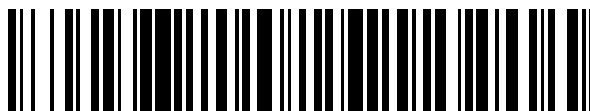


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 016**

51 Int. Cl.:

A23L 5/44 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2005 PCT/EP2005/008297**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2006 WO06018119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2005 E 05768966 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **19.06.2019 EP 1788897**

54 Título: **Nuevas composiciones de sustancias liposolubles**

30 Prioridad:

19.08.2004 EP 04019678

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:

27.02.2020

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

FUNDA, ELGER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones de sustancias liposolubles

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de sustancias liposolubles. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevas composiciones pulverulentas, solubles en agua de sustancias liposolubles y disoluciones o emulsiones acuosas de las mismas. Las nuevas composiciones de esta invención pueden utilizarse como aditivos para alimentos, bebidas, alimentos para animales, cosméticos o fármacos para incorporar dichos ingredientes liposolubles en tales artículos. Una característica particular de las nuevas composiciones es la encapsulación de la o las sustancias liposolubles para formar una fase interna (discontinua) dentro de una fase externa (continua) de una sustancia de matriz.

- 5 En ejemplos de composiciones que tienen una sustancia liposoluble encapsulada que forma una fase interna dentro de una fase externa de una sustancia de matriz se pueden encontrar en los documentos DE 10205362, GB887883 y US4522743.

Un aspecto, la presente invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden

- 15 a) una sustancia de matriz que forma una fase externa (continua); y
b) una fase interna (discontinua) dentro de dicha sustancia de matriz, que comprende
b1) un ingrediente fisiológicamente activo liposoluble que está embebido en
b2) una sustancia encapsulante fisiológicamente aceptable que es sólida a temperatura ambiente y que, junto con dicho ingrediente fisiológicamente activo liposoluble, es homogéneamente soluble en un disolvente orgánico, que se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, hexano, ciclohexano, acetona, metil-etil-cetona, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, éster etílico del ácido acético,
20 en donde el ingrediente fisiológicamente activo liposoluble es un carotenoide, en donde la sustancia encapsulante es una cera y en donde dicha composición se prepara mediante las etapas de disolver el ingrediente fisiológicamente activo liposoluble y la sustancia encapsulante en un disolvente orgánico común para ambas sustancias para obtener una fase oleosa, emulsionar la fase oleosa con una disolución acuosa de la sustancia de la matriz, evaporar el disolvente orgánico y, si se desea, convertir la emulsión en una composición de estado sólido, y en donde la relación de ingrediente activo:sustancia encapsulante varía entre 1:3 y 3:1.

- 30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la alimentación humana o animal o complementaria por lo tanto, o a formulaciones cosméticas que comprenden una composición tal como La expresión "ingrediente activo liposoluble", tal como se utiliza en esta memoria, designa un carotenoide. Ejemplos de carotenoides son α - o β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, ésteres de ácido 8'-apo- β -carotenoico tales como el éster etílico, cantaxantina, astaxantina, ésteres de astaxantina, licopeno, luteína, zeaxantina o crocetina, y sus derivados.

- 35 La expresión "sustancia encapsulante" designa una cera que es sólida a la temperatura de aplicación, es capaz de encapsular el ingrediente activo y es soluble junto con el ingrediente activo en un disolvente común.

La cera se selecciona preferiblemente de entre, p. ej., cera de carnauba, cera de candelilla, cera de abejas, cera de salvado de arroz, cera de caña de azúcar, cera de Japón, cera de esparto, cera de corcho, cera de Guaruma, cera de ouricury, cera de montana, esperma de ballena, lanolina, cera de jojoba hidratada o cera de parafina, y ceras sintéticas tales como ceras de polietileno y polipropileno.

- 40 Sustancias encapsulantes preferidas para uso en la invención son cera de abejas, cera de carnauba y cera de parafina.

La relación entre ingrediente activo y sustancia encapsulante se determina por la cantidad de sustancia encapsulante necesaria para proteger el ingrediente activo y por el contenido de destino de ingrediente activo dentro de la formulación.

La relación de (ingredientes activos + sustancias encapsulantes):matriz se selecciona de acuerdo con los requisitos de la formulación específica. Relaciones típicas podrían ser, por ejemplo, 1:99 (1% formas), 1: 9 (formas al 10%) o 1:1 (formas al 50%). La cantidad de matriz se determina por la cantidad necesaria para estabilizar la emulsión y para encapsular la fase interna (oleosa).

- 5 Componentes de la matriz se seleccionan preferiblemente de entre hidratos de carbono (p. ej., celulosa, almidón, almidón modificado, dextrina, pectina, alginato, carragenina, furcellarano, quitosano), gomas (p. ej., goma arábica, goma xantano, goma guar, goma ghatti, goma karaya, goma de tragacanto, goma de algarroba, goma gellan), proteínas (p. ej., pescado, aves de corral y gelatina de mamíferos, proteína de soja, proteína de guisante, zeína (de maíz), gluten de trigo, proteína de altramuza, proteína de cacahuete, proteínas de la leche o hidrolizado o proteínas de la leche modificadas, especialmente caseína o proteínas del suero lácteo, ligninas y derivados de lignina (p. ej., lignosulfonatos, ligninas kraft), celulosas y derivados de celulosa (p. ej., carboximetil-celulosa, carboxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa).

- 15 Sustancias de la matriz preferidas para uso en la invención son gelatina, lignosulfonatos, proteínas de la leche o proteínas de la leche hidrolizadas, proteínas vegetales o proteínas vegetales hidrolizadas, o almidón modificado, especialmente gelatina, caseína e hidrolizados de caseína, proteína de soja, hidrolizados de la misma, lignosulfonato, proteínas de la soja modificadas físicamente, almidones y almidones modificados, especialmente octil-succinilalmidón, pectinas y carboximetilcelulosa.

Particularmente preferidas son sustancias de la matriz que proporcionan composiciones solubles en agua fría tales como lignosulfonato, gelatina de pescado, proteína de la leche y proteínas vegetales hidrolizadas.

- 20 Como disolvente puede utilizarse cualquier disolvente orgánico o combinación de disolventes que sea capaz de disolver el ingrediente activo y la sustancia encapsulante. Disolventes volátiles y combinaciones de disolventes que son fáciles de evaporar a partir de la emulsión son los preferidos. Ejemplos de disolventes son isopropanol, hexano, ciclohexano, acetona, metil-etil-cetona, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, éster etílico del ácido acético.

- 25 Como resultará evidente de lo anterior, las composiciones de acuerdo con la invención comprenden una sustancia de matriz en forma de una fase continua en la que se distribuyen las partículas (gotitas) de una sustancia encapsulante. Dentro de dichas partículas (gotitas) de la sustancia encapsulante, se distribuye la sustancia liposoluble. Tales composiciones se distinguen de las composiciones en las que las partículas de la sustancia liposoluble se distribuyen dentro de una sustancia de la matriz (véase, p. ej., el documento EP 564 989) o composiciones en las que la sustancia liposoluble se recubre con un material de revestimiento o composiciones de acuerdo con el documento JP 2004196673, en donde las disoluciones que contienen carotenoides se emulsionan con disoluciones de revestimiento y subsiguientemente se liofilizan, produciendo de este modo polvos en donde el ingrediente activo y el agente de recubrimiento se distribuyen en diferentes fases de la emulsión. Las composiciones de la presente invención, en virtud de su estructura única y modo de preparación proporcionan una estabilidad superior durante el almacenamiento y la aplicación y muestran una buena biodisponibilidad.

Si es necesario, pueden incluirse en la composición otros componentes tales como antioxidantes, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etoxiquina (6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-quinolina) y similares, emulsionantes tales como lecitina, plastificantes, estabilizantes, humectantes tales como glicerol, sorbitol, polietilenglicol, coloides protectores, tampones, adyuvantes.

- 40 El tamaño de partícula de la fase interna de las composiciones de acuerdo con la presente invención es preferiblemente de menos de 5 µm, más preferiblemente menos de 100 µm, por ejemplo 100 nm a 500 nm. El tamaño de partícula de las composiciones pulverulentas de acuerdo con la presente invención está típicamente en el intervalo de 50 a 500 µm.

- 45 Los ingredientes activos y las sustancias encapsulantes se disuelven en el disolvente, preferiblemente con agitación. Si se requiere, el disolvente se puede calentar, si es necesario bajo presión elevada. Los emulsionantes y otros adyuvantes también pueden disolverse en el disolvente orgánico.

Los compuestos de la matriz se disuelven en agua, preferiblemente con agitación. Si se requiere, el agua se puede calentar. Los emulsionantes y otros adyuvantes solubles en agua también se pueden disolver en la fase acuosa.

5 Las fases orgánica y acuosa se mezclan para formar una emulsión. Las emulsiones pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido para la persona experta en la técnica. Métodos conocidos adecuados de preparación incluyen la emulsificación con sistemas de rotor-estator, homogeneizadores de alta presión o emulsificación ultrasónica. Para garantizar una buena biodisponibilidad, se requiere un pequeño tamaño de partícula del ingrediente activo. Por lo tanto, el tamaño de partícula de las gotitas de la emulsión debe ser preferiblemente inferior a 5 µm, más preferiblemente inferior a 1 µm, más preferiblemente inferior a 0,5 µm.

10 La evaporación del disolvente puede llevarse a cabo por cualquier método adecuado conocido para la persona experta en la técnica. Métodos conocidos adecuados de evaporación son, p. ej., evaporación de película fina o evaporación de película descendente. La evaporación se puede realizar con o sin presión reducida a temperatura ambiente o elevada, según se requiera.

Aunque las formas de productos descritas en esta invención se utilizan preferiblemente en forma de polvos, son también posibles otros tipos de formulación, p. ej., formas líquidas, pastas o gránulos.

15 Formulaciones pulverulentas se producen preferiblemente por secado por pulverización o mediante un proceso de producción de perlas tal como se describe, p. ej., en la patente de EE.UU. US6444227. También se pueden utilizar otros métodos de secado conocidos.

Formas sólidas pueden también, p. ej., ser producidas por extrusión de la emulsión junto con un aglutinante.

Formas líquidas se pueden producir utilizando la emulsión después de la evaporación del disolvente.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención adicionalmente.

Ejemplo 1

20 Polvo secado por pulverización de cantaxantina al 2,5%.

(a) 330 g de gelatina, 279 g de sacarosa, 0,75 g de ácido sórbico y 1,50 g de benzoato de sodio se añaden a 330 g de agua destilada. La mezcla de la gelatina se solubiliza mediante hidratación durante la noche a aproximadamente 50°C.

(b) Se prepara la siguiente disolución:

25 Ácido ascórbico 2,25 g
EDTA 0,75 g
Lauril-sulfato de sodio 12,0 g
Agua destilada 105,0 g

30 Esta disolución se añade a la disolución de gelatina-azúcar (a) para formar la fase acuosa de la emulsión. El pH de esta disolución se ajusta a $10,4 \pm 0,2$ utilizando una disolución de hidróxido de sodio al 20% p/p.

(c) Se prepara una fase en aceite a partir de

35 Cantaxantina 23,3 g
Hidroxi-tolueno butilado (BHT) 22,5 g
dl-α-tocoferol 22,5 g
Cera de abeja 23,3 g y
Cloroformo 525 g

disolviendo primero el BHT en dl-α-tocoferol por calentamiento de la mezcla a 80°C. La disolución se enfría a 55°C y luego se mezcla con el cloroformo hasta que resulte una disolución transparente. La cantaxantina y la cera de abejas se añaden a esta disolución bajo una atmósfera de nitrógeno y se disuelven.

Tanto las fases acuosa como oleosa se calientan a aproximadamente 50°-55°C. La fase oleosa se añade lentamente a la fase acuosa utilizando tanto una alta tasa de mezclado como un mezclador de elevada fuerza de cizallamiento. Después de haberse completado la adición, la temperatura de la emulsión se mantiene en 55°C mientras se continúa la mezclado a alta velocidad de cizallamiento durante 15 minutos. La temperatura se eleva gradualmente y se continúa la mezclado hasta que se haya evaporado todo el cloroformo. Por lo general, esta evaporación se completa cuando la temperatura de la emulsión alcanza aproximadamente 75°C.

5

Durante el proceso de evaporación se añade agua destilada a la emulsión para mantener una viscosidad adecuada para fomentar el proceso de evaporación.

Después de haber separado todo el cloroformo, se añade agua destilada y se mezcla a fondo con la emulsión para alcanzar un contenido en sólidos de la emulsión y una viscosidad adecuada para el secado por pulverización. La viscosidad de la emulsión de pulverización debería ser de aproximadamente 100 mPas. La emulsión se seca por pulverización bajo condiciones de secado por pulverización convencionales utilizando una torre de secado por pulverización. Las condiciones de pulverización se eligen adecuadamente de un modo para mantener la temperatura del producto por debajo de 80°C.

10

15 Ejemplo 2

Perlas de cantaxantina al 10%.

15 g de cantaxantina y 15 g de cera de abeja se disuelven junto con 3 g de etoxiquina en 600 ml de cloroformo. 75 g de lignosulfonato de Na se disuelve en 375 ml de agua desmineralizada. El pH de esta disolución se ajusta a $7,5 \pm 0,5$ utilizando una disolución de hidróxido de sodio al 20% p/p. Se añade la fase oleosa lentamente a la fase acuosa utilizando tanto una alta velocidad de mezcla y un mezclador de elevada fuerza de cizallamiento. Después de haberse completado la adición, la temperatura de la emulsión se mantiene en 50°C mientras que la mezclado de alto cizallamiento se continúa durante 15 minutos. La temperatura se eleva gradualmente y se continúa la mezclado hasta que se haya evaporado todo el cloroformo. Esta evaporación se completa, por lo general, cuando la temperatura de la emulsión alcanza aproximadamente 75°C. Durante el proceso de evaporación, se añade agua destilada a la emulsión para mantener una viscosidad adecuada.

20

25

Después de haber separado todo el cloroformo, se añade agua destilada y se mezcla a fondo con la emulsión para alcanzar un contenido en sólidos de la emulsión y una viscosidad adecuada para la pulverización. La emulsión se pulveriza después en un lecho de 1 kg de almidón fluidizado utilizando una bandeja de pulverización de laboratorio. El almidón residual se separa por tamizado.

30

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que comprenden

- 5 a) una sustancia de matriz que forma una fase externa (continua); y
b) una fase interna (discontinua) dentro de dicha sustancia de matriz, que comprende
b1) un ingrediente fisiológicamente activo liposoluble que está embebido en
b2) una sustancia encapsulante fisiológicamente aceptable que es sólida a temperatura ambiente y que,
junto con dicho ingrediente fisiológicamente activo liposoluble, es homogéneamente soluble en un
disolvente orgánico, que se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, hexano, ciclohexano,
10 acetona, metil-etil-cetona, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, éster etílico del ácido
acético, en donde el ingrediente fisiológicamente activo liposoluble es un carotenoide,
en donde la sustancia encapsulante es una cera y en donde dicha composición se prepara mediante las
etapas de disolver el ingrediente fisiológicamente activo liposoluble y la sustancia encapsulante en un
disolvente orgánico común para ambas sustancias para obtener una fase oleosa, emulsionar la fase oleosa
con una disolución acuosa de la sustancia de matriz, evaporar el disolvente orgánico y, si se desea,
15 convertir la emulsión en una composición de estado sólido, y en donde la relación de ingrediente
activo:sustancia encapsulante varía entre 1:3 y 3:1.
2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia encapsulante es cera de abeja o cera
de carnauba.
- 20 3. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la sustancia de matriz
comprende gelatina, un lignosulfonato, una proteína de la leche o proteína de la leche hidrolizada, una proteína
vegetal o proteína vegetal hidrolizada, o almidón modificado.
4. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el carotenoide es
astaxantina o cantaxantina.
5. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que son emulsiones acuosas.
- 25 6. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que son composiciones sólidas.
7. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 6, que son solubles en agua fría.
8. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende, además, agentes
auxiliares tales como antioxidantes, agentes estabilizantes y emulsionantes.
- 30 9. Un alimento o alimento para animales o complemento para el mismo, o una formulación farmacéutica o
cosmética, que comprende una composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.