

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-514419

(P2004-514419A)

(43) 公表日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード(参考)

**A23L 1/275**  
**A23K 1/16**  
**A61K 9/14**  
**A61K 9/16**  
**A61K 9/26**

A23L 1/275  
A23K 1/16  
A61K 9/14  
A61K 9/16  
A61K 9/26

301A  
4B018  
4C076  
4C206

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-514089 (P2002-514089)	(71) 出願人	501473958 ビタテネ、ソシエダッド アノニマ スペイン国、レオン、アベニダ デ アン ティバイオティコス、59/61
(86) (22) 出願日	平成12年7月13日 (2000.7.13)	(71) 出願人	503021559 ルドルフ ビルト ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング ウン ト コンパニー コマンディトゲゼルシャ フト
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月14日 (2003.1.14)	(71) 出願人	ドイツ連邦共和国, デー-69052 ハ イデルベルク, ポストファッハ 106 220
(86) 國際出願番号	PCT/ES2000/000250	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(87) 國際公開番号	W02002/008182		
(87) 國際公開日	平成14年1月31日 (2002.1.31)		
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), 0 A (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, LZ, 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		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カロチノイドを含有する水分散性配合物の製造方法

## (57) 【要約】

本発明はカロチノイドを含有する水分散性配合物の製造方法に関する。 - カロチンを酢酸n-イソブチルに溶解し、高温溶媒相を変性水澱粉溶液に分散させた。その後、酢酸n-イソブチルを蒸発させた。低圧での水蒸気蒸留によって微量の溶媒を除去した。その後、分散液を乾燥させた。こうして得られた - カロチンは特に食品産業における着色剤として用いられる。この - カロチンは、安定性、溶解性、極性媒体および無極性媒体への色移行、ならびに気孔度が低い錠剤に圧縮する可能性に関して特性が改善されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

水分散性粒状化カロチノイド製剤を製造する方法であって、酸化防止剤と合わせて水不溶性非ハロゲン化溶媒または貧水溶性非ハロゲン化溶媒および香味化合物を用いてカロチノイド溶媒の懸濁液を生じさせる工程と、前記懸濁液を加温して前記溶媒中で前記カロチノイドの溶液を生じさせる工程と、食品グレード澱粉コロイドの混合物の水溶液中で前記溶液を乳化させる工程と、溶媒を除去し液体配合物を濃縮する工程と、その後、前記乳化液を噴霧し乾燥させて粉末を生じさせる工程とを含む方法。

## 【請求項 2】

前記カロチノイドは - カロチンである請求項 1 に記載の方法。 10

## 【請求項 3】

前記溶媒は酢酸 n - ブチルである請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記溶媒は酢酸イソブチルである請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記溶媒はリモネンである請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記溶液を生じさせる温度は最高で 130 である請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

溶媒を除去し、液体製剤を濃縮する温度は最高で 80 である請求項 6 に記載の方法。 20

## 【請求項 8】

溶媒を除去し、液体製剤を濃縮するのは水との共沸として減圧下で行われる請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記液体配合物は従来の噴霧乾燥により乾燥させる請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記液体配合物は従来の流動層乾燥により乾燥させる請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

食品、飲料、栄養強化食品および薬剤用途において着色目的のために親水コロイド O S A - 澱粉によって分散され安定化された非晶質または微晶質状態の自然 - カロチンから成る製品。 30

## 【請求項 12】

迅速吸収錠剤または迅速吸収カプセルに直接圧縮可能であるとともに食品グレード澱粉に基づくカロチノイドのマトリックスで覆われた中心コアを含む多コア構造から成る易流動性水濡れ性分散性粒状体である生産物であって、カロチノイドの含有率が乾燥粉末の約 1 ~ 25 重量部であり、前記粒子が 0.5 ~ 3 mm の平均粒子サイズを有し、含水率が前記粒状体の重量を基準にして 10 質量 % 以下である請求項 11 に記載の製品。

## 【請求項 13】

前記カロチノイドは - カロチンである請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製品。 40

## 【請求項 14】

前記中心コアは砂糖である請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製品。

## 【請求項 15】

前記中心コアは食品グレード澱粉に基づくカロチノイドのマトリックスである請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製品。

## 【請求項 16】

約 0.5 ~ 約 10 質量 % の水性飽和砂糖溶液で噴霧被覆された請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製品。

## 【請求項 17】

約 1 ~ 約 5 質量 % の親水化性材料、すなわち、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチ 50

ルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースで噴霧被覆された請求項 11～12 のいずれか 1 項に記載の製品。

【請求項 18】

請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の粒状体を含む薬剤用の添加剤。

【請求項 19】

請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の生産物を含む錠剤。

【請求項 20】

請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の生産物および補助薬 / 薬剤添加物を含む錠剤。

【請求項 21】

前記補助薬 / 薬剤添加物は、微晶質セルロース、デキストロース、ラクトース、スクロース、マニトール、グルコース、ソルビトール；、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、タルク、コーンスタークなどの潤滑剤およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 20 に記載の錠剤。 10

【請求項 22】

前記錠剤は請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の生産物を 0.1～30 質量 % 含有する請求項 20 に記載の錠剤。

【請求項 23】

請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の生産物および補助薬 / 薬剤添加物を含む硬カプセル剤。

【請求項 24】

前記補助薬 / 薬剤添加物は、デキストロース、ラクトース、スクロース、マニトール、グルコース、ソルビトール；、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 23 に記載の硬カプセル剤。 20

【請求項 25】

前記硬カプセル剤は 0.1～30 質量 % の請求項 11～17 のいずれか 1 項に記載の生産物を含有する請求項 23 に記載の硬カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明はカロチノイドを含有するヘルス粒状体および該粒状体を製造する方法に関する。より詳しくは、本発明は、様々な種類の栄養澱粉を利用することにより得られ、取扱い特性、圧縮性、色剥離および外観に優れる粒体に配合され、飲料、固体製剤および半固体製剤の配合物を着色する際、および魚類成長を促進する際に有用であるカプセル化カロチノイド、特に - カロチンに関する。

【0002】

2. 先行技術

食品、化粧品および魚類飼料などのための自然着色剤として、健康食品のための添加剤として、および栄養ダイエットサプリメントなどの生体機能を調節するための材料として、自然 - カロチンが幾つかの形で用いられることは技術上公知である。しかし、完全に健康志向の粒状化の方法、すなわち、ハロゲン化溶媒も動物蛋白質も用いない方法に関して、実際的な提案が行われてこなかった。 40

【0003】

これらのカロチノイドの中で、プロビタミン A 群化合物の一種である - カロチンは、共役二重結合鎖と親水溶性化合物も含むので容易に酸化可能である。これらは、食品産業において、および特にドリンクが殆ど全部水性製品である飲料製造において深刻な問題である。さらに、主として自然源からの健康食品に関する尋問は食品医薬品局の主業務の一つである。従って、自然カロチンを破壊せずにカロチノイドを処理でき、得られた製品を安定な状態且つ可溶性の形で保存もできる方法を開発することが大いに必要とされてきた。 50

## 【0004】

溶解性の問題は米国特許3,998,753号で最初に記載され、ハロゲン化炭化水素などの揮発性有機溶媒中でカロチノイド溶液を調製し、ラウリル硫酸ナトリウムの水溶液で乳化することにより解決された。連続プロセスを用いることによる類似の記載はEP937412号に見られる通りである。しかし、これらのプロセスは、製薬産業および食品産業において用途が限定される有毒製品として周知されているのみでなく、環境危険性も残留溶媒から派生する塩化炭化水素の使用を含んでいた。

## 【0005】

これらの溶媒を排除する提案は、ES2022470号において見られ、これにおいて、カロチノイドは水分散性粉末として添加され、このプロセスでは、カロチノイドは食品品質油中で前もって可溶化されていた。この配合物では、カロチノイドは、多くの原料（安定剤、乳化剤など）を添加することにより配合されている。従って、これは、消費者が要求するような自然製品ではなかった。米国特許5,364,563号には、粉末状カロチノイド製剤を製造する方法であって、有機溶媒を用いずに高沸点油中でカロチノイドの懸濁液を生じさせることを含む方法が記載されている。懸濁液は、油中のカロチノイドの溶液を生じさせるために最長時間30秒にわたり蒸気で過熱される。その後、溶液はコロイドの水溶液中で乳化され、その後、乳化液を噴霧し乾燥させ、粉末が生じる。しかし、過熱蒸気で処理中に用いられた高温でカロチノイドの大きな損失と、多少の異性化も起きる。WO93/04598号では、安定剤、酸性化剤および乳化剤などの自然添加剤の使用が提案された。米国特許5,714,658号では、酢酸のエステル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールおよび他の溶媒と適合性の油を含む異なる溶媒の混合物の使用が記載された。このプロセスでは、二つの問題が含まれる。第一の問題は、溶媒の混合物中のカロチノイドの低い溶解性であり、これは、特に高濃度のカロチノイドが必要とされる場合に大量の油および溶媒が必要なことを示唆する。第二の問題は残留溶媒から派生する環境危険性である。高温（180～250）および高圧（96.6～2759バール）で保護コロイド入りカロチノイドの水溶液を得る手順がEP807431号に記載されている。ここでは、乳化液が得られ、乾燥後に、乾燥粉末状のカロチノイドが生じる。しかし、必要な装置および条件は非常に高価なプロセスという結果になる。優先権番号がJP1996000141034である米国特許5,780,056号には、粒子が0.01～5μmの平均粒子サイズを有する自然カロチノイドと食用油とを含むコア材料、およびゼラチンに基づく被覆材料から製造される壁から製造されるマイクロカプセルが記載されている。マイクロカプセルは、自然カロチノイドを長時間にわたって酸化および劣化から保護するとともに錠剤化圧力に耐えるのに十分な強度を有する。一般に用いられるコロイドは、温血動物から作り出されるゼラチンであり、こうした出所は問題を含むことが多い。例えば、こうしたゼラチンに基づく製剤は、地域的理由で世界中で使用できるとは限らない。

## 【0006】

米国特許5,478,569号によると、これらの欠点のすべては、温血動物からのゼラチンの代わりに魚類のゼラチンを用いる時に排除することができる。また、このゼラチンの高価な製造プロセスを用いなければ、得られた製造製剤は冷水などの中で所望の分散性を有するとは限らない。さらに、動物源からのゼラチンおよびコラーゲンのようなコロイドを用いることにより派生する問題は、これらの蛋白質が感染症およびより詳しくは狂牛病のキャリアである可能性に関連する。

## 【0007】

カロチノイドから最大の恩恵を得るために、粒子は迅速に溶解するか、または容易に吸収されるべく十分に湿潤性であるのいずれかであるのがよい。上述したように、第1の方策は、米国特許5,478,569号および米国特許5,780,056号のようにマイクロカプセルを製造することであった。しかし、自然カロチノイドを分散させるために大量の食用油が含まれるならば、得られたマイクロカプセルは、保護被膜が完全には機能しないので酸化に対するゼラチンの安定化作用および強度が低下する。さらに、自然カロチノイドは酸化および劣化を受けやすい。低いマイクロカプセル強度は、もう一つの問題を引

き起こす。マイクロカプセルを賦形剤とブレンドし、そして錠剤に圧縮する時、マイクロカプセルは錠剤化中に破壊する可能性があるので、カロチノイドが漏れ出しことになりうる。従って、安定な方式で錠剤中にカロチノイドをブレンドすることは難しい。

#### 【0008】

米国特許3,907,983号にある第2の方策は、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから成る群から選択された約0.5～約10質量%の親水化性材料を水溶液から噴霧被覆することができたことがある。制約は、親水化性材料を個々の粒子の表面に塗布する手順を粒子が確實に凝集しない方法で行わなければならないことから成る。

#### 【0009】

最後の方策として粒状化プロセスを論じる。従って、米国特許4,915,966号（優先権番号JP1988000040754およびJP1988000040755）では、粒状化を行うために - カロチンに富むDunaliella藻類の乾燥粉末を他の材料と合わせて粒状化した。自然 - カロチンを破壊せずに処理し、安定状態に保存する方法は、特定の比でDunaliella藻類の乾燥粉末にシクロデキストリンを添加するに際してDunaliella藻類の乾燥粉末にシクロデキストリンを添加することによった。粒状体を硬カプセル剤中にカプセル化した。水溶性有機溶媒中で - カロチンを安定化させるために - シクロデキストリンもWO96/40262号で用いられた。EP8325692A2号でも最近見られる別の重要な改善は、ハロゲンのない有機溶媒のみを小範囲内で使用することであった。

10

20

30

40

#### 【0010】

本発明者らは、前述した問題、特に動物源からのコロイドの使用に関する問題に対する可能な解決方法を積極的に研究した。こうした研究の結果として、本発明者らは、食品グレード澱粉マトリックスによって自然 - カロチンを安定状態で保存するプロセスの開発によって本発明を完成させた。米国特許3,790,688号のみが澱粉を用いることによって - カロチンを配合しようとする過去の試みであったが、この場合、本明細書によって記載したプロセスの乳化液でなく溶媒添加による沈殿が行われた。粒状化は、自然 - カロチンを親水性、分散性および生物学的可用性にし、従って、食品中の栄養サプリメントとして受け入れ可能にする。得られた粉末は、易流動性であるとともに、直接圧縮によって錠剤化に適するか、または硬カプセル剤中にカプセル化される。これらが、こうした粒状化および配合を行う方法に加えて開示されている。

#### 【0011】

##### 発明の概要

本発明の目的は、食品品質澱粉のマトリックス中にカプセル化されたカロチノイドの約1～約15質量部の乾燥粉末を含有する水分散性カロチノイド配合物であって、カプセル化された粉末中に安定状態で含まれる - カロチンを与える水配合物を提供することである。配合物は、人体に対する満足な生理的活性およびカロチノイドが長期貯蔵中に酸化または劣化されることを防止するのに十分な高強度を有する自然カロチノイドを含有する。配合物は、安定な方式でカプセル剤または錠剤などの中でブレンドされるべく適し、そして食品および薬剤のための添加剤のような用途で適する。

#### 【0012】

本発明のもう一つの目的は、植物油中の自然トコフェロールまたは合成トコフェロールの混合物に - カロチンを添加し、酢酸n-ブチルまたは酢酸イソブチルに溶解する工程と、脱イオン水に二種の異なる澱粉の混合物を溶解する工程と、両方の相を混合することにより乳化液を調製する工程と、15～25%の乾燥物が得られるまで50～80の間の温度および減圧下で有機溶媒を排除する工程と、最終製品を得るために乾燥させる工程とを含む配合物を製造する方法を提供することである。

#### 【0013】

本発明によると、噴霧乾燥法および特に流動層法の両方が適することが見出された。

#### 【0014】

50

噴霧乾燥法によると、入口温度は 100 ~ 190 の間である一方で、出口温度は 80 ~ 150 であった。

【 0015 】

流動層法によると、シード材料、すなわち、砂糖粒子のような典型的な不活性材料および前の粒状化プロセスまたは噴霧乾燥プロセスから得られたダストまたは微細粉末を流動層造粒機に入れる。粒子は、空気によって流動状態で維持され、空気の入口温度および出口温度は 30 ~ 90 の間に調節される。液体配合物（乾燥物 15 ~ 25 %）の溶液は、被覆されるべき粒子が湿りすぎ且つ塊状にならないことを確実にする速度で乾燥機に噴霧される。噴霧の完了後に、粒子を被覆することが可能である。

【 0016 】

本発明は、約 0.5 ~ 約 10 質量 % の水含有砂糖溶液または選択された親水化性材料、すなわち、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを噴霧被覆することにも関連する。粒子は、適切に前もって加温された空気の後続の投入によって直接乾燥させることが可能である。

【 0017 】

本発明の別の目的は、粒状体を含有する硬カプセル剤であって、粒状体の乾燥粉末を充填剤および / または潤滑剤とブレンドする工程と、軽量不透過性硬カプセル剤中にカプセル化し、よって安定な状態でカプセル化の形態で - カロチンを入れておく工程とを含む方法を提供することである。

【 0018 】

本発明は、従来の薬学的に許容できる錠剤化補助薬および / または薬剤添加物と組み合わせてカロチノイド粒状体を含有する粉末状または錠剤状の製剤にも関連する。薬学的に許容できる適する錠剤化補助薬および / または薬剤添加物は、微晶質セルロース、デキストロース、ラクトース、スクロース、マニトール、グルコース、ソルビトール；、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物などの潤滑剤である。タルク、コーンスタークなどは潤滑剤と混合することが可能である。香味剤および着色剤も使用することができる。 - カロチンを含有する錠剤を製造するプロセスは、湿潤性分散性配合物を補助薬および / または薬剤添加物とブレンドおよび / または粒状化する工程と、30 ~ 200 MPa の間の加圧力で偏心錠剤プレスまたは回転錠剤プレス内で錠剤化する工程とを含む。圧縮後に安定な状態で澱粉マトリックス中に残された - カロチンは、非常に短時間で - カロチンを放出する。

【 0019 】

発明の詳細な説明

本発明の生産物は - カロチンの水分散性固体配合物である。水分散性という用語は、本発明の配合物が溶解および濾過後に - カロチンの UV 可視スペクトル特性を示すことを意味する。光と極小粒子の相互作用のために、結晶は黄色ければ黄色いほど、小さくなつて見える。 - カロチン結晶は約 3 ~ 5  $\mu\text{m}$  のサイズでトマト様の赤色である。粒子サイズが約 1  $\mu\text{m}$  であるなら色はオレンジに変わり、粒径が約 0.6  $\mu\text{m}$  ほどに小さくなれば、分散液は黄色に見える。この作用は、光の吸収スペクトルのシフトによって引き起こされる。

【 0020 】

- カロチン

- カロチンはビタミン A の自然前駆体であり、飲料産業のための重要な着色剤として用いられることが多い。 - カロチンは、典型的には、発酵源からの抽出によって誘導されるか、または既知の化学的プロセスを用いて合成される。しかし、 - カロチンは、空気、光または温度にさらされる時に容易に劣化する、従って、 - カロチンは安定化され、例えば、バスフ社 (BASF Corporation) またはホフマン・ラロシュ社 (Hoffmann LaRoche) からこの形で入手できる。本発明では、 - カロチン結晶を用いることが好ましい。

【 0021 】

10

20

30

40

50

- カロチンを有機溶媒に溶解させる。 - カロチンを酢酸イソブチル ( I B A ) 中で懸濁させた。 1 5 0 0 r p m で約 1 0 ~ 1 5 分にわたりボールミル ( ネッチュ・ミニゼタル社 ( Netzch Minizetral ) ) 内で懸濁液を混練した。粘性ペーストを連続攪拌された温 I B A に 6 0 で移送した。 I B A 懸濁液を 1 0 5 に迅速に加熱した。温度を 5 分にわたり保持した。その後、 - カロチンの溶液が形成され、 8 5 ~ 9 0 に冷える。

本発明の組成物は、約 1 ~ 2 5 質量部が - カロチンであり、残りが O S A 濑粉である。

#### 【 0 0 2 2 】

##### 濑粉

利用される濑粉は、ナショナル・スター・アンド・ケミカル社 ( National Starch & Chemical ) 製の Purity Gum 2 0 0 0 変性食品濑粉であり、これは、水中の有機相の容易な乳化を可能にする。溶媒の除去後、分散液は - カロチンの色合いを満たす。この変性食品濑粉は、乾燥粉末の十分な再分散性を示さない。従って、もう一種の濑粉も添加される。

#### 【 0 0 2 3 】

食品グレード濑粉の第 2 の品種は、 Hi - C A P 1 0 0 ( ナショナル・スター・アンド・ケミカル社 ( National Starch & Chemical ) ) であり、これは、最終製品の良好な分散性をもたらす。

#### 【 0 0 2 4 】

##### 別の原料

- カロチンが酸化を受けやすいので、劣化に対する安定性を強化するために、 - カロチンを含有する溶媒に酸化防止剤を溶解させてよい。自然源または合成源からの - トコフェロールに限定されないが、 - トコフェロールを含む食品のために承認されたいかなる酸化防止剤も本発明において使用してよい。酸化防止剤のレベルは、 - カロチン保護のために十分なレベルである。これは、 - カロチンの量の 0 . 1 ~ 0 . 3 倍であるのがよい。両方の酸化防止剤の組み合わせの相乗的酸化防止効果のゆえに、アスコルビルパルミテートも配合物に添加することが可能である。

#### 【 0 0 2 5 】

##### 調製の方法

酢酸イソブチルに - カロチンを溶解した後、次の工程は乳化である。これにおいて、 8 5 ~ 9 0 の上述した溶媒中の酸化防止剤入り - カロチンの溶液を水中の濑粉溶液に注ぐ。暗褐色溶液は 5 0 未満の温度を有し、その後直ちにロータ - ステータシステム ( IKA MF 4 5 ) によって 1 0 分にわたり均質化した。乳化液は 1 分以内に黒っぽいオレンジ色になった。

#### 【 0 0 2 6 】

溶媒蒸発は 4 0 ~ 4 5 および減圧 ( 約 6 5 バール ) で 3 0 分以内であった。水を数時間にわたり蒸発させて溶媒残留物を除去する。

#### 【 0 0 2 7 】

固体生成を得るために好ましい方法は流動層である。これにおいて、シード材料、すなわち、砂糖粒子のような典型的な不活性材料および前の粒状化プロセスまたは噴霧乾燥プロセスから得られたダストまたは微細粉末を流動層造粒機に入れる。粒子は、空気によって流動状態で維持され、空気の入口温度および出口温度は 3 0 ~ 9 0 の間に調節される。液体配合物 ( 乾燥物 1 5 ~ 2 5 % ) の溶液は、被覆されるべき粒子が湿りすぎ且つ塊状にならないことを確実にする速度で乾燥機に噴霧される。

#### 【 0 0 2 8 】

##### 実施例 1

8 0 0 m L の酢酸 n - ブチル中の 3 g の D - トコフェロール抽出物 ( Nutriol ) と合わせて 2 0 g の結晶質 - カロチンを懸濁させた。懸濁液を 1 5 分にわたり還流させた。 9 0 g の Hi - Cap 1 0 0 と 4 0 g の Purity Gum 2 0 0 0 ( ナショナル・スター・アンド・ケミカル社 ( National Starch ) ) の混合物を 1 3 0 で 6 5 0 g のカチ

10

20

30

40

50

オン交換水に溶解させた。U l t r a t u r r a x ( I K A ) を用いて高温有機相を水相に一工程で乳化させた。分散液を2 L の水で希釈した。8 0 0 mL の酢酸n-ブチルと合わせて、これらの2 L の水をロータリーエバポレータ ( B u c h i ) の5 mL フラスコから蒸発させた。フラスコを約80 ℃に加熱し、圧力勾配は1 0 2 4 ミリバールから60 ミリバールまで可能な限り急であった。三回にわたって1 L の水を添加し、再び蒸発させて微量の溶媒すべてを除去した。溶液中で2.4% の - カロチン含有率 ( 乾燥質量を基準にして - カロチン 12.7% ) を有する776 g の分散液 ( 乾燥質量の 19.1% ) を得る。分散液を粒状化し、砂糖結晶の流動層 ( U n i G l a t t ) 内で乾燥させる。易流動性水濡れ性且つ非常に速い分散性の粉末を得た。

【 0 0 2 9 】

10

【 表 1 】

表1：β-カロチン配合物の原料

乾燥質量 (%)	典型的な量	原料
58.8%	90 g	H i - C a p 1 0 0
26.1%	40 g	P u r i t y G u m 2 0 0 0
13.1%	20 g	結晶質β-カロチン
2.0%	3 g	E m 7 0 ( N u t r i l l o )
	650 g	カチオン交換水
	800 mL	酢酸n-ブチル

20

【 0 0 3 0 】

## 実施例 2

8 0 0 mL の酢酸n-ブチル中の3.96 g の合成 - トコフェロール ( R o c h e ) と合わせて396 g の結晶質 - カロチンを懸濁させた。約10~15分にわたり1500 rpmでN e t z s c h M i n i - Z e t a ( ガラスビーズ、0.8~1.2 mm ) 内で懸濁液を混練した。粘性ペーストを連続攪拌された温酢酸イソブチル ( 60 ℃ ) に完全に移した。酢酸イソブチルの全量は15840 g であった。I B A 懸濁液を105 ℃に迅速に加熱した。温度を5分にわたり保持した。その後、 - カロチンの溶液を形成し、次の10分以内に85~90 ℃に冷える。1287 g のH i - C a p 1 0 0 と1287 g のP u r i t y G u m 2 0 0 0 ( ナショナル・スター社 ( N a t i o n a l S t a r c h ) ) の混合物を12870 g のカチオン交換水に溶解させた。ロータ-ステータシステム ( I K A M F 4 5 ) を用いて高温有機相を水相に一工程で乳化させた。分散液を水で希釈し、酢酸イソブチルを40~45 ℃において65ミリバールで30分以内に迅速に蒸発させた。水を数時間にわたり蒸発させて溶媒残留物を除去した。シード材料を用いずに連続流動層造粒機 A G T 1 5 0 ( G l a t t ) 内で分散液を粒状化し、乾燥させる。易流動性水濡れ性且つ非常に速い分散性の粉末を得た。

30

40

【 0 0 3 1 】

【 表 2 】

**β-カロチン配合物の原料**

乾燥質量 (%)	典型的な量	原料
42.76%	1287g	Hi-Cap 100
42.76%	1287g	Purity Gum 2000
13.16%	396g	結晶質β-カロチン
1.31%	39.6g	合成α-トコフェロール (Roche)
	12870g	カチオン交換水
	15840mL	酢酸イソブチル

## 【国際公開パンフレット】

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina internacional

International Patent Office

WIPO PCT

International Patent Office

(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 International de Patentes:  
C07C 403/24, A23L 1/275, A61K 47/06Manuel [ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 39/61, 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 (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EB, 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.

(25) Idioma de presentación: español

(84) Estados designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, TZ, UG, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, 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).

(26) Idioma de publicación: español

(85) Inventores:

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ELLER,  
Thomas [ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 39/61,  
E-24080 León (ES). CHRISTIANSEN, Christian  
[ES/ES]; Avenida de Antibióticos, 39/61, E-24080 León  
(ES). COLLADOS DE LA VIEJA, Alfonso, J. [ES/ES];  
Avenida de Antibióticos, 39/61, E-24080 León (ES).  
MUÑOZ, Angel [ES/ES]; Avenida de Antibióticos,  
39/61, E-24080 León (ES). ESTEBAN MORALES,  
WO 02/08182 A1

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

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA FORMULACIÓN DISPERSABLE EN AGUA QUE CONTIENE CAROTENOÍDOS

(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. Despues, 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.

Publicado:  
— con informe de búsqueda internacionalPara 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 FORMULACIÓN DISPERSABLE EN AGUA QUE CONTIENE CAROTENOÍDOS

(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. Despues, 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.

10

Técnica anterior

15

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.

20

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

25

30

- 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 25 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 30 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 3 -

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 residuales. En el documento EP807431 se describe un procedimiento para 10 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 resultado un procedimiento muy caro.

15 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 por partícula de 0,01-5  $\mu\text{m}$ . La microcápsula tiene resistencia suficiente para 20 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 origen suele ser problemático. Por ejemplo, no en todo el mundo pueden ser utilizadas, por motivos religiosos, preparaciones basadas en ese tipo de 25 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 4 -

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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 5 -

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 presente invención mediante el desarrollo de un procedimiento en el que el  
10  $\beta$ -caroteno natural es conservado en un estado estable mediante su inclusión en una matriz de almidón de calidad alimentaria. Sólo el documento US3790688 constituye un intento previo de formular  $\beta$ -caroteno utilizando almidón, pero en ese caso al añadir el disolvente se formaba un precipitado en lugar de la emulsión del procedimiento descrito aquí. La granulación hace  
15 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 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.  
20

#### 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 contienen carotenoides naturales tienen actividad fisiológica satisfactoria para el  
30 cuerpo humano y una resistencia lo suficientemente alta como para impedir que el carotenoide sea oxidado o deteriorado durante su almacenamiento a

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

~ 6 ~

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 hidrofílico, es decir metil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. Las partículas se pueden secar directamente

- 7 -

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  $\beta$ -

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 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.

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

30

#### ALMIDONES

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

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. Después 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 también 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 20 cantidad de  $\beta$ -caroteno. También 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 solución de  $\beta$ -caroteno con antioxidantes en el disolvente mencionado y a 85-90°C se vierte en la solución de almidón en agua. La solución de color pardo oscuro tiene una 30 temperatura por debajo de 50°C y se homogeneiza inmediatamente después 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 empapen demasiado ni se conglomeren.

#### EJEMPLO 1

20 Se suspendieron 20 g de  $\beta$ -caroteno cristalino junto con 3 g de extracto de D-tocoferol (Nutriño) 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 a 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 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 (nutriol)
	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 molvió 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 12 -

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 10 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

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

**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.

- 14 -

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 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 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 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 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 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 hidrofílico, es decir, metil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa.
18. Un agente aditivo para productos farmacéuticos, que comprende granulados como los descritos en las reivindicaciones 11-17.

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- 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.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/ES 00/00250
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC7 C07C 403/24, A23L 1/275, A61K 47/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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)		
CIBERPAT, EPPODOC, WPI, CA		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 (AUWETTER, 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
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier documents but published on or after the international filing date</p> <p>"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 reasons (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Y" 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 in combination with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"g" document member of the same patent family</p>		
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 Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

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

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

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 152754 T DE 69403069D D ES 2101512 T DK 684973 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

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n.º  
PCT/ES 00/00250

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
CIP <sup>7</sup> C07C 403/24, A23L 1/75, 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 n.º
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 (AUWETTER, 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
<input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
<small>* Categorías especiales de documentos citados:            "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.            "E" solicitud de patente o paciente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.            "I" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que sirva para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).            "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.</small>		
<small>"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.</small>		
<small>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no prede- nominaria la invención ni implica una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</small>		
<small>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no prede- nominaria la invención ni implica 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.</small>		
<small>"&amp;" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</small>		
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. n.º de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado Alfonso Maqueda n.º de teléfono + 34 91 3495474	

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio 1998)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional 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

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (julio 1998)

**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 152754 T DE 69403069 D ES 2101512 T DE 584973 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 963127 T DE 59003205 D DK 410236 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

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)

## フロントページの続き

(51) Int.CI. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/62	A 6 1 K 9/62	
A 6 1 K 31/015	A 6 1 K 31/015	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	1 7 1
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	1 0 2

(74)代理人 100092624  
弁理士 鶴田 準一

(74)代理人 100087871  
弁理士 福本 積

(74)代理人 100082898  
弁理士 西山 雅也

(74)代理人 100081330  
弁理士 樋口 外治

(72)発明者 エレル, トマス  
スペイン国, エ- - 2 4 0 8 0 レオン, アベニダ デ アンティバイオティコス, 5 9 / 6 1

(72)発明者 クリスチャンセン, クリスチャン  
スペイン国, エ- - 2 4 0 8 0 レオン, アベニダ デ アンティバイオティコス, 5 9 / 6 1

(72)発明者 コラドス デ ラ ピエハ, アルフォンソ ホータ.  
スペイン国, エ- - 2 4 0 8 0 レオン, アベニダ デ アンティバイオティコス, 5 9 / 6 1

(72)発明者 ムニヨス, アンヘル  
スペイン国, エ- - 2 4 0 8 0 レオン, アベニダ デ アンティバイオティコス, 5 9 / 6 1

(72)発明者 エステバン モラレス, マニュエル  
スペイン国, エ- - 2 4 0 8 0 レオン, アベニダ デ アンティバイオティコス, 5 9 / 6 1

F ターム(参考) 2B150 AA08 AB02 DA02  
 4B018 LB08 LE01 LE02 LE03 MA01 MC01 MC04 MF06 MF08  
 4C076 AA30 AA31 AA41 AA42 AA54 BB01 CC22 DD28C DD41C DD67A  
 EE30A EE31A EE32H EE38Q FF04 FF09 FF63 GG08 GG09 GG12  
 GG14 GG16  
 4C206 AA01 BA04 MA03 MA05 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 NA03  
 ZC23 ZC61