

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 330**

51 Int. Cl.:

**C12P 19/62** (2006.01)

**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2005** **E 05801702 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013** **EP 1846566**

54 Título: **Cristales en forma de aguja estables de natamicina.**

30 Prioridad:

**28.10.2004 EP 04105363**

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

**31.07.2013**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
HET OVERLOON 1  
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:

**HAAN, DE, BEN RUDOLF y  
RIJN, VAN, FERDINAND THEODORUS JOZEF**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 416 330 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**

Cristales en forma de aguja estables de natamicina.

La presente invención se refiere a natamicina. Durante más de 20 años, se ha usado natamicina para evitar el crecimiento de moho en quesos y salchichas.

5 La patente internacional WO 97/29207 describe un procedimiento para la recuperación de natamicina de un caldo de fermentación que contiene biomasa y natamicina disgregando la biomasa y separando la natamicina del caldo de fermentación así tratado.

10 Los quesos son tratados por inmersión en una suspensión de natamicina en agua o son cubiertos por una emulsión de un polímero (principalmente poli(acetato de vinilo)) en agua que contiene natamicina. Las salchichas son tratadas principalmente por inmersión o por revestimiento por pulverización con una suspensión de natamicina en agua. Normalmente, las suspensiones acuosas para tratamientos por inmersión contienen 0,1 a 0,2% (p/v) de natamicina, mientras que las emulsiones de polímero para fines de recubrimiento contienen 0,01 a 0,05% (p/v) de natamicina.

15 Para la producción de dichas suspensiones o emulsiones poliméricas, la natamicina se puede añadir directamente a los líquidos como un polvo, por ejemplo usando la composición en polvo que se puede humedecer conocida con la marca Delvucid® Instant. En vez de usar el polvo como tal, con frecuencia se prepara una suspensión previa concentrada de la natamicina en agua antes de añadir la natamicina a los líquidos que se tienen que usar para los tratamientos. El fin de preparar una suspensión previa es evitar la formación de grumos y facilitar la homogeneización de la natamicina por los líquidos de tratamiento. En su mayoría estos métodos para preparar 20 suspensiones para tratar alimentos son adecuados. Sin embargo, cuando se tienen que preparar diversos tipos de suspensión con concentraciones variables de natamicina o se requiere que se produzcan varias porciones de grandes cantidades durante un periodo más prolongado dichos métodos son menos convenientes.

Cuando se añade natamicina como un polvo a preparaciones de tratamiento, la ponderación laboriosa del polvo se tiene que repetir para cada tipo de suspensión, que multiplica el número de posibles molestias.

25 Cuando se usa una suspensión previa en agua para evitar dosis inexactas, la suspensión previa se tiene que agitar de manera continua para evitar que se asiente la natamicina o se tiene que añadir la suspensión previa en total a las preparaciones de tratamiento.

30 Las suspensiones acuosas de natamicina son conocidas en la práctica. Con la marca de Pimafucin®, las suspensiones estériles de natamicina están comercialmente disponibles como una presentación al 1% o una al 2,5% en pequeños frascos de hasta 100 ml. Pimafucin® se usa principalmente para fines médicos. Para hacer adecuadas estas suspensiones como una presentación de dosis múltiples, se conservan las suspensiones usando cloruro de benzalconio, un conservante del tipo amonio cuaternario. Debido a la sedimentación de la natamicina sólida durante el almacenamiento, dicha suspensión se tiene que agitar bien cada vez antes de su uso.

35 Como se mencionó anteriormente, la natamicina presente en una suspensión (así como en una suspensión previa) tiende a asentarse para formar un sedimento en el fondo de un envase. En caso de que no se agite la suspensión de manera continua se formará un sedimento en el fondo que es sólo muy difícil de devolver al estado suspendido.

El objetivo de la invención es proporcionar una natamicina que no se asiente muy rápidamente y/o que sea fácil de resuspender.

40 **Descripción**

La presente invención proporciona una nueva forma de cristales de natamicina, que están en forma de aguja. Según un primer aspecto, la invención se refiere a natamicina que comprende cristales en forma de aguja. Los cristales en forma de aguja de la invención son adecuados en particular para ser usados en suspensiones. Un sedimento de los cristales de la invención es más fácilmente devuelto al estado suspendido que otros tipos de natamicina con otros 45 tipos de cristales. Los cristales de natamicina según la invención tienen una forma de aguja o cilíndrica. Preferiblemente, la natamicina de la invención comprende al menos el 90% p/p (base anhidra) de cristales en forma de aguja, como se define a continuación. Más preferiblemente, al menos el 95% de los cristales en forma de aguja, incluso más preferiblemente al menos el 95% y lo más preferiblemente al menos 98%.

La longitud media de los cristales en forma de aguja está entre 0,1 y 20  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, los cristales que tienen una forma de aguja tienen una longitud mayor que 2  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente tienen una longitud mayor que 4  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente tienen una longitud mayor que 6  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, el diámetro medio de los cristales en forma de aguja está entre 0,1 y 2  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor que 1,5  $\mu\text{m}$  y lo más preferiblemente una longitud menor que 1,0  $\mu\text{m}$ . Por "longitud" y "diámetro" se quiere decir la longitud y el diámetro cuando se mide con un microscopio (Olympus) (tipo BH-2) con un aumento usado total de 1.000 veces, según lo cual la longitud es el tamaño de longitud más grande del cristal y el diámetro es el tamaño del espesor del cristal medido en la mitad de la 55

longitud y perpendicular a la dirección de la longitud. La longitud media y el diámetro medio se determinan ambos midiendo al menos 100 cristales. La forma de cristal con forma de aguja de natamicina es diferente de las formas conocidas en el momento presente de natamicina. Los cristales de natamicina conocidos tienen en general una forma similar a una placa. Por similar a una placa se quiere decir una forma según la cual la longitud y la anchura son del mismo orden de magnitud, que en general es 10 veces mayor que el espesor de los cristales de placa.

Aunque los cristales de placa y de aguja de la natamicina tienen una forma completamente diferente, la red cristalina es la misma para las dos formas. Esta red cristalina se indica con frecuencia como Alfa-natamicina. La presente invención se refiere preferiblemente a cristales en forma de aguja de Alfa -natamicina.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir los cristales en forma de aguja de la invención. En la primera etapa de este procedimiento, se disuelve natamicina en una disolución acuosa. La disolución comprende al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso e incluso más preferiblemente al menos 98% en peso y preferiblemente al menos 99% en peso de agua como disolvente. Aunque a pH neutro, la natamicina apenas se disolverá en agua, a bajo pH, por ej., a un pH menor que 4,0 preferiblemente entre 1,0 y 3,0 o a pH alto, por ej., a un pH por encima de 10,0, preferiblemente entre 10,0 y 14,0, la natamicina se disolverá fácilmente en agua. Preferiblemente, la natamicina se disuelve a un pH que oscila entre 10 y 14, más preferiblemente a un pH que oscila entre 11 y 13. En general, se usa la natamicina de una pureza mayor que 90% en peso (incluyendo hidrato) preferiblemente de una pureza de 95%. Se encuentra que también se puede usar natamicina con menor pureza en el procedimiento de la invención.

En general, la disolución de natamicina contendrá 1 a 300 g/l de natamicina, preferiblemente 5 a 200 g/l y lo más preferiblemente 10 a 100 g/l de natamicina. Después de que se haya obtenido una disolución de natamicina disuelta, se lleva el pH a neutro. En general, el pH se llevará a un pH oscilando entre 4 y 10, preferiblemente a un pH oscilando entre 5 y 9 y más preferiblemente entre 6 y 8. Disminuir el pH se puede hacer, por ejemplo, con HCl. Aumentar el pH puede hacerse, por ejemplo, con NaOH. Pero también se pueden usar otros ácidos o bases adecuados en el procedimiento de la invención.

Durante la neutralización del pH, se forman los cristales según la presente invención. Durante la adición de ácido o base el líquido es agitado preferiblemente para evitar que tenga lugar una diferencia de pH local. Típicamente, la adición del ácido o la base a la disolución de natamicina disuelta para formar la suspensión de natamicina a pH neutro llevará 5 a 50 minutos, preferiblemente 10 a 30 minutos. Se observa que tiempos más cortos, por ejemplo 1 minuto, no siempre dan como resultado agujas sino más o menos natamicina como grumos posiblemente debido a variaciones locales de pH. Tiempos mayores que 1 hora son posibles y también se forman agujas adecuadas, pero tiempos más prolongados son económicamente menos atractivos. La temperatura de la disolución o suspensión se mantiene, en general, entre 5°C y 35°C, preferiblemente entre 15°C y 25°C. Las agujas cristalizadas se pueden secar o se pueden usar como tales. Preferiblemente, los cristales y la fase líquida no están separados pero se pueden usar o almacenar como una suspensión. Según el método de la invención, preferiblemente el disolvente usado en el procedimiento de la invención comprende al menos 90% en peso de agua. Más preferiblemente, el disolvente comprende al menos 95% en peso de agua, incluso más preferiblemente al menos 98% en peso de agua, incluso más preferiblemente al menos 99% en peso de agua y lo más preferiblemente 100% en peso de agua. Las agujas formadas comprenden preferiblemente menos de 5 ppm, más preferiblemente menos de 1 ppm de un disolvente distinto de agua. Preferiblemente, los cristales contienen menos de 5 ppm de un alcohol tal como metanol, más preferiblemente menos de 1 ppm de alcohol tal como metanol.

En la presente memoria se mencionó anteriormente que preferiblemente se usa natamicina de más del 90% en peso de pureza. Este % en peso incluye el hidrato o forma de sal de metal de la natamicina. Este % en peso de pureza está basado en los compuestos como se obtienen después de fermentación o recuperación o purificación de natamicina y la adición de otros compuestos no se incluye en este cálculo. Por ejemplo, cuando se vende un producto de 50% de natamicina que también incluye 50% de una carga tal como ácido láctico, esta carga no está incluida en la figura de pureza.

Como se discutió anteriormente, un sedimento de los cristales en forma de aguja de la presente invención se puede devolver fácilmente al estado suspendido sin agitación o removido exclusivo. Otra ventaja de los cristales en forma de aguja es que esta forma de cristal es estable. Por ejemplo, se encuentra que después de 6 meses de almacenamiento de una suspensión de cristales en forma de aguja, que se almacenó a 10°C, la suspensión aún contendrá cristales en forma de aguja con la misma longitud media.

Otro efecto sorprendente de los cristales de la presente invención es que cuando la suspensión se suministra a una superficie que se tiene que recubrir con la suspensión, la distribución de superficie de los cristales de natamicina se mejora en el sentido que debido a los cristales en forma de aguja especiales comparado con cristales similares a una placa, las concentraciones locales (en escala de micrómetros) son más uniformes.

La natamicina de la invención y cualquier composición que comprende la natamicina de la invención se pueden usar para cualquier tipo de aplicación en productos alimenticios, productos agrícolas, productos cosméticos o productos farmacéuticos.

Según un aspecto más, la invención se refiere a una composición que comprende la natamicina de la invención. La composición puede ser una composición líquida, una emulsión de recubrimiento, una formulación seca tal como un polvo, un granulado o un comprimido.

5 La cantidad de natamicina, en una composición líquida puede ser de 0,001% a 2% p/p. Preferiblemente, la cantidad es de 0,01% a 1% p/p. Preferiblemente, la composición líquida se usa en un tratamiento por inmersión o un tratamiento por pulverización. En principio, el líquido de inmersión puede ser de cualquier clase. Cuando se usa un sistema acuoso, la adición de un tensioactivo puede ser una ventaja, en particular para tratar objetos con una superficie hidrófoba.

10 En una emulsión de recubrimiento según la invención, la cantidad de natamicina, puede ser de 0,001% a 2% p/p, preferiblemente de 0,01% a 1% p/p y más preferiblemente de 0,01% a 0,5% p/p. La emulsión de recubrimiento puede ser del tipo o/p o p/o. En particular, se prefieren emulsiones preparadas de emulsiones de recubrimiento empleadas comúnmente en la industria alimentaria. Por ejemplo, para el tratamiento de quesos duros se puede usar una emulsión acuosa de polímeros del tipo poli(acetato de vinilo).

15 En una formulación seca según la invención, la cantidad de natamicina puede ser de 1% a 95% p/p, preferiblemente de 10% a 70% p/p, más preferiblemente de 30% a 55% p/p.

20 Se puede añadir una composición que comprende natamicina al producto que se tiene que tratar en cualquier momento o etapa de la elaboración. La composición se puede añadir en el producto final antes de envasado, durante la elaboración o en cualquier ingrediente usado para preparar los productos. La ventaja de la presente invención es que permite la producción de productos microbiológicamente estables y seguros con baja concentración de antimicrobianos. La composición innovadora se puede usar para conservar la seguridad y/o estabilidad microbiológica en toda clase de productos. Preferiblemente, el producto es un producto alimenticio tal como productos lácteos, postres lácteos tales como mezclas de helado, yogurt o queso fresco, requesón, queso para untar, crema agria. Otros productos alimenticios preferidos son productos harineros cocidos por calor, pastas para untar, margarinas, salsa, aliños o cualquier otro comestible distribuido a temperaturas normales o frías. Otros productos alimenticios preferidos son bebidas como zumo de fruta, vino. Productos alimenticios preferidos con pH que oscila de pH 2,0 a pH 7,0. Se espera además que la adición de la composición de la invención que comprende natamicina a productos alimenticios reduzca o elimine completamente mohos, levaduras y excrecencia bacteriana en los productos alimenticios en la base de tiempo comprendida entre el final de la elaboración del producto, la reducción incluida de tamaño y escala comercial. Esta base de tiempo varía con el tipo de alimento, la distribución y condiciones de venta. Preferiblemente, el producto que se tiene que tratar está de manera que su superficie esté en contacto con oxígeno al final de su elaboración y/o después si tiene lugar una reducción de tamaño.

35 Según otra realización preferida, la composición que comprende la natamicina de la invención es una composición adecuada para tratar productos agrícolas tales como frutas, verduras y semillas. Son frutas preferidas la fruta cítrica, bananas, piñas, fresa y similares.

Según otra realización preferida, la composición que comprende la natamicina de la invención es una preparación farmacéutica adecuada para aplicación tópica. Ejemplos de preparaciones farmacéuticas adecuadas son lociones, cremas y ungüentos.

40 Según otra realización preferida, la composición antimicrobiana de la invención que comprende natamicina tiene un pH que oscila de pH 2,0 a pH 7,0, más preferiblemente de 3,0 a 5,0. Según otra realización preferida, la composición antimicrobiana de la invención comprende además agua y/o sal y/o cualquier componente seleccionado del grupo que consiste en: un disolvente, un tensioactivo, un portador, un ácido alimenticio, un espesante, cualquier otro compuesto antimicrobiano de grado alimenticio. Los disolventes, tensioactivos y portadores preferidos se describen ya en la patente internacional WO 95/08918. Un portador preferido es la sílice de combustión. Son disolventes preferidos un disolvente alcohólico que comprende uno o más alcoholes inferiores (C1-C4), un ácido acuoso, un álcali acuoso, ácido acético glacial o mezclas de un disolvente alcohólico que comprende uno o más alcoholes inferiores con un ácido acuoso, un álcali acuosa o ácido acético glacial. Son tensioactivos preferidos laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo, cloruro de calcio o tensioactivos de los tipos no iónicos, por ejemplo los que se conocen con las marcas Tween, Span, Brij y Myrj. Espesantes preferidos pueden ser cualquier espesante conocido en la técnica para uso en productos alimenticios. Son espesantes preferidos hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o gomas y/o carragenina y/o metilcelulosa. Son gomas preferidas goma xantana y/o goma gellan y/o goma arábica, como se describe en las patentes de EE.UU. 5.962.510 ó 5.552.151. Son ácidos alimenticios preferidos los agentes antifúngicos de ácidos orgánicos tales como ácido benzoico, ácido propiónico o ácido sórbico u otros ácidos tales como ácido acético o ácido láctico, como se describe en la patente europea EP 0 608 944 B1.

55 Según un aspecto más de la invención, se proporciona un producto que ha sido tratado con la natamicina de la invención o con la composición de la invención incluyendo la natamicina de la invención.

Según otra realización preferida, el producto es un producto que contiene agua, por ejemplo un producto alimenticio, que comprende la natamicina de la invención o la composición de la invención incluyendo natamicina.

Según un aspecto más de la invención, se proporciona el uso de la natamicina de la invención para obtener un producto, por ejemplo un producto alimenticio, que comprende la composición de la invención incluyendo natamicina.

- 5 Según un aspecto más de la invención, se proporciona un método para tratar un producto, por ejemplo un producto alimenticio, con la natamicina de la invención o que comprende la composición de la invención incluyendo la natamicina de la invención.

Según un aspecto más, la invención se refiere a un método para proteger un producto contra la degradación fúngica por aplicación de la natamicina de la invención o la composición de la invención incluyendo la natamicina de la invención.

- 10 Antes, durante o después de la adición de natamicina al producto, se pueden añadir también otros ingredientes tales como colorantes, texturizantes, etc., al producto.

La invención se ilustrará ahora además por los ejemplos, que no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplos

- 15 Materiales y métodos

#### Materiales

Delvolid® que contiene 50% de principio activo (p/p) natamicina. DSM Food Specialties, (P.O. Box 1, 2600 MA, Delft, Países Bajos). Ácido clorhídrico, adquirido en Gaches Chimie France, (31750 Escalquens, Francia). Hidróxido de sodio, adquirido en Gaches Chimie France, (31750 Escalquens, Francia).

- 20 Ejemplo 1

Este ejemplo describe un método para preparar una dispersión concentrada de natamicina con cristales en forma de aguja adecuados para que se use como material de ensayo en comparación directa con cristales de natamicina estándar.

- 25 Se preparó una suspensión de natamicina suspendiendo 150 gramos de Delvolid® en 4.000 gramos de agua al tiempo que se agitaba con un agitador superior eléctrico, tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de agitador rushton. Mientras se agitaba, se añadieron 600 ml de disolución 4 M de NaOH a un pH final de  $\pm 12$  dando como resultado un líquido amarillo pálido claro. Directamente después de obtener un líquido claro, se añadieron 600 ml de disolución 4 M de HCl en un tiempo de 20 minutos a un pH final de 6,5. Durante la adición del HCl, apareció una turbidez y finalmente el líquido cambió a una suspensión muy viscosa.

- 30 Esta suspensión se usó como material de partida para los otros ejemplos descritos. Se encontró que el uso de agua destilada o del grifo (Delft, Holland o St. Clar (cerca de Toulouse), Francia) no tenía influencia en la formación de agujas.

#### Ejemplo 2

- 35 Este ejemplo describe otro método para preparar una dispersión concentrada de natamicina con cristales en forma de aguja. Se preparó una suspensión de natamicina suspendiendo 150 gramos de Delvolid® en 4.000 gramos de agua al tiempo que se agitaba con un agitador superior eléctrico, de tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de agitador rushton. Mientras se agitaba, se añadió HCl 4 M a un pH final de 0,8 dando como resultado un líquido amarillo pálido claro. Directamente después de obtener un líquido claro, se añadió lentamente NaOH 4 M a un pH final de  $\pm 6,5$ . Durante la adición del NaOH, apareció una turbidez y finalmente cambió el líquido a una suspensión muy viscosa. Los cristales obtenidos presentaban características similares a las de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

- 40 Ejemplo 3

- Este ejemplo describe el método que se usó para analizar la cantidad de natamicina activa en una mezcla con base acuosa de varios componentes. El método usado fue un análisis HPLC basado en la Federación Lechera Internacional (Estándar 140 Provisional IDF, 1.992) con una columna Lichrosorb RP 8. La detección fue a 303 nm UV con un intervalo de 0,1 — 4 mg/l con un volumen de inyección de 20  $\mu$ l. Se realizó la preparación de la muestra pesando 2 g de formulación preparada con una precisión de 1 mg en un matraz de medida. Se añadieron 4 ml de agua desmineralizada (agua desmi) y se agitó la mezcla durante 15 minutos para conseguir una suspensión homogénea. Con posterioridad, se añadieron 80 ml de etanol y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de tratamiento con ultrasonidos, se llenó la disolución hasta 100 ml con agua desmi., y después se diluyó y/o se filtró (0,2  $\mu$ m) antes de inyección. Se calculó la cantidad de natamicina activa como ppm frente a series de patrones.
- 45
- 50

Ejemplo 4

Este ejemplo describe en ensayo realizado para analizar las diferencias de sedimentación.

Se añadieron 1,5 g de Delvolid® a 998,5 gramos de agua del grifo y se dispersaron bien mediante un agitador superior eléctrico, tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de agitador rushton.

- 5 Se mezclaron 1,5 g de Delvolid® realizado según el Ejemplo 1 con agua del grifo para un peso final de 1.000 gramos mediante un agitador superior eléctrico, tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de un agitador rushton.

Se vertieron las dos mezclas homogéneas en tubos de vidrio y se observó en este momento la segregación. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

10 Tabla 1.

Tiempo (minutos)	Natamicina patrón	Natamicina recristalizada
	Homogénea	Homogénea
40	Inicio segregación observado	Homogénea
60	Dos capas observadas	Homogénea
110	Formación de gránulos	Homogénea
180	Formación de gránulos	Homogénea
4.320	Gránulo y capa superior clara	Inicio segregación observado

Ejemplo 5

Este ejemplo describe el ensayo que se realizó para analizar la aptitud para volver a suspender la natamicina depositada en una dispersión poco viscosa. Se añadieron 1,5 gramos de Delvolid® a 998,5 gramos de agua del grifo y se dispersaron bien mediante un agitador superior eléctrico, tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de un agitador rushton. Se mezcló una cantidad igual a 1,5 gramos de Delvolid® realizado según el Ejemplo 1 con agua del grifo a un peso final de 1.000 gramos mediante un agitador superior eléctrico, tipo RW 20 DZM, de Janke & Kunkel provisto de agitador rushton. Se vertieron las dos mezclas homogéneas en tubos de vidrio y no se tocaron durante 26 días. Después de 26 días, se les dio la vuelta a los tubos de vidrio una vez y se observó que el gránulo de la natamicina recristalizada casi se había suspendido de nuevo completamente y que el gránulo de la natamicina patrón quedaba un gránulo sólido.

Ejemplo 6

Este ejemplo describe la estabilidad de la natamicina recristalizada, una dispersión de natamicina realizada según el Ejemplo 1 y se siguió en este momento la estabilidad. La actividad en reposo de la natamicina se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2.

Tiempo de incubación (meses)	Actividad de la natamicina encontrada (%)
0	100
1	100
2	99
4	100
6	98

La estabilidad de la natamicina recristalizada es muy alta durante al menos seis meses.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir cristales de natamicina que son cristales en forma de aguja con una longitud media de entre 0,1 y 20  $\mu\text{m}$ , comprendiendo el método las etapas de:
  - a) disolver natamicina en una disolución acuosa que comprende al menos 90% en peso de agua a un pH por debajo de 4 o por encima de 10 y
  - b) llevar el pH a entre 4 y 10.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que el pH se lleva a entre 4 y 10 por adición de ácido o base.
3. Un método según la reivindicación 2, en el que durante la adición del ácido o la base se agita la disolución.
4. Un método según la reivindicación 2 ó 3, en el que la adición del ácido o la base lleva 5 a 50 minutos.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además la etapa de secar los cristales.
6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la natamicina usada en la etapa tiene una pureza mayor que 90% en peso.
7. Cristales en forma de aguja de natamicina con una longitud media de entre 0,1 y 20  $\mu\text{m}$ .
8. Cristales de natamicina según la reivindicación 7, en los que el 60% de los cristales en forma de aguja tienen una longitud mayor que 2  $\mu\text{m}$ .
9. Cristales de natamicina según la reivindicación 7 u 8, en la que los cristales en forma de aguja tienen un diámetro medio de entre 0,1 y 2  $\mu\text{m}$ .
10. Cristales de natamicina según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en los que el 60% de los cristales en forma de aguja tienen un diámetro menor que 2  $\mu\text{m}$ .
11. Una composición que comprende cristales de natamicina según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.
12. Una composición según la reivindicación 11, en la que la composición es una composición líquida o una formulación seca.
13. Una composición según la reivindicación 11 ó 12, en la que la composición comprende un pH que oscila de 2,0 a 7,0.
14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la composición comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente, una sal, un tensioactivo, un portador, un ácido alimenticio, un espesante y cualquier otro compuesto antimicrobiano de grado alimenticio.
15. Un producto tratado con cristales de natamicina según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 14.
16. Un producto según la reivindicación 15, en el que el producto es seleccionado del grupo que consiste en: un producto alimenticio, un producto agrícola, un producto cosmético y un producto farmacéutico.
17. Uso de cristales de natamicina según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para tratar un producto.
18. Un método para proteger un producto contra la degradación fúngica por aplicación de cristales de natamicina según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.