



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 276**

51 Int. Cl.:

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>A23K 1/16</b> (2006.01)  | <b>A23L 1/00</b> (2006.01)   |
| <b>A23L 1/05</b> (2006.01)  | <b>A23L 1/0522</b> (2006.01) |
| <b>A23L 1/275</b> (2006.01) | <b>A23L 1/303</b> (2006.01)  |
| <b>A61K 8/67</b> (2006.01)  | <b>A61K 9/10</b> (2006.01)   |
| <b>A61K 31/07</b> (2006.01) | <b>C09B 61/00</b> (2006.01)  |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08707899 .4**

96 Fecha de presentación : **15.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2111125**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.10.2009**

54 Título: **Formulaciones líquidas que contienen carotinoideas.**

30 Prioridad: **16.01.2007 EP 07100633**  
**30.03.2007 EP 07105349**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.06.2011**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Köpsel, Christian y**  
**Feldthusen Jensen, Jesper**

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

ES 2 361 276 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 líquidas, que contienen carotinoides.

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas, a procedimientos para su obtención, así como a su empleo como aditivo en piensos para animales y en artículos comestibles.

5 La formulación de carotinoides representa un reto especial como consecuencia de su mala solubilidad en agua y de su inestabilidad química. Por lo tanto, existían numerosos intentos para llevar a cabo la preparación de formulaciones de carotinoides que, por un lado, fuesen estables y que, por otro lado, presentasen una buena biodisponibilidad y que suministrasen los rendimientos de color deseados con ocasión de su aplicación. Las formulaciones líquidas de carotinoides son especialmente interesantes, puesto que se elimina la obtención de los  
10 carotinoides en forma de polvo y la preparación de una formulación líquida por parte del usuario.

La obtención de partículas primarias de carotinoides con un tamaño de partícula a escala nanométrica es esencial, con el fin de conseguir una biodisponibilidad y un rendimiento de color suficientes. Con objeto de llevar a cabo la preparación de tales partículas, han sido empleados en el estado de la técnica procedimientos de molienda tales como los que están descritos, por ejemplo, en las publicaciones WO 91/06292 y WO 94/19411. La molienda de los  
15 carotinoides se lleva a cabo por medio de un molino de coloides en medios acuosos o en medios oleaginosos, con lo que se alcanzan tamaños de partícula a escala nanométrica.

La publicación EP 1 460 060 A describe la obtención de suspensiones de luteína por medio de la molienda en un aceite. De igual modo, dicha publicación describe formulaciones de luteína, que pueden ser dispersadas en agua fría, cuyas formulaciones son preparadas por medio de la disolución de la luteína en un disolvente orgánico, no  
20 miscible con el agua y su encapsulación en almidón modificado en presencia de un emulsionante.

La publicación US 2005/0084462 describe la obtención de una mezcla de colorantes para su aplicación en artículos comestibles, en productos farmacéuticos y cosméticos, por medio de la molienda de un colorante en agua, en presencia de goma arábiga, que actúa como soporte y, a continuación, por calentamiento a una temperatura comprendida entre 30 y 60 °C.

25 La publicación US 5,827,539 describe la molienda de una dispersión de un carotinoide en aceite, la formación de una emulsión con una mezcla, que está constituida por almidón, por azúcar, y por un antioxidante y un secado subsiguiente por pulverización.

La publicación WO 9613178 describe la obtención de concentrados estables de licopina por medio de la molienda de la licopina en un medio líquido, en el que la licopina sea esencialmente insoluble. A título de medio líquido son  
30 empleados la glicerina, el propilenglicol o el etanol. Sin embargo, no es empleado un hidrocoloide.

La publicación WO 96/23429 describe la obtención de suspensiones oleaginosas de astaxantina, con tamaños de partícula con un valor < 2 µm, por medio de la molienda de la astaxantina, siendo aportado un aceite durante o después de la molienda. No se ha divulgado la aplicación de coloides protectores ni de emulsionantes. Debe indicarse que las partículas tienen tendencia a aglomerarse. Por lo tanto, se toma en consideración una  
35 estabilización adicional por medio de la conservación de la suspensión por debajo de la temperatura de solidificación.

La publicación WO 93/04598 describe la obtención de una composición de carotinoide, que contiene un carotinoide en un aceite, una dispersión de un formador de matriz, que puede ser dispersado en agua, por ejemplo un azúcar, y de un estabilizante, por ejemplo gelatina o caseína y que contiene un emulsionante así como, en caso dado, un  
40 disolvente no oleaginoso, tal como la glicerina.

La publicación DE 10 2004 046026 describe un procedimiento para llevar a cabo la obtención de polvos secos de un carotinoide, según el cual se lleva a cabo la dispersión de un carotinoide en una solución acuosa, en dispersión molecular o en dispersión coloidal, de una mezcla constituida por isomaltosa y por un coloide protector y la dispersión formada se transforma en un polvo seco por medio de la separación del agua y, en caso dado, del disolvente, que  
45 ha sido empleado de manera adicional.

La publicación DE 3119383 describe un procedimiento para llevar a cabo de obtención de preparados de carotinoide en forma de polvo, que están distribuidos de una manera muy fina, en los que el carotinoide tiene, de manera esencial, un tamaño de partícula situado por debajo de 0,5 µm, según el cual se lleva a cabo la disolución de un carotinoide en un disolvente orgánico volátil, miscible con el agua, a una temperatura comprendida entre 50°C y 170°C, en el transcurso de un tiempo menor que 10 segundos, precipitándose inmediatamente el carotinoide en forma de dispersión coloidal, a partir de la solución en dispersión molecular, que ha sido obtenida, por medio de un  
50 mezclado rápido con una solución acuosa de un coloide hinchable, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 50°C,

y la dispersión obtenida se libera, en forma en sí conocida, del disolvente y del medio de dispersión.

La publicación US-3,110,598 describe un procedimiento para llevar a cabo la obtención de una preparación, que contiene carotinoide distribuido de una manera muy fina, según el cual se lleva a cabo la emulsión de una solución de un carotinoide en un disolvente volátil, insoluble en agua, en una solución acuosa, que contiene un coloide hinchable y se elimina de la emulsión el disolvente volátil, insoluble en agua.

La publicación EP-A-1 228 705 describe un procedimiento para llevar a cabo la obtención de polvo seco de un carotinoide por medio de la dispersión de un carotinoide en una solución acuosa, en dispersión molecular o en dispersión coloidal, de una mezcla constituida por lactosa y por un coloide protector y por medio de la transformación de la dispersión formada en un polvo seco, siendo empelado a título de coloide protector, al menos, una proteína de soja.

La presente invención tiene como tarea, proporcionar una formulación líquida de carotinoide, que pueda ser obtenida de manera sencilla y que pueda ser aplicada por parte del usuario sin un gasto adicional.

De manera sorprendente, se ha encontrado ahora, que esta tarea se resuelve por medio de una formulación líquida, que contiene, al menos, un alcohol miscible con el agua, además de un carotinoide y de un coloide protector hidrófilo.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención consiste en una formulación líquida, que comprende, al menos, un carotinoide, un coloide protector hidrófilo en forma de succinato de octenilo-almidón, y glicerina, tomando el tamaño medio de partícula de los cristales de carotinoide y del coloide protector hidrófilo un valor  $< 5 \mu\text{m}$ .

A título de carotinoides pueden ser empleados los representantes conocidos, que pueden ser accesibles a partir de fuentes naturales o por vía sintética. En este caso, pueden ser empleados los representantes conocidos, que pueden ser accesibles a partir de fuentes naturales o por vía sintética. Ejemplos a este respecto son la  $\beta$ -carotina, la lycopina, la luteína, la astaxantina, la zeaxantina, la criptoxantina, la citranaxantina, la cantaxantina, la echinenona, la bixina, el  $\beta$ -apo-4-carotinal, el  $\beta$ -apo-8-carotinal, los ésteres del ácido  $\beta$ -apo-4-carotinoico, de manera individual o en forma de mezcla. Son preferentes la astaxantina, la  $\beta$ -carotina, el  $\beta$ -apo-8-carotinal, el éster de etilo del ácido  $\beta$ -apo-8'-carotinoico, la cantaxantina, la citranaxantina, la echinenona, la luteína, la lycopina y la zeaxantina. Son especialmente preferentes la astaxantina y la cantaxantina y, de manera especial, la astaxantina.

En general, los carotinoides presentan un tamaño de partícula situado en el intervalo comprendido entre 50 nm y 5  $\mu\text{m}$ , de manera preferente situado en el intervalo comprendido entre 100 nm y 5  $\mu\text{m}$ , de manera especialmente preferente situado en el intervalo comprendido entre 100 nm y 3  $\mu\text{m}$ , de manera muy especialmente preferente situado en el intervalo comprendido entre 150 nm y 2  $\mu\text{m}$  y, de manera especial, en el intervalo comprendido entre 200 nm y 1  $\mu\text{m}$ .

A título de coloide protector hidrófilo es empleado el succinato de octenilo-almidón. Pueden ser adquiridos en el comercio los productos correspondientes bajo la denominación de Purity Gum 2000 de la firma National Starch o bajo la denominación de Clear Gum CO 01 de la firma Roquette, Hi Cap 100 o bajo la denominación de Capsul de la firma National Starch.

Las formulaciones, de conformidad con la invención, contienen glicerina.

De una manera general, los carotinoides están contenidos en las formulaciones, de conformidad con la invención, en una cantidad situada en el intervalo comprendido entre un 0,1 y un 50 % en peso, de manera preferente en un intervalo comprendido entre un 0,2 y un 30 % en peso y, de manera especial, en un intervalo comprendido entre un 1,0 y un 15 % en peso, referido al peso total de la formulación.

La cantidad del coloide protector hidrófilo se encuentra situada en el intervalo comprendido entre un 1 y un 40 % en peso, de manera preferente en el intervalo comprendido entre un 2 y un 30 % en peso y, de manera especial, en el intervalo comprendido entre un 3 y un 25 % en peso.

La relación en peso entre el carotinoide y el coloide protector hidrófilo se encuentra situada, en general, en el intervalo comprendido entre 5:1 y 1:5, de manera preferente se encuentra en el intervalo comprendido entre 3:1 y 1:3. De una manera general, la cantidad de glicerina se encuentra situada en el intervalo comprendido entre un 30 y un 95 % en peso, de manera especial se encuentra situada en el intervalo comprendido entre un 30 y un 90 % en peso y, de manera especialmente preferente, se encuentra situada en el intervalo comprendido entre un 35 y un 90 % en peso, referido al peso total de la formulación.

Las formulaciones, de conformidad con la invención, pueden contener agua en una cantidad de hasta un 40 % en peso inclusive, de manera preferente de hasta un 35 % en peso inclusive, referido al peso total de la formulación.

De manera preferente las formulaciones, de conformidad con la invención, no contienen un aceite.

Con objeto de aumentar la estabilidad del producto activo frente a la degradación por oxidación es ventajoso aportar estabilizantes tales como el  $\alpha$ -tocoferol, el t-butilhidroxitolueno, el t-butilhidroxianisol, el ácido ascórbico o la etoxiquina.

5 Por otra parte, las formulaciones de conformidad con la invención pueden contener productos auxiliares, tales como los espesantes, las grasas endurecidas, los formadores de quelatos, por ejemplo las sales alcalinas o las alcalinotérricas del ácido cítrico, del ácido fitánico o el ácido fosfórico y/o los emulsionantes. Ejemplos de emulsionantes son el palmitato de ascorbilo, los ésteres de poliglicerina de los ácidos grasos, tales como el 3-poli-  
10 ricinoleato de poliglicerina (PGPR 90), los ésteres de sorbitan de los ácidos grasos, tales como el monostearato de sorbitan (Span 60), el monooleato de sorbitan PEG(20), los ésteres de propilenglicol de los ácidos grasos o los fosfolípidos, tal como la lecitina.

15 Para llevar a cabo la obtención de las formulaciones, de conformidad con la invención, se muele en la glicerina una dispersión del carotinoide y del coloide protector hidrófilo. Sin embargo, una parte de la glicerina puede ser aportada también dura te la molienda. La molienda se prosigue hasta que se alcance un tamaño medio de partícula de los  
20 cristales de carotinoide y del coloide protector hidrófilo con un valor  $< 5 \mu\text{m}$ , de manera preferente con un valor  $< 1 \mu\text{m}$ . Como dispositivo para llevar a cabo la molienda pueden ser empleados los dispositivos usuales, que son conocidos por el técnico en la materia, por ejemplo los molinos de coloides, los molinos de bolas, tales como el Dynamill tipo KDL o el Multilab.

25 Las formulaciones, de conformidad con la invención, pueden ser aportadas directamente a preparaciones acuosas o no acuosas. Sin embargo, también pueden ser diluidas todavía más con el alcohol empleado, como paso previo al aporte.

30 Las formulaciones son adecuadas, entre otras cosas, como producto aditivo para los piensos de los animales y para las preparaciones destinadas a los artículos comestibles o bien para piensos compuestos, como agente para llevar a cabo la obtención de preparaciones farmacéuticas y cosméticas, así como para llevar a cabo la obtención de  
35 preparados para complementos alimenticios en el sector humano y veterinario. De manera preferente, las suspensiones pueden ser empleadas a modo de aditivo para piensos en la alimentación animal, por ejemplo por medio de su incorporación por mezcla en pellas de pienso durante la extrusión o por medio de la aplicación superficial o bien por medio de la pulverización superficial sobre pellas de pienso. La aplicación como aditivo para  
40 piensos se lleva a cabo, de manera especial, por medio de la pulverización superficial directa de las formulaciones de conformidad con la invención, por ejemplo según la denominada aplicación después de la formación de las pellas "post-pelleting application". De manera preferente, se cargan las pellas de pienso con las formulaciones bajo presión reducida.

45 Los campos típicos para la aplicación en el sector de los artículos comestibles son, por ejemplo, el aporte de vitaminas a, y la coloración de, bebidas, de productos lácteos tal como el yogur, las bebidas lácteas mixtas y el helado de leche así como los polvos para flan, los productos de huevo, las mezclas de polvo para pastelería y productos de confitería. En el sector de la cosmética pueden ser empleadas las suspensiones oleaginosas, por ejemplo, para agentes decorativos destinados al cuidado corporal, por ejemplo en forma de una crema, de una loción, como lápiz de labios o en forma de maquillaje.

50 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por los complementos alimenticios, los piensos para animales, los artículos comestibles así como las preparaciones cosméticas y farmacéuticas, que comprendan las formulaciones de conformidad con la invención. Son preferentes los piensos para animales, de manera especial las pellas de pienso para animales, que estén cargadas con las formulaciones.

55 Debe entenderse por el concepto de preparadas para complementos alimenticios, así como por el concepto de preparaciones farmacéuticas, entre otros, las tabletas, las grageas así como, de manera preferente, las cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, que comprendan las formulaciones de conformidad con la invención.

Los ejemplos siguientes explican la invención sin limitarla.

### Ejemplo 1

Obtención de una dispersión de  $\beta$ -carotina al 10,5 %

50 Se dispusieron inicialmente en un vaso de precipitados, de 2 litros, 784,16 g de glicerina y se incorporaron bajo agitación 110,84 g (contenido en  $\text{H}_2\text{O}$  5,27 %) del producto Purity Gum 2000 (succinato de octenilo-almidón). A continuación se incorporaron bajo agitación 105,0 g de  $\beta$ -carotina cristalina, hasta que estuvo humectada por completo (entre 30 y 40 minutos). La dispersión, obtenida de este modo, fue sometida a una molienda con un

5 Dynomill-Multilab con empleo de bolas de SiLi Beads Zr, estabilizado con itrio y con un diámetro comprendido entre 0,4 y 0,6 mm, de la firma Siegmund Lindner. El recipiente para la molienda estaba cargado con 400 ml de estas bolas para la molienda. La molienda se llevó a cabo a una temperatura situada en el intervalo comprendido entre 54 y 70 °C, con un intersticio de fricción de 0,10 mm y con un número de revoluciones de 2.986 revoluciones por minuto.

### Ejemplo 2

Obtención de una dispersión de  $\beta$ -carotina al 7,0 %

10 De conformidad con el procedimiento, que ha sido descrito en el ejemplo 1, se llevó a cabo la molienda de una dispersión constituida por 210,0 g de  $\beta$ -carotina cristalina, 221,68 g del producto Purity Gum 2000 (contenido en H<sub>2</sub>O 5,27 %) y 2.568,32 g de glicerina. La molienda se llevó a cabo a una temperatura situada en el intervalo comprendido entre 52 y 68 °C. Al cabo de 1,5 h se obtuvo una dispersión muy fluida, en la que la  $\beta$ -carotina tenía un tamaño de partícula de 438 nm.

**REIVINDICACIONES**

1. Formulación líquida, que comprende, al menos, un carotinoide, un coloide protector hidrófilo, en forma de succinato de octenilo-almidón, y glicerina, teniendo el tamaño medio de partícula de los cristales de carotinoide y del coloide protector hidrófilo un valor  $< 5 \mu\text{m}$ .
2. Formulaciones según la reivindicación 1, que contienen desde 0 hasta un 40 % en peso de agua.
- 5 3. Formulación según la reivindicación 1 o 2, en la que el carotinoide está constituido por la astaxantina, la  $\beta$ -carotina, el  $\beta$ -apo-8'-carotinal, el éster de etilo del ácido  $\beta$ -apo-8'-carotinoico, la cantaxantina, la citranaxantina, la echinenona, la luteína, la licopina o la zeaxantina.
4. Formulaciones según una de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el carotinoide está constituida por la astaxantina.
- 10 5. Empleo de las formulación según una de las reivindicaciones 1 a 4 como aditivo para piensos para animales, para artículos comestibles y para complementos alimenticios así como para agentes farmacéuticos y cosméticos.
6. Piensos para animales, artículos comestibles y complementos alimenticios, que comprenden la formulación según una de las reivindicaciones 1 a 4.