

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 060**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2008 PCT/EP2008/005945**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2009 WO09010305**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2008 E 08784912 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 2173321**

54 Título: **Formulaciones de ingredientes lipófilos para la salud susceptibles de ser conformadas en comprimidos**

30 Prioridad:

19.07.2007 US 929945 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2025

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.00%)
Wilhelminasingel 39
6221 BE Maastricht, NL**

72 Inventor/es:

**DIGUET, SYLVAIN;
LEUENBERGER, BRUNO;
SCHLEGEL, BERND y
ULM, JOHANN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 014 060 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de ingredientes lipófilos para la salud susceptibles de ser conformadas en comprimidos

5 Campo de la invención

La presente divulgación se dirige a una formulación de un ingrediente lipófilo para la salud que comprende un ingrediente lipófilo para la salud, un coloide protector que comprende un almidón modificado y un emulsionante. La presente invención se dirige, además, a una formulación de (a) ingrediente lipófilo para la salud que comprende un ingrediente lipófilo para la salud y un coloide protector, tal como se define en las reivindicaciones, en donde dicho coloide protector es un almidón modificado, caracterizada porque la formulación tiene un contenido de humedad residual $\leq 6,5$ % en peso, basado en el peso total de la formulación. Las últimas formulaciones son especialmente adecuadas para la preparación de comprimidos estables de estos ingredientes lipófilos para la salud.

15 El documento EP0972513A describe un procedimiento para preparar un polvo emulsionado mediante la mezcladura de una sustancia soluble en aceite, un almidón modificado y, si se desea, una goma vegetal con agua para preparar una emulsión, seguido de secado. A medida que el polvo obtenido se degrada menos debido al impacto que se le aplica durante la formación de comprimidos, se reduce la exudación de aceite.

20 El documento EP1066761 describe composiciones que contienen una sustancia liposoluble en una matriz de hidratos de carbono vítreos que tiene maltosa o una mezcla de hidratos de carbono de bajo peso molecular y, opcionalmente, un hidrato de carbono de alto peso molecular. Las composiciones se pueden utilizar para comprimidos multivitamínicos, cápsulas de gelatina dura, alimentos secos y composiciones para piensos y para enriquecer el azúcar.

25 El documento JP59137410 describe un polvo fácilmente manipulable que tiene alta estabilidad y dispersabilidad en agua, calentando una solución que contiene una composición de azúcar de maltosa y un oligosacárido a una concentración específica para efectuar la disolución completa, enfriando la solución, añadiendo y emulsionando lecitina y vitamina A en la solución y pulverizando la emulsión.

30 El ingrediente lipófilo para la salud es acetato de vitamina A y la formulación correspondiente que tiene un contenido de acetato de vitamina A de al menos 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención está dirigida a una formulación de un ingrediente lipófilo para la salud como se define en las reivindicaciones, que comprende un ingrediente lipófilo para la salud y un coloide protector, en donde dicho coloide protector es un almidón alimentario modificado, caracterizada porque la formulación tiene un contenido de humedad residual $\leq 6,5$ % en peso, preferiblemente tiene un contenido de humedad residual ≤ 5 % en peso, más preferiblemente tiene un contenido de humedad residual $\leq 4,5$ % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Contenido de humedad de las formulaciones de acuerdo con la presente invención

45 Preferiblemente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención tienen un contenido de humedad residual mínimo ≥ 1 % en peso, más preferiblemente tienen un contenido de humedad residual mínimo ≥ 2 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

50 Incluso más preferidas son las formulaciones que tienen un contenido de humedad residual en el intervalo de 1 a 6,5 % en peso, en el intervalo de 2 a 6,5 % en peso, en el intervalo de 2 a 5 % en peso, siendo las más preferidas aquellas formulaciones que tienen un contenido de humedad residual en el intervalo de 2,4 a 4,5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

El contenido de humedad residual se determina mediante el siguiente procedimiento:

- 55
- ◇ proporcionar 1 g de una formulación (muestra) de acuerdo con la presente invención;
 - ◇ secar la muestra durante 30 minutos a 105 °C en un secador halógeno HG 63P (Mettler, Suiza);
 - ◇ inmediatamente después del secado, determinar el peso real de la muestra (peso residual);
 - ◇ calcular la pérdida de peso en % de peso.
- 60

Alternativamente, se puede realizar una titulación Karl-Fischer para determinar el contenido de humedad residual.

65 Otras características de las formulaciones de acuerdo con la presente divulgación

5 a 18 átomos de carbono. Un compuesto preferido de fórmula (I) es un "almidón OSA" (octenil succinato sódico de almidón). El grado de sustitución, es decir, el número de grupos hidroxilo esterificados con respecto al número de grupos hidroxilo no esterificados libres, varía habitualmente en un intervalo de 0,1 % a 10 %, preferiblemente en un intervalo de 0,5 % a 4 %, más preferiblemente en un intervalo de 3 % a 4 %.

5 La expresión "almidón OSA" designa cualquier almidón (de cualquier fuente natural, tal como cereal, maíz ceroso, cereal ceroso, trigo, tapioca y patata o sintetizado) que se haya tratado con anhídrido octenil succínico (OSA). El grado de sustitución, es decir, el número de grupos hidroxilo esterificados con OSA con respecto al número de grupos hidroxilo no esterificados libres, varía habitualmente en un intervalo de 0,1 % a 10 %, preferiblemente en un intervalo de 0,5 % a 4 %, más preferiblemente en un intervalo de 3 % a 4 %. Los almidones OSA también se conocen bajo la expresión "almidón alimentario modificado".

15 Estos almidones OSA pueden contener hidrocoloides adicionales, tales como almidón, maltodextrina, hidratos de carbono, goma, jarabe de maíz, etc. y, opcionalmente, cualquier emulsionante típico (tal como co-emulsionante), tal como monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, lecitinas, monoestearato de sorbitán y fibra vegetal o azúcar.

20 La expresión "almidones OSA" abarca también los almidones que están disponibles comercialmente, p. ej., de National Starch bajo los nombres comerciales HiCap 100, Capsul, Capsul HS, Purity Gum 2000, UNI-PURE, HYLON VII; de Roquette Frères; de CereStar bajo el nombre comercial C* EmCap o de Tate & Lyle.

25 También es posible utilizar mezclas de almidones modificados, especialmente mezclas de almidones OSA. Las relaciones ponderales de una mezcla de dos almidones OSA diferentes pueden variar en un intervalo de 1 : 99 a 99 : 1. Preferiblemente, se utiliza una mezcla de HiCap 100 y Capsul HS. Más preferiblemente, se utiliza una mezcla de 50 a 80 % en peso de HiCap 100 y 20 a 50 % en peso de Capsul HS. Lo más preferiblemente, se utiliza una mezcla de 50 % en peso de HiCap 100 y 50 % en peso de Capsul HS.

30 Las expresiones "almidones modificados" y "almidones OSA" abarcan, además, almidones modificados/almidones OSA que fueron parcialmente hidrolizados enzimáticamente, p. ej., por glicosilasas (EC 3.2; véase <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC3.2/>) o hidrolasas, así como almidones modificados/almidones OSA que fueron parcialmente hidrolizados químicamente por métodos conocidos. Las expresiones "almidones modificados" y "almidones OSA" también abarcan almidones modificados/almidones OSA que fueron primero parcialmente hidrolizados enzimáticamente y luego hidrolizados químicamente. Alternativamente, también puede ser posible hidrolizar primero el almidón (ya sea enzimáticamente o químicamente o ambas) y luego tratar este almidón parcialmente hidrolizado con anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos, tales como anhídridos succínicos, sustituidos con una cadena hidrocarbonada, preferiblemente tratarlo con anhídrido octenil succínico.

40 La hidrólisis enzimática se lleva a cabo convencionalmente a una temperatura de aproximadamente 5 a aproximadamente < 100 °C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 5 a aproximadamente 70 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 55 °C.

45 Las glicosilasas/hidrolasas pueden ser de origen frutal, animal, bacteriano u fúngico. La glicosilasa/hidrolasa puede tener actividad endo y/o actividad exo. Por lo tanto, se pueden utilizar preparaciones enzimáticas de endo- y exo-glicosilasas/hidrolasas o cualquiera de sus mezclas. Por lo general, las glicosilasas/hidrolasas muestran también actividades secundarias desconocidas, pero que no son críticas para la fabricación del producto deseado.

Ejemplos de glicosilasas son las preparaciones enzimáticas disponibles comercialmente de los proveedores Novozymes, Genencor, AB-Enzymes, DSM Food Specialities, Amano, etc.

50 Preferiblemente, las hidrolasas son α -amilasas, glucoamilasas, β -amilasas o enzimas desramificantes tales como isoamilasas y pululanases.

55 La glicosilasa/hidrolasa se añade para proporcionar una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso seco del almidón modificado/almidón OSA. Preferiblemente, la enzima se añade de una vez. La hidrólisis enzimática también se puede llevar a cabo escalonadamente. Por ejemplo, la glicosilasa/hidrolasa o una mezcla de glicosilasas/hidrolasas se añade al lote de incubación en una cantidad de, p. ej., 1 %, después de lo cual, p. ej., después de 5 a 10 minutos (a una temperatura de 35 °C), se añade más glicosilasa/hidrolasa o una mezcla de glicosilasas/hidrolasas que puede ser la misma o diferente de la primera glicosilasa/hidrolasa o mezcla de glicosilasas/hidrolasas añadida, p. ej., en una cantidad de 2 %, tras lo cual el lote de incubación se hidroliza a 35 °C durante 10 minutos. Con este procedimiento se pueden utilizar almidones modificados de partida/almidones OSA que tengan un grado de hidrólisis de aproximadamente cero.

65 La duración de la hidrólisis puede variar entre aproximadamente unos pocos segundos y aproximadamente 300 minutos.

La duración exacta del tratamiento enzimático se puede determinar de forma empírica en función de las propiedades deseadas del almidón modificado/almidón OSA, tal como la estabilidad emulsionante, la capacidad emulsionante, el tamaño de las gotitas de la emulsión, dependiendo en gran medida de parámetros tales como las actividades enzimáticas o la composición del sustrato. Alternativamente, se puede determinar midiendo la osmolalidad (W. Dzwokak y S. Ziajka, Journal of food science, 1999, 64 (3) 393-395).

La inactivación de la glicosilasa/hidrolasa se consigue adecuadamente mediante desnaturalización térmica, p. ej., calentando el lote de incubación a aproximadamente 80 a 85 °C durante 5 a 30 minutos, especialmente durante 5 a 10 minutos.

Preferiblemente, la cantidad del coloide protector en las formulaciones de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de 50 a 99 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 80 a 95 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de 85 a 95 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Si están presentes ingredientes adicionales (véase más adelante) tales como excipiente(s) y/o adyuvante(s) liposolubles, excipiente(s) y/o adyuvante(s) hidrosolubles, antioxidantes (preferiblemente presentes en una cantidad de 1-5 % en peso, basado en el peso total de la formulación), emulsionantes (preferiblemente presentes en una cantidad de 0-10 % en peso, basado en el peso total de la formulación) o en el caso de recubrimientos de perlas (fabricados mediante un proceso de captura de polvo) de, p. ej., almidón de maíz (presente en una cantidad de 0-40 % en peso, preferiblemente en una cantidad de 0-25 % en peso, basado en el peso total de la formulación), la cantidad del coloide protector puede ser correspondientemente menor.

Componentes opcionales/preferidos adicionales de las formulaciones de la presente divulgación

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden contener, además, uno o más excipientes y/o adyuvantes hidrosolubles, uno o más excipientes y/o adyuvantes liposolubles, uno o más antioxidantes y/o uno o más emulsionantes.

Excipientes y/o adyuvantes hidrosolubles

Ejemplos de excipientes y/o adyuvantes hidrosolubles son monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, glicerol y antioxidantes hidrosolubles.

Antioxidantes

Los antioxidantes pueden ser hidrosolubles o liposolubles. Preferentemente se trata de antioxidantes aptos para el consumo humano, es decir, los denominados "antioxidantes alimentarios" - antioxidantes aptos para los alimentos.

Más preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tocoferoles, tocoferoles mixtos, vitamina E, ascorbato de sodio, 2,6-diterc.-butil-4-metilfenol (BHT) y 2-terc.-butil-4-hidroxianisol (BHA), galato de propilo, extracto de romero, ácido nordihidroguaiarético y mezclas de los mismos.

Incluso más preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tocoferoles (mixtos), BHT, BHA y mezclas de los mismos.

Lo más preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tocoferol, BHT y BHA.

Preferiblemente, la cantidad del antioxidante en las formulaciones de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de 1 a 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Emulsionantes

Además, la formulación de acuerdo con la presente invención puede contener, además, un emulsionante.

Preferiblemente, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en mono-alcano C₁₀-C₂₀(dieno/trieno/pentaen)atos de polioxietilén(x)sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20 (preferiblemente siendo x 4, 5 o 20), tri-alcano C₁₀-C₂₀ (dieno/trieno/pentaen)atos de polioxietilén(x)sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20 (preferiblemente siendo x 4, 5 o 20), ésteres de azúcar, ésteres de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de polioxietilén (20) sorbitán, monolaurato de polioxietilén (4) sorbitán, monopalmitato de polioxietilén (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilén (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilén (4) sorbitán, triestearato de polioxietilén (20) sorbitán, monooleato de polioxietilén (20) sorbitán, monooleato de polioxietilén (5) sorbitán, trioleato de polioxietilén (20) sorbitán y mezclas de los mismos. Estos emulsionantes están disponibles comercialmente, p. ej., de Uniqema

bajo los nombres comerciales Tween® 20, Tween® 21, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 61, Tween® 65, Tween® 80, Tween® 81 y Tween® 85.

5 El emulsionante más preferible es monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 60).

Preferiblemente, la cantidad del del emulsionante (con las preferencias dadas anteriormente) en las formulaciones de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de 0 a 10 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

10 **Realizaciones más preferidas de la presente invención**

Una de las formulaciones más preferidas de la presente invención contiene

Compuesto	Cantidad	Cantidad preferida	Cantidad más preferida
Acetato de vitamina A	5 a 15 % en peso	10 a 15 % en peso	11 a 12 % en peso
DL-alfa-tocoferol (o cualquier otro estabilizador)	1 a 5 % en peso	1 a 2 % en peso	-
almidón alimentario modificado (especialmente almidón OSA)	30 a 50 % en peso	35 a 45 % en peso	38 a 42 % en peso
sacarosa	20 a 35 % en peso	20 a 30 % en peso	25 a 30 % en peso; lo más preferido: 25 a 29 % en peso
un recubrimiento de almidón de maíz	5 a 40 % en peso	15 a 25 % en peso	18 a 22 % en peso

15 cada cantidad basada en el peso total de la formulación; y

tiene un contenido de humedad residual de $\leq 6,5$ % en peso, basado en el peso total de la formulación. También pueden estar presentes ingredientes adicionales como los arriba mencionados.

20 **Comprimidos de acuerdo con la presente invención**

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuadas para la fabricación de comprimidos de estos ingredientes lipófilos para la salud con las preferencias arriba dadas.

25 Por lo tanto, la presente invención también se dirige a comprimidos que comprenden una formulación de acuerdo con la presente invención. Los comprimidos pueden ser cualquier producto farmacéutico que contenga preferiblemente acetato de vitamina A.

30 Preferiblemente, esos comprimidos son comprimidos multivitamínicos y comprimidos que comprenden sales minerales y/u oligoelementos, así como comprimidos multivitamínicos que también contienen sales minerales y/u oligoelementos.

35 Esos comprimidos multivitamínicos pueden contener vitamina E, vitamina C, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D, biotina, ácido fólico, niacina, niacinamida, ácido pantoténico y/o pantotenato. En lugar de estos compuestos también se pueden utilizar los derivados y sales correspondientes.

40 Esos comprimidos de sales minerales pueden contener sales de calcio, fósforo, magnesio, potasio, hierro, manganeso, selenio, cobre, cloruro, molibdeno, cromo, zinc y/o yodo. Se prefiere especialmente el uso de una formulación de acuerdo con la presente invención de acetato de vitamina A para la fabricación de un comprimido que comprende otras vitaminas hidrosolubles y liposolubles, tales como vitamina E, vitamina C, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D y sus derivados o sales.

Procedimiento para la fabricación de una formulación de acuerdo con la presente divulgación.

45 El procedimiento para la fabricación de una formulación de acetato de vitamina A, en donde dicha formulación tiene un contenido de humedad residual $\leq 6,5$ % en peso, basado en el peso total de la formulación, comprende las siguientes etapas:

50 a) preparar una solución acuosa o una solución coloidal de un almidón modificado;

b) opcionalmente, añadir al menos un excipiente y/o adyuvante hidrosoluble a la solución preparada en la etapa a);

5 c) preparar una solución o dispersión del ingrediente lipófilo para la salud y, opcionalmente, al menos un adyuvante y/o excipiente liposoluble;

d) mezclar las soluciones preparadas en las etapas a) (o b)) y c) entre sí;

10 e) homogeneizar la mezcla así resultante;

f) convertir la nano-emulsión/dispersión obtenida en la etapa e) en un polvo, preferiblemente en una perla;

15 g) secar dicho polvo obtenido en la etapa f) para lograr un contenido de humedad residual $\leq 6,5$ % en peso, basado en el peso total de la formulación.

20 Las etapas a) a f) de este procedimiento para la fabricación de las composiciones de la presente invención se pueden llevar a cabo de una manera acorde a lo descrito para la preparación de composiciones basadas en matriz de composiciones de ingrediente activo (liposoluble) y/o colorante para el enriquecimiento, la fortificación y/o coloración de alimentos, bebidas, piensos para animales, productos cosméticos o composiciones farmacéuticas, p. ej., en los documentos EP-A 0 285 682, EP-A 0 347 751, EP-A 0 966 889, EP-A 1 066 761, EP-A 1 106 174, WO 98/15195, EP-A 0 937 412, EP-A 0 065 193 o el correspondiente documento US 4,522,743, WO 02/102298, EP-A 1 300 394 y en el documento EP-A 0 347 751.

25 Este procedimiento se puede realizar a escala industrial, es decir, a una escala que permita obtener desde varios cientos de kg hasta varias toneladas de producto. Si el procedimiento en la planta se lleva a cabo de forma continua, se pueden obtener varios cientos de toneladas de producto.

Detalles de este procedimiento se comentan en lo que sigue.

30 **Etapa a)**

En la etapa a) se prepara preferiblemente una solución o suspensión acuosa de un almidón modificado (con la definición y las preferencias arriba descritas) que tiene un contenido de masa seca en el intervalo de 0,1 a 80 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 80 % en peso.

35 También es posible utilizar mezclas de almidones modificados, especialmente mezclas de almidones OSA. Las relaciones ponderales de una mezcla de dos almidones OSA diferentes pueden variar en un intervalo de 1 : 99 a 99 : 1. Preferiblemente, se utiliza una mezcla de HiCap 100 y Capsul HS. Más preferiblemente, se utiliza una mezcla de 50 a 80 % en peso de HiCap 100 y 20 a 50 % en peso de Capsul HS. Lo más preferiblemente, se utiliza una mezcla de 50 % en peso de HiCap 100 y 50 % en peso de Capsul HS.

La etapa a) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80 °C y a presión atmosférica.

45 Durante la etapa a) también se pueden añadir otros ingredientes hidrosolubles de la composición final tales como antioxidantes hidrosolubles.

Etapa b)

50 La etapa b) se lleva a cabo preferiblemente a la misma temperatura y a la misma presión que la etapa a).

Etapa c)

55 El ingrediente lipófilo para la salud y excipientes y adyuvantes liposolubles opcionales (p. ej., emulsionantes y estabilizadores) se utilizan como tales o se disuelven o suspenden en un aceite y/o un disolvente (orgánico). Lo más preferiblemente, el ingrediente lipófilo para la salud y, opcionalmente, los excipientes y adyuvantes liposolubles se disuelven o suspenden en aceite, tal como aceite de maíz y/o triglicéridos, especialmente en aceite de maíz y/o triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés).

60 Disolventes orgánicos adecuados son hidrocarburos alifáticos halogenados, éteres alifáticos, carbonatos alifáticos y cíclicos, ésteres alifáticos y ésteres cíclicos (lactonas), cetonas alifáticas y cíclicas, alcoholes alifáticos y mezclas de los mismos.

65 Ejemplos de hidrocarburos alifáticos halogenados son alcanos C₁ a C₁₅ mono- o poli-halogenados, lineales, ramificados o cíclicos. Ejemplos especialmente preferidos son alcanos C₁ a C₁₅ mono- o poli-clorados o -bromados, lineales, ramificados o cíclicos. Más preferidos son alcanos C₁ a C₁₅ mono- o poli-clorados, lineales, ramificados o cíclicos. Los más preferidos son cloruro de metileno y cloroformo.

Ejemplos de ésteres alifáticos y ésteres cíclicos (lactonas) son acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de n-butilo; y γ -butirolactona.

5 Ejemplos de cetonas alifáticas y cíclicas son acetona, dietilcetona e isobutilmetilcetona; y ciclopentanona e isoforona.

Ejemplos de carbonatos cíclicos son especialmente carbonato de etileno y carbonato de propileno y mezclas de los mismos.

10 Ejemplos de éteres alifáticos son los éteres dialquílicos, en los que el resto alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo preferido es el éter dimetilíco.

Ejemplos de alcoholes alifáticos son etanol, isopropanol, propanol y butanol.

15 Además se puede utilizar como disolvente cualquier aceite (triglicéridos), aceite de naranja, limoneno o similares y agua.

20 La etapa b) se lleva a cabo preferiblemente a la misma temperatura y a la misma presión que la etapa a) y/o la etapa b).

Etapa d)

25 Habitualmente, el ingrediente lipófilo para la salud o la solución o dispersión del mismo, respectivamente, se añade luego con agitación a la solución acuosa (coloidal) del almidón modificado.

Etapa e)

30 Para la homogeneización se pueden aplicar tecnologías convencionales, tales como la homogeneización a alta presión, la emulsificación de alto cizallamiento (sistemas de rotor-estator), la micronización, la molienda en húmedo, la emulsificación de microcanales, la emulsificación de membrana o la ultrasonificación. Otras técnicas se describen, p. ej., en el documento EP-A 0 937 412 (especialmente los párrafos [0008], [0014], [0015], [0022] a [0028]), el documento EP-A 1 008 380 (especialmente los párrafos [0005], [0007], [0008], [0012], [0022], [0023] a [0039]) y en el documento US 6.093.348 (especialmente la columna 2, línea 24 a la columna 3, línea 32; la columna 3, líneas 48 a 65; la columna 4, línea 53 a la columna 6, línea 60).

Etapa f)

40 La nanoemulsión/dispersión así obtenida, que es una dispersión de aceite en agua, se puede convertir después de la eliminación del disolvente orgánico (si está presente) en una composición sólida, p. ej., un polvo seco, utilizando cualquier tecnología convencional, tal como secado por pulverización, secado por pulverización en combinación con granulación en lecho fluido (esta última técnica comúnmente conocida como secado por pulverización fluidizado o FSD, por sus siglas en inglés), o mediante una técnica de captura de polvo (que da como resultado la formación de perlas) mediante la cual las gotitas de emulsión pulverizada se capturan en un lecho de un absorbente, tal como almidón, y posteriormente se secan.

Etapa g)

50 El secado puede realizarse mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica para conseguir el contenido de humedad residual deseado.

Preferiblemente, el secado de acuerdo con la etapa g) se lleva a cabo en lecho fluido. Este es también el modo de secado preferido si el procedimiento es un procedimiento industrial.

55 Si el procedimiento se lleva a cabo en modo discontinuo, el secado se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 30-70 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 35-65 °C, incluso más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 38-64 °C, lo más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C. El secado a estos intervalos de temperaturas puede durar entre 20 - 90 minutos, preferiblemente entre 30 - 70 minutos, más preferiblemente entre 30 - 45 minutos.

60 En un procedimiento llevado a cabo de manera continua, la etapa g) se lleva a cabo preferiblemente secando el polvo de forma continua en un lecho fluido con 4 zonas de temperatura diferentes. El tiempo total de permanencia en el lecho fluido puede ser de 1 a 5 horas.

65 Incluso más preferiblemente dichas 4 zonas de temperatura diferentes tienen las siguientes temperaturas:

Zona	Temperatura	Temperatura preferida	Temperatura más preferida
1	20-50 °C	25-45 °C	-
2	30-70 °C	35-65 °C	38-64 °C
3	45-65 °C	48-62 °C	-
4	45-80 °C	45-75 °C	50-73 °C

Realización adicional de la presente divulgación

5 La presente divulgación se dirige también a una formulación de un ingrediente lipófilo para la salud que comprende un ingrediente lipófilo para la salud, un coloide protector que comprende un almidón modificado y un emulsionante - independientemente del contenido de humedad residual y la pérdida por extrusión.

Ya se han dado arriba ejemplos y preferencias del ingrediente lipófilo para la salud.

10 El coloide protector puede ser almidón modificado (como se describe arriba, incluidas las preferencias) o una mezcla de un almidón modificado y azúcar (también como se describe arriba, incluyendo las preferencias).

15 Preferiblemente, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en mono-alcano C₁₀-C₂₀(dieno/trieno/pentaen)oatos de polioxietilen(x) sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20 (preferiblemente siendo x 4, 5 o 20), tri-alcano C₁₀-C₂₀ (dieno/trieno/pentaen)oatos de polioxietilen(x) sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20 (preferiblemente siendo x 4, 5 o 20), ésteres de azúcar, ésteres de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos.

20 Más preferiblemente, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monolaurato de polioxietilen (4) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (4) sorbitán, triestearato de polioxietilen (20) sorbitán, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, monooleato de polioxietilen (5) sorbitán, trioleato de polioxietilen (20) sorbitán y mezclas de los mismos.

25 Lo más preferiblemente, el emulsionante es monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán.

Las cantidades de los componentes individuales son las ya descritas arriba.

30 Preferiblemente, formulaciones de este tipo también tienen un contenido de humedad residual y/o una pérdida por extrusión como se describió arriba.

La presente invención se ilustra ahora en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

35 Se utilizaron las siguientes abreviaturas:

BHT = 3,5-diterc.-butil-4-hidroxi tolueno

40 BHA = 2-butil-4-hidroxi anisol

rpm = revoluciones por minuto

Ejemplo 1A-D

45 86,3 g de almidón alimentario modificado (Capsul HS de National Starch), 57,0 g de jarabe de glucosa (Glucidex IT 47 de Roquette) y 2,0 g de ascorbato de sodio se dispusieron en un recipiente de doble pared de 500 ml, se añadieron 80 g de agua desionizada y se disolvió la mezcla mientras se agitaba con un disco mezclador a 800 rpm y aproximadamente 45 °C, esta solución se denomina solución matriz. A continuación, se emulsionaron 23,2 g de una mezcla de aceite (20,3 g de acetato de vitamina A (2,8×10⁶ UI/g) y 2,9 g de BHT fundido a aproximadamente 65 °C) en esta matriz y se agitó durante 15 minutos. Durante la emulsión y la agitación, el disco mezclador se hizo funcionar a 4800 rpm. Después de esta emulsión, la fase interna de la emulsión tenía un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 137 nm (medido por difracción láser). La emulsión se diluyó con 40 g de agua desionizada y la temperatura se mantuvo a 65 °C.

55 Posteriormente, se dispusieron 1300 g de almidón de maíz (fluidificado con ácido silícico) en una cubeta de pulverización de laboratorio y se enfrió al menos a 0 °C. La emulsión se pulverizó en la cubeta de pulverización utilizando una boquilla de pulverización giratoria. Las partículas así obtenidas recubiertas de almidón de maíz se

ES 3 014 060 T3

separaron por tamizado (fracción de tamiz de 0,125 a 0,63 mm) del exceso de almidón de maíz y se secaron a temperatura ambiente utilizando una corriente de aire. Se obtuvieron 183 g de partículas recubiertas de almidón de maíz que tenían excelentes propiedades de fluidez, estaban completamente secas y se podían manipular muy bien. El ensayo se repitió cuatro veces. El polvo seco recogido se mezcló y se diluyó en cuatro partes para un secado adicional utilizando un secador de lecho fluidizado de laboratorio (Retsch): parte 1 sin (ejemplo 1A), parte 2 durante 10 minutos a 40 °C y 10 minutos a 50 °C (ejemplo 1B), parte 3 durante 30 minutos a 60 °C (ejemplo 1C) y parte cuatro durante 70 minutos a 60 °C (ejemplo 1D).

Los datos analíticos (contenido de humedad residual y pérdida por extrusión en comprimidos) así como los datos de estabilidad se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Acetato de vitamina A 250 CWS/S (ensayos de laboratorio): datos de estabilidad per se

<u>Condiciones de almacenamiento:</u> producto en bolsas de aluminio selladas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.				
Ejemplo / condiciones del procedimiento - parámetros medidos	Ejemplo 1A	Ejemplo 1B	Ejemplo 1C	Ejemplo 1D
Condiciones de secado adicionales	Sin secado adicional	10 minutos a 40 °C + 10 minutos a 50 °C	30 minutos a 60 °C	70 minutos a 60 °C
Contenido de humedad residual	5,9 %	4,8 %	3,6 %	2,9 %
Pérdida por extrusión en comprimidos	10,9 %	8,9 %	6,7 %	5,7 %
Retención de acetato de vitamina A (HPLC)				
- Inicial	100,0	100,0	100,0	100,0
- 1 mes	89,4	90,7	91,7	92,5
- 2 meses	78,2	81,7	85,7	87,3
- 3 meses	70,5	76,8	79,7	81,8
- 6 meses	51,8	62,0	66,5	69,6

El menor contenido de humedad residual, además de mejorar la estabilidad, también se traduce en una pérdida por extrusión significativamente menor durante la formación de comprimidos. La pérdida por extrusión se define como el porcentaje del material activo que se puede extraer de la formulación mediante un disolvente orgánico, después de haber sido formado en comprimidos bajo condiciones definidas. **Importante:** La matriz de la forma del producto no debe ser soluble en el disolvente orgánico. Como se sabe, la pérdida por extrusión se correlaciona con la estabilidad de los comprimidos.

Ejemplo 3A-D

En cada caso, se utilizó una determinada cantidad de la forma de venta real de acetato de vitamina A 325 CWS/S (DSM Nutritional Products AG, Kaiseraugst, Suiza) para un secado adicional utilizando un secador de fluidos de laboratorio (Retsch):

- a) sin secado adicional (ejemplo 3A)
- b) secado adicional durante 10 minutos a 30 °C (ejemplo 3B)
- c) secado adicional durante 45 minutos a 60 °C (ejemplo 3C)
- d) secado adicional durante 45 minutos a 60 °C (ejemplo 3D)

Los datos analíticos (contenido de humedad residual y pérdida por extrusión en comprimidos) se dan en la tabla 3.

ES 3 014 060 T3

Tabla 3: Acetato de vitamina A 325 CWS/S (Incremento de escala): datos de estabilidad per se

Condiciones de almacenamiento: producto en bolsas de aluminio selladas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.				
Ejemplo / condiciones del procedimiento - parámetros medidos	Ejemplo 3A	Ejemplo 3B	Ejemplo 3C	Ejemplo 3D
Condiciones de secado adicionales	Sin	10 minutos a 30 °C	30 minutos a 50 °C	30 minutos a 60 °C
Contenido de humedad residual	6,1 %	5,4 %	4,2 %	3,2 %
Retención de acetato de vitamina A (HPLC)				
	100,0	100,0	100,0	100,0
- Inicial	79,5	83,9	89,6	92,5
- 1 mes	68,6	76,7	80,6	84,3
- 2 meses	59,2	64,6	71,2	76,3
- 3 meses	41,3	47,6	55,0	60,4
- 6 meses	19,8	26,3	34,0	39,3
- 12 meses				

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de un ingrediente lipófilo para la salud, en donde el ingrediente lipófilo para la salud es acetato de vitamina A, que contiene
- 5 5 a 15 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de acetato de vitamina A y
- 1 a 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de DL-alfa-tocoferol o cualquier otro estabilizador y
- 10 30 a 50 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de almidón alimentario modificado y
- 20 a 35 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de sacarosa y 5 a 40 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de un recubrimiento de almidón de maíz, caracterizado por que la formulación tiene un contenido de humedad residual de $\leq 6,5$, basado en el peso total de la formulación.
- 15
2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene
- 10 a 15 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de acetato de vitamina A y
- 20 1 a 2 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de DL-alfa-tocoferol o cualquier otro estabilizador y
- 35 a 45 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de almidón alimentario modificado y
- 25 20 a 30 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de sacarosa y 15 a 25 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de un recubrimiento de almidón de maíz.
3. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene
- 30 11 a 12 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de acetato de vitamina A y
- 1 a 2 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de DL-alfa-tocoferol o cualquier otro estabilizador y
- 35 38 a 42 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de almidón alimentario modificado y
- 25 a 30 % en peso, lo más preferido 25 a 29 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de sacarosa y
- 40 18 a 22 % en peso, basado en el peso total de la formulación, de un recubrimiento de almidón de maíz.
4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde la formulación muestra una pérdida por extrusión de dicho ingrediente lipófilo para la salud de ≤ 18 % en peso, basado en el peso total del ingrediente lipófilo para la salud en la formulación, cuando se prensa para formar comprimidos.
- 45
5. La formulación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación contiene, además, un antioxidante, preferiblemente un antioxidante adecuado para alimentos, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en ascorbato de sodio, 2,6-diterc.-butil-4-metilfenol (BHT) y 2-terc.-butil-4-hidroxisol (BHA), galato de propilo, extracto de romero, ácido nordihidroguaiarético y mezclas de los mismos.
- 50
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en BHT, BHA y mezclas de los mismos.
- 55
7. La formulación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación contiene, además, un emulsionante, en donde el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en mono-alcano C₁₀-C₂₀(diene/trieno/pentaen)atos de polioxietilen(x) sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20, preferiblemente siendo x 4, 5 o 20, tri-alcano C₁₀-C₂₀ (diene/trieno/pentaen)atos de polioxietilen(x) sorbitán, siendo x un número entero en el intervalo de 4 a 20, (preferiblemente siendo x 4, 5 o 20, ésteres de azúcar, ésteres de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos.
- 60
8. Un comprimido que comprende una formulación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes.
9. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el comprimido es un comprimido multivitamínico.
- 65
10. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que comprende, además, sales minerales.