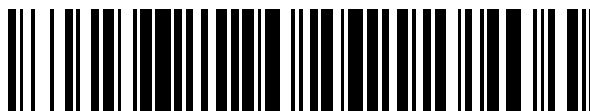


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 136**

51 Int. Cl.:

A23K 1/16 (2006.01)

A23L 1/22 (2006.01)

A23P 1/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2009 E 09756037 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2358215**

54 Título: **Procedimiento de protección de principios activos utilizando glicerol**

30 Prioridad:

27.10.2008 FR 0857289

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2013

73 Titular/es:

**LABORATOIRES PHODÉ (50.0%)
Z.I. Albipôle Avenue de la Martelle
81150 Terssac, FR y
INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE
TOULOUSE (INPT) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ECLACHE, DANIEL;
ETIENNE, PIERRE;
NOIROT, VIRGINIE;
MOULOUNGUI, ZÉPHIRIN y
BACHAR, ZÉBIB**

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 396 136 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

Procedimiento de protección de principios activos utilizando glicerol.

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de protección de principios activos utilizados en el campo de la alimentación. Los principios activos extraídos de moléculas naturales se asocian al glicerol y sus derivados para la preparación de productos finales estables que permiten proporcionar diversos beneficios a los consumidores de los mismos.
- 10 A fin de paliar ciertas carencias en los seres humanos o con el objetivo de mejorar los rendimientos de producción en animales, se utilizan habitualmente complementos dietéticos. De este modo, diversos tipos de moléculas se pueden agregar a la dieta para obtener beneficios de distinta naturaleza, ya sea en lo que se refiere al crecimiento, la producción láctea, la estimulación de las defensas naturales, etc. Por ejemplo, se añaden a la dieta de los animales algunos aceites esenciales para evitar los trastornos digestivos debidos a la proliferación de bacterias patógenas en el intestino. Se pueden administrar extractos vegetales antioxidantes a mamíferos en período de *peripartum* para evitar problemas sanitarios relacionados con fenómenos de radicales especialmente importantes durante este período.
- 15 El efecto esperado de dichos complementos se mitiga en parte por el hecho de que se degradan prematuramente de un modo natural a través del tracto digestivo antes de alcanzar las zonas de absorción realmente eficaces. Dichos complementos activos se pueden degradar asimismo debido a las agresiones ambientales durante el almacenamiento, manipulación e incluso aplicación de los mismos (por ejemplo, el estrés térmico y la exposición a la luz). Ello provoca una asimilación inferior por parte del organismo y, por lo tanto, un
- 20 peor resultado en lo que se refiere a la producción.
- Una solución a dicho problema comprende proteger los principios activos de dichos complementos de tal modo que no experimenten dichos fenómenos de degradación no pretendidos.
- 25 Por lo tanto, se consideran principalmente las soluciones de recubrimiento. Estas comprenden la creación de una capa protectora que rodea el producto final mediante aceite de palma, polímeros sintéticos (metilcelulosa) o naturales (alginato). Se han desarrollado asimismo soluciones que comprenden su inclusión en un soporte absorbente inerte (dextrina, ciclodextrina, sílice). Los procedimientos de protección existentes implican únicamente un solo sistema de protección. Un procedimiento de este tipo se describe, por ejemplo, en la patente US n. 5.560.919.
- 30 Los sistemas de protección molecular conocidos actualmente implican generalmente complejos de moléculas lipídicas anfífilas distribuidas en forma de microemulsión, de liposoma con un tamaño comprendido entre 5 y 20 nm o, en una escala algo mayor, de nanoemulsión o incluso de nanopartículas biopoliméricas con un tamaño comprendido entre 10 y 1000 nm (H. Chen *et al.* *Foodtechnology* 03/06 30-36; Gaysinsky, S. *et al.* *J Food Protect.* 2005, 68: 1359-1366; Were, L.M., J. Agric. *Food Chem.*, 2004, 51: 8073-8079; Weiss J. *et al.* In «*Encyclopedia of Surface and Colloid Science*», 2002, 3123-3151. Marcel Dekker, Nueva York).
- 35 Se pueden encapsular moléculas bioactivas en el interior de partículas de sílice mediante polimerización sol - gel o con reacciones químicas de emulsiones (K. Kataoka *et al.* *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001; I. Gill, *J. Am. Chem. Soc.* 1998; J. Livage, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 1996; K. S. Finnie, *J. Mater. Chem.* 2000; S. Dire, *Eur. Mater. Res. Soc. Monogr.* 1992; S. Boninsegna, M. Rossi, *J. Biotechnol.* 2003; C. Barbé *et al.*, *Adv. Mat.* 2004).
- 40 La quelación es un proceso fisicoquímico conocido en el que se forma un complejo (quelato) entre un ligando (quelante) y un catión (o átomo) metálico (quelatado). Durante la reacción de quelación, se dispersan moléculas anfífilas (tensioactivo) en un disolvente polar. Dicho disolventes se evaporan y se recuperan generalmente tras la quelación, lo que implica una gran demanda energética e instalaciones de purificación a fin de reciclar el disolvente recuperado para otra síntesis. Se realiza mediante interacciones hidrófobas, autoensamblajes de
- 45 fases estables de distintas formas (micela, micela inversa, bicapa, vesícula, fase laminar, fase hexagonal inversa; fase esponjosa, fase cúbica bicontinua).
- Los disolventes utilizados en los procesos industriales de quelación del principio activo resultan muy conocidos. Entre ellos, se utiliza el etanol.
- 50 Sorprendentemente, el presente solicitante se ha centrado en otro tipo de compuesto para desempeñar el papel de disolvente: la glicerina y sus derivados.
- 55 Dichos compuestos están ampliamente disponibles ya que se producen al final de la cadena en muchas industrias, en particular en la producción de biocombustibles. Se utilizan como alternativa natural al propilenglicol, que es un disolvente procedente de la industria petroquímica. La glicerina es un subproducto bruto de la producción de diéster y contiene un porcentaje variable de glicerol según su calidad de purificación. Entre los derivados del glicerol y, por lo tanto, de la glicerina, el monolaurato de glicerol (MLG) se utiliza igualmente en el procedimiento según la presente invención. El MLG desempeña una acción antimicrobiana y se puede utilizar

como emulsionante.

Dichos compuestos presentan además la ventaja de ser alimenticios. Por lo tanto, pueden conservarse en el producto final y los consumidores los pueden ingerir sin problema alguno de toxicidad.

5 El desarrollo de un procedimiento que permita valorizar la glicerina y sus derivados constituye, por lo tanto, un aspecto particularmente ventajoso. Hasta la fecha, se han considerado ciertos intentos de valorización del glicerol en distintos campos tales como el cosmético, el farmacéutico o incluso el ecológico (sustitución del disolvente petroquímico, con frecuencia contaminante y poco biodegradable, en las formulaciones industriales tales como pinturas, colas, barnices, agentes de tratamiento de superficies, etc.). Se ha explorado la cadena alimentaria, en particular con respecto a la utilización del glicerol, como aporte energético diario para los animales con déficit de energía. Pero hasta ahora no se ha considerado el glicerol en una aplicación doble que permita tanto utilizar sus propiedades alimenticias como sus propiedades como disolvente.

10 La presente invención comprende, por lo tanto, un nuevo modo de asociación molecular de aditivos, utilizando el glicerol y sus derivados, destinados a incorporarse en los alimentos mediante su quelación, lo que permite formar un material que se presenta en forma de polvo seco organosilícico. El procedimiento según la presente invención permite alcanzar una sinergia entre una pluralidad de compuestos utilizados para proteger y aportar principios activos según tres niveles de protección: una protección molecular mediante quelación, una protección contra las agresiones externas mediante disolución micelar y, por último, una protección mediante adsorción física y química.

15 El procedimiento original desarrollado permite obtener un quelato del principio activo mediante la síntesis de un modo significativamente más rápido y menos costoso que los modos convencionales descritos en las publicaciones. De este modo, se reducen significativamente las temperaturas y los tiempos.

20 A título comparativo, la producción convencional de un quelato cuproso de curcumina se realiza en una atmósfera controlada (nitrógeno) en etanol y dura 3 h; el complejo se lava con agua y etanol para eliminar la curcumina libre y se seca a continuación al vacío para obtener un polvo (Barik *et al.*, *Free Radical Biology & Medicine* 39 (2005): 811-822). En el caso de la presente invención, el quelato se produce a presión atmosférica, el disolvente se conserva, no se elimina la curcumina que no ha formado complejo y puede protegerse con ascorbato de sodio. La forma pulverulenta no se obtiene por secado sino por adsorción, que es más económica desde el punto de vista energético. La etapa de quelación dura una media hora.

25 Las ventajas del procedimiento según la presente invención comprenden, además, un bajo consumo energético, la economía en los átomos utilizados, el aspecto no contaminante, la selección y la activación en el proceso de liberación del principio activo.

30 La ingestión del complejo final del principio activo protegido obtenido según el procedimiento de la presente invención implica:

- 35
1. proporcionar un antioxidante,
 2. proporcionar un bactericida,
 3. proporcionar energía,
 4. proporcionar un potenciador de la actividad enzimática digestiva.

40 Dichas cuatro acciones proporcionan un aumento del rendimiento zootécnico de los animales, tal como por ejemplo un aumento de la producción de leche de vaca o incluso un mejor aporte dietético o incluso la inhibición del estrés oxidativo que tiene como resultado un mejor estado de salud general o incluso una mejora del rendimiento reproductor. En el caso del ser humano, los principios activos protegidos según la presente invención pueden contribuir en la prevención de enfermedades relacionadas con las especies reactivas de oxígeno tales como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

45 Estas ventajas se consiguen mediante la presente invención que comprende más específicamente un procedimiento para la protección de los principios activos utilizados en la alimentación animal y humana, caracterizado porque comprende las etapas siguientes, realizadas a una temperatura inferior o igual a 60 °C y en una atmósfera no controlada:

- 50
- mezclar un principio activo con un catión de metal en presencia de agua y glicerol durante una reacción de quelación para obtener un primer complejo,
 - mezclar dicho primer complejo obtenido en la etapa anterior con monolaurato de glicerol que presenta un grado de pureza superior al 30% durante una reacción de emulsificación para obtener una emulsión,

- mezclar la emulsión obtenida en la etapa anterior con una fuente de sílice amorfa durante una reacción de adsorción para obtener un complejo final del principio activo protegido.

5 Los principios activos utilizados en el contexto de la presente invención presentan un grupo funcional β -dicetona estabilizado mediante un grupo funcional enólico. Se trata más particularmente de la curcumina, la rutina, la quercetina, la hesperitina, la naringenina, la miricetina, la luteolina o la genisteína; preferentemente, la curcumina.

10 La curcumina o diferuloilmetano es el pigmento principal de la cúrcuma (*Curcuma longa*), sin que tenga importancia alguna la especie vegetal inicial en el contexto de la presente invención. Se utiliza en los alimentos por sus cualidades organolépticas, entre ellas el color, pero presenta asimismo propiedades medicinales relacionadas con un poder antioxidante importante así como un efecto antiinflamatorio reconocido.

Dicha molécula es, por lo tanto, de gran interés, como tal, en la dieta y desde un punto de vista más general por los beneficios en la salud. Sin embargo, el organismo no la asimila particularmente bien debido a su inestabilidad en forma libre. Ello explica el interés particularmente ventajoso del procedimiento desarrollado según la presente invención con respecto a dicha molécula en cuestión.

15 El principio activo forma un complejo por quelación en presencia de cationes metálicos que se pueden seleccionar de entre magnesio, cobre y zinc. El rendimiento de la complejación varía en función de los cationes y resulta particularmente ventajoso utilizar magnesio.

20 Alternativamente, la reacción de quelación se puede realizar en presencia de una sal de ascorbato tal como el ascorbato de sodio. En el caso en el que el rendimiento de la complejación sea inferior al 100%, el ascorbato de sodio forma un complejo con el principio activo libre; el ascorbato completa la etapa de protección molecular.

25 Se ha observado que con un porcentaje inferior al 30% de pureza del monolaurato de glicerol, la etapa posterior a la emulsificación no provoca la formación de un complejo estructurado, permitiendo una protección óptima del principio activo. Preferentemente, el grado de pureza del monolaurato de glicerol estará comprendido entre el 70 y el 98%, expresado como porcentaje de α -monoglicerol. Se ha de indicar que cuanto mayor sea la cantidad en α -monoglicerol del monolaurato de glicerol, más fácilmente se podrá realizar y más estable resultará la emulsión.

Según unas características ventajosas, de acuerdo con los objetivos de economía del procedimiento según la presente invención, la reacción de emulsificación se realiza entre 50 y 60 °C y la reacción de adsorción entre 40 y 60 °C.

30 El procedimiento descrito de este modo permite obtener un complejo final del principio activo protegido particularmente apto para utilizar como un complemento alimenticio para seres humanos o animales.

Las figuras 1 y 2 permiten comparar la estabilidad de la curcumina sola (figura 1), antes de la protección, y la estabilidad de la curcumina protegida con el procedimiento según la presente invención (figura 2). El tiempo se expresa en minutos en la figura 1, mientras que en la figura 2 se expresa en horas.

35 La estabilidad del producto final según la presente invención se analizó in vitro en unas condiciones de pH próximas a las condiciones fisiológicas (pH aproximadamente de 2 para el estómago de los monogástricos o el cuajar de los poligástricos), un pH próximo al neutro para el intestino delgado de los monogástricos o poligástricos o el rumen de los poligástricos). Se alcanzó una estabilidad de aproximadamente el 85% tras 30 h para la curcumina protegida según la presente invención (figura 2) con respecto a una estabilidad comprendida entre el 30 y el 50% tras 5 min para la curcumina sola (figura 1).

40 **Ejemplo**

El ejemplo siguiente se proporciona a título ilustrativo de la presente invención y en ningún caso se puede interpretar como limitativo y restrictivo del alcance de la presente solicitud.

1) Quelación de la mezcla previa nº 1

45 Se calienta agua (15,74%) y glicerol con una pureza del 98% (17,76%) a una temperatura comprendida entre 50 y 60 °C en un recipiente con agitación suave.

Se añade el oligoelemento (sulfato de zinc), un 4,63%, a la mezcla de agua / glicerol calentada, se mantiene a una temperatura comprendida entre 50 y 60 °C con agitación suave.

Se mezcla con un emulsionante - dispersor durante un tiempo que depende de la cantidad a tratar y del material.

Se añade la curcumina (5,92%) a la mezcla de agua / glicerol / sulfato de cinc.

50 Se mezcla con un emulsionante - dispersor durante un tiempo que depende de la cantidad a tratar y del material.

ES 2 396 136 T3

Se añade el ascorbato de sodio (3,19%) a la mezcla de agua / glicerol / sulfato de cinc / curcumina, manteniéndose a una temperatura comprendida entre 50 y 60 °C con agitación suave.

Se mezcla con un emulsionante - dispersor durante un tiempo que depende de la cantidad a tratar y del material.

Rendimiento de la complejación >40%

5 2) Emulsión - mezcla previa nº 2

Se añade el derivado de glicerol (monolaurato de glicerol con una pureza del 84%, expresado en α -monoglicérido) calentado previamente a una temperatura comprendida entre 50 y 60 °C (17,76%) en la mezcla previa n. 1 una sola la vez y se mantiene la temperatura a 55 °C con agitación pasiva durante la introducción del monolaurato de glicerol.

10 Se mezcla con un emulsionante - dispersor durante un tiempo que depende de la cantidad a tratar y del material.

3) Adsorción

Se dispone la mezcla previa n. 2 (65%) a una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C en soporte de ácido silícico precipitado seco (35%).

Se mezclar utilizando un mezclador adecuado.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la protección de los principios activos utilizados en la alimentación animal y humana, **caracterizado porque** comprende las etapas siguientes, realizadas a una temperatura inferior o igual a 60 °C y en una atmósfera no controlada:
 - 5 - mezclar un principio activo con un catión de metal en presencia de agua y glicerol durante una reacción de quelación para obtener un primer complejo,
 - mezclar dicho primer complejo obtenido en la etapa anterior con monolaurato de glicerol que presenta un grado de pureza superior al 30% durante una reacción de emulsificación para obtener una emulsión,
 - 10 - mezclar la emulsión obtenida en la etapa anterior con una fuente de sílice amorfa durante una reacción de adsorción para obtener un complejo final del principio activo protegido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el principio activo presenta un grupo funcional β -dicetona estabilizado mediante un grupo funcional enólico.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el principio activo se selecciona de entre la curcumina, la rutina, la quercetina, la hesperitina, la naringenina, la miricetina, la luteolina o la genisteína.
4. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado porque** el principio activo es preferentemente curcumina.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los cationes metálicos se seleccionan de entre magnesio, cobre y cinc.
- 20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de quelación se realiza en presencia de una sal de ascorbato.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el grado de pureza del monolaurato de glicerol añadido durante la reacción de emulsificación está comprendido entre el 70 y el 98%.
- 25 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el grado de pureza del monolaurato de glicerol añadido durante la reacción de emulsificación se expresa como porcentaje de α -monoglicerol.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de emulsificación se realiza entre 50 y 60 °C.
- 30 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de absorción se realiza entre 40 y 60 °C.
11. Utilización del producto obtenido mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de los complementos alimentarios para seres humanos o animales.

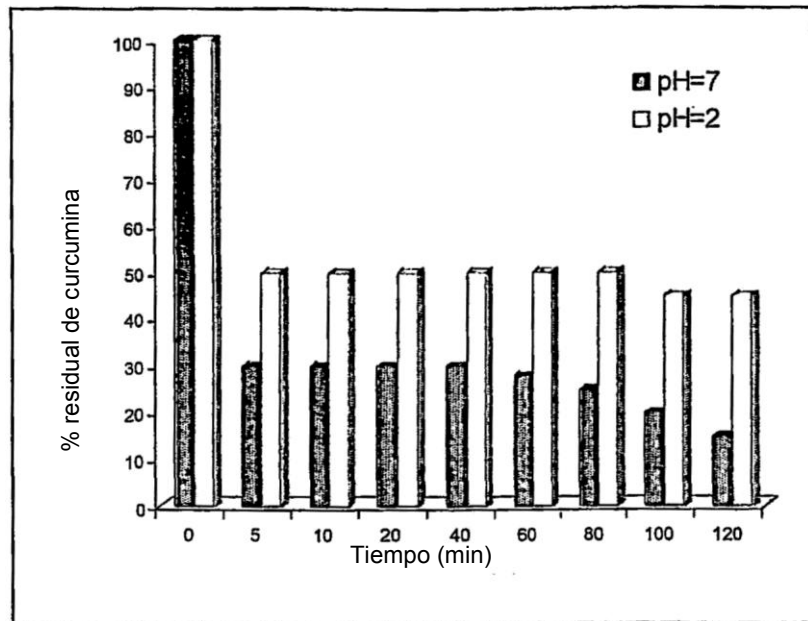


FIGURA 1

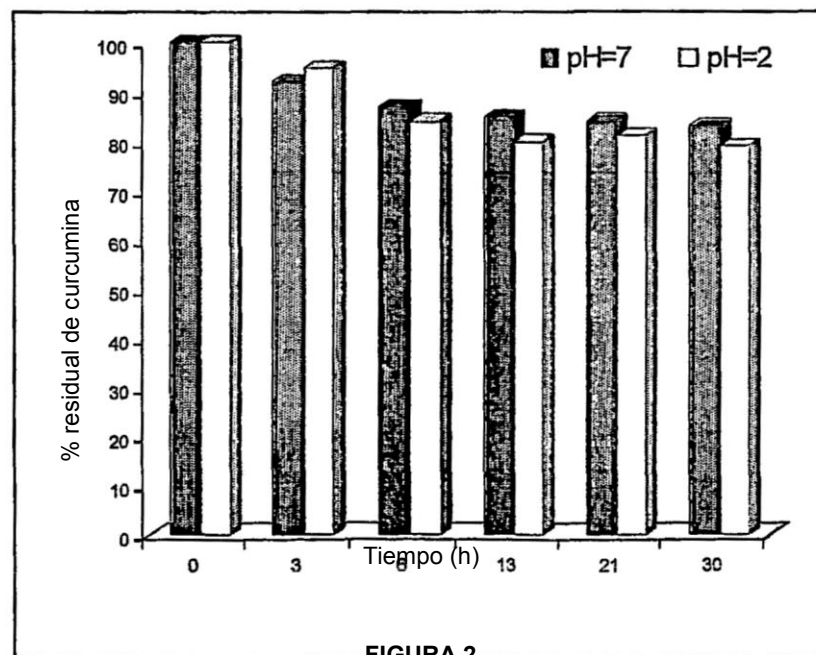


FIGURA 2