión en IBA se calentó rápidamente a 105°C. La temperatura se mantuvo sin variación durante 5 min. Luego se formó la solución de  $\beta$ -caroteno y se enfrió a 85-90°C en los 10 min siguientes. En 12.870 mL de agua sometida a intercambio catiónico se disolvió una mezcla de 1.287 g de una mezcla de almidones y 1.287 g de almidón modificado de maíz. La fase orgánica caliente se emulsionó en una etapa en la fase acuosa utilizando un sistema de rotor-estator (IKA MF45). La dispersión se diluyó con agua y el acetato de iso-butilo se evaporó rápidamente en un intervalo de 30 min a 40-45°C y 65 mbar. Los restos de disolvente se separaron evaporando el agua durante varias horas. La dispersión se granuló y secó en un granulador continuo de lecho fluidizado AGT 150 (Glatt) sin material de siembra. Se obtuvo un polvo que circulaba libremente, humectable con agua y dispersable muy rápidamente.

15

Tabla 2: Ingredientes de la formulación de  $\beta$ -caroteno.

Masa seca (%)	Cantidad típica	Ingredientes
42,76%	1.287 g	Mezcla de almidones
42,76%	1.287 g	Almidón modificado de maíz
13,16%	396 g	$\beta$ -caroteno cristalino
1,31%	39,6 g	Em 70 (nutriilo)
	12.870 mL	Agua sometida a intercambio catiónico
	15.840 mL	Acetato de n-butilo

REIVINDICACIONES

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir una formulación de carotenoide  
5 granulada particularmente en forma de polvo y dispersable en agua, que comprende formar una suspensión de carotenoide en al menos un disolvente no halogenado insoluble o muy poco soluble en agua y compuestos sabORIZANTES con al menos antioxidante, calentar dicha suspensión para formar una solución de dicho carotenoide en dicho disolvente, emulsionar dicha solución en una solución acuosa de una mezcla de coloide de al menos un almidón de calidad alimentaria, eliminar el disolvente y concentrar la formulación líquida resultante y, después de ello, secar dicha formulación hasta formar polvo.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho carotenoide es  $\beta$ -caroteno.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es acetato de n-butilo.
4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es acetato de iso-butilo.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es limoneno.
6. El procedimiento de las reivindicaciones 3-5, en el que la temperatura para formar la solución es de 130°C como máximo.
- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la temperatura para eliminar el disolvente y concentrar la formulación líquida es de 80°C como máximo.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la eliminación del disolvente y la concentración de la formulación líquida se hacen a vacío formando un azeótropo con agua.
- 30 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la formulación líquida se seca por pulverización convencional.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la formulación líquida se seca en lecho fluidizado.

11. Un producto constituido por  $\beta$ -caroteno natural en forma amorfa o microcristalina, dispersada y estabilizada con hidrocoloide de 5 OSA-almidón, para uso como colorante en alimentos, bebidas, alimentos fortalecidos en nutrientes y aplicaciones farmacéuticas.

12. El producto de la reivindicación 11, que es un granulado que circula libremente, humectable con agua y dispersable en agua, que es comprimible directamente para formar comprimidos o cápsulas que se absorben 10 rápidamente, y que consiste en una estructura multinucleada que comprende un núcleo central, cubierto con una matriz de carotenoide basada en un almidón de calidad alimentaria, en el que el contenido de carotenoide es de aproximadamente 1 a 25 partes en peso de polvo seco, en el que dichas partículas tienen un tamaño medio de partícula de 0,5 a 3 mm y en el que el 15 contenido de agua es de hasta 10% en peso basado en el peso de dicho granulado.

13. El producto de las reivindicaciones 11-12, en el que el carotenoide es  $\beta$ -caroteno.

14. El producto de las reivindicaciones 11-12, en el que el núcleo 20 central es azúcar.

15. El producto de las reivindicaciones 11-12, en el que el núcleo central es la matriz del carotenoide incluida en almidón de calidad alimentaria.

16. El producto de las reivindicaciones 11-12, que se reviste por 25 pulverización con aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de soluciones de azúcares saturados acuosos.

17. El producto de las reivindicaciones 11-12, que se reviste por pulverización con aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de un material que le confiere carácter hidrofilico, es decir, metil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. 30

18. Un agente aditivo para productos farmacéuticos, que comprende granulados como los descritos en las reivindicaciones 11-17.

- 15 -

19. Un comprimido, que comprende un producto como el descrito en las reivindicaciones 11-17.

20. Un comprimido, que comprende un producto como el descrito en las reivindicaciones 11-17 y adyuvantes, excipientes y lubricantes.

5 21. El comprimido según la reivindicación 20, en el que dichos adyuvantes y/o excipientes se seleccionan del grupo formado por celulosa microcristalina, dextrosa, lactosa, sacarosa, manitol, glucosa o sorbitol y los lubricantes son tales como estearato de calcio, ácido esteárico o estearato de magnesio, talco, almidón de maíz así como mezclas de los mismos.

10 22. El comprimido según la reivindicación 20, que contiene 0,1 a 30% en peso de un producto como el descrito en las reivindicaciones 11-17.

15 23. Una cápsula dura, que comprende un producto como el descrito en las reivindicaciones 11-17 y adyuvantes, excipientes y lubricantes.

20 24. Una cápsula dura según la reivindicación 23, en la que dichos adyuvantes y/o excipientes se seleccionan del grupo formado por dextrosa, lactosa, sacarosa, manitol, glucosa o sorbitol y los lubricantes son tales como talco, estearato de calcio, ácido esteárico o estearato de magnesio, así como mezclas de los mismos.

25. La cápsula dura según la reivindicación 23, que contiene 0,1 a 30% en peso de un producto como el descrito en las reivindicaciones 11-17.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ ES 00/00250

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC7 C07C 403/24, A23L 1/275, A61K 47/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07C A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CA

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0937412 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 25 August 1999 (25.08.99) column 1, line 55 to column 3, line 8; claims	1, 2, 6, 9, 11
A	US 5968251 A (AUWETER, H et al.) 19 October 1999 (19.10.99) the whole document	1-25
A	GB 0887883 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG) 24 January 1962 (24.01.62) the whole document	1-25
A	US 4844934 A (LUEDDECKE, E. et al.) 4 July 1989 (04.07.89) the whole document	1-25
A	WO 94/19411 A1 (DANOCHEMO A/S) 1 September 1994 (01.09.94) the whole document	1-25
A	US 5364563 A (CATHREIN E. et al.) 15 November 1994 (15.11.94) the whole document	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2001 (28.03.01)

Date of mailing of the international search report

8 May 2001 (08.05.01)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/ ES 00/00250**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4915965 A (TANAKA, Y) 10 April 1990 (10.04.90) the whole document	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 00/00250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0937412 A	25.08.1999	NO 990852 A AU 1836299 A CN 1231843 A BR 9900776 A JP 2000186224 A	24.08.1999 09.09.1999 20.10.1999 28.03.2000 04.07.2000
US 5968251 A	19.10.1999	CA 2214480 A AU 3751097 A DE 19637517 A JP 10101954 A EP 0832569 A	13.03.1998 19.03.1998 19.03.1998 21.04.1998 01.04.1998
GB 0887883 A	24.01.1962	NONE	
US 4844934 A	04.07.1989	EP 0239086 A DE 3610191 A AU 7062887 A JP 62240364 A IL 81973 A	30.09.1987 01.10.1987 01.10.1987 21.10.1987 23.12.1990
WO 94/19411 A	01.09.1994	CA 2156515 A,C AU 6138794 A EP 0684973 A,B AT 152754T T DE 69403069D D ES 2101512T T DK 684973T T US 5811609 A	01.09.1994 14.09.1994 06.12.1995 15.05.1997 12.06.1997 01.07.1997 15.09.1997 22.09.1998
US 5364563 A	15.11.1994	EP 0410236 A JP 3066615 A AT 96312T T DE 59003205D D DK 410236T T	30.01.1991 22.03.1991 15.11.1993 02.12.1993 13.12.1993
US 4915965 A	10.04.1990	JP 1215264 A JP 1215263 A DE 3905839 A AU 2212488 A FR 2627671 A, B GB 2215981 A FR 2639797 A, B IT 1228457 B KR 9109679 B KR 9109680 B IL 87260 A CH 680103 A HK 72192 A	29.08.1989 29.08.1989 31.08.1989 31.08.1989 01.09.1989 04.10.1989 08.06.1990 19.06.1991 25.11.1991 25.11.1991 15.11.1991 30.06.1992 02.10.1992

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 00/00250

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**CIP<sup>7</sup> C07C 403/24, A23L 1/275, A61K 47/06**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

**CIP<sup>7</sup> C07C A23L A61K**

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CA

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	EP 0937412 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 25.08.1999, col. 1, línea 55 a col. 3, línea 8; reivindicaciones	1, 2, 6, 9, 11
A	US 5968251 A (AUWETER, H et al.) 19.10.1999, todo el documento.	1-25
A	GB 0887883 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG) 24.01.1962, todo el documento	1-25
A	US 4844934 A (LUEDDECKE, E. et al.) 04.07.1989, todo el documento	1-25
A	WO 94/19411 A1 (DANOCHEMO A/S) 01.09.1994, todo el documento	1-25
A	US 5364563 A (CATHREIN E. et al.) 15.11.1994, todo el documento	1-25

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro o otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 28 Marzo 2001 (28.03.2001)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional <b>08 MAY 2001 08.05.01</b>
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.  C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado  Alfonso Maquedaño  nº de teléfono + 34 91 3495474

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud interna n°

PCT/ES 00/00250

C (Continuación).

**DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 4915965 A (TANAKA, Y) 10.04.1990, todo el documento	1-25

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 00/00250

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0937412 A	25.08.1999	NO 990852 A AU 1836299 A CN 1231843 A BR 9900776 A JP 2000186224 A	24.08.1999 09.09.1999 20.10.1999 28.03.2000 04.07.2000
US 5968251 A	19.10.1999	CA 2214480 A AU 3751097 A DE 19637517 A JP 10101954 A EP 0832569 A	13.03.1998 19.03.1998 19.03.1998 21.04.1998 01.04.1998
GB 0887883 A	24.01.1962	NINGUNO	
US 4844934 A	04.07.1989	EP 0239086 A DE 3610191 A AU 7062887 A JP 62240364 A IL 81973 A	30.09.1987 01.10.1987 01.10.1987 21.10.1987 23.12.1990
WO 94/19411 A	01.09.1994	CA 2156515 A,C AU 6138794 A EP 0684973 A,B AT 152754T T DE 69403069D D ES 2101512T T DK 684973T T US 5811609 A	01.09.1994 14.09.1994 06.12.1995 15.05.1997 12.06.1997 01.07.1997 15.09.1997 22.09.1998
US 5364563 A	15.11.1994	EP 0410236 A JP 3066615 A AT 96312T T DE 59003205D D DK 410236T T	30.01.1991 22.03.1991 15.11.1993 02.12.1993 13.12.1993
US 4915965 A	10.04.1990	JP 1215264 A JP 1215263 A DE 3905839 A AU 2212488 A FR 2627671 A, B GB 2215981 A FR 2639797 A, B IT 1228457 B KR 9109679 B KR 9109680 B IL 87260 A CH 680103 A HK 72192 A	29.08.1989 29.08.1989 31.08.1989 31.08.1989 01.09.1989 04.10.1989 08.06.1990 19.06.1991 25.11.1991 25.11.1991 15.11.1991 30.06.1992 02.10.1992