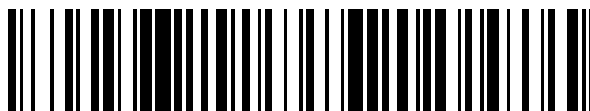


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 362**

51 Int. Cl.:

A01N 37/42 (2006.01)

A01N 25/12 (2006.01)

A01N 25/22 (2006.01)

A01P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 12164974 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2486793**

54 Título: **Formulaciones estables de gránulos solubles de ácido S-(+)-abscísico**

30 Prioridad:

31.01.2007 US 898535 P

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

30.12.2013

73 Titular/es:

**VALENT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
870 Technology Way
Libertyville Illinois 60048, US**

72 Inventor/es:

**WANG, YUEH;
WARRIOR, PREM;
LONE, AHSAN;
LOPEZ, JOHN y
BALDI, BRUCE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 362 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 estables de gránulos solubles de ácido S-(+)-abscísico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere de forma general a formulaciones estables de gránulos solubles de ácido S-(+)-abscísico y a procedimientos de elaboración y de uso de dichas formulaciones.

10 **Antecedentes de la invención**

15 El ácido abscísico es una hormona vegetal natural que actúa principalmente para inhibir el crecimiento, mantener los brotes en inactividad, promover la maduración o la coloración del fruto, activar la respuesta de defensa de resistencia a patógenos, inducir la senescencia en células dañadas y sus vecinas próximas y ayudar a la planta a tolerar condiciones estresantes. Véase Arteca, R. (1996), *Plant Growth Substances: Principles and Applications*. Nueva York: Chapman & Hall; Mauseth, J. D. (1991), *Bolany: An Introduction to Plant Biology*. Philadelphia: Saunders. págs. 348 - 415; Raven, P. H., Evert, R. F. y Eichhorn, S. E. (1992), *Biology of Plants*. Nueva York: Worth. págs. 545 - 572.

20 El ácido abscísico debe su nombre a la creencia de que este regulador del crecimiento vegetal provoca la escisión de las hojas en los árboles caducifolios durante la caída. Absicina II y dormina son nombres usados previamente para esta hormona vegetal. La química y la fisiología del ácido abscísico y sus análogos se describen en Milborrow, *Ann. Rev. Plant Physiol.* 1974, 25, 259 - 307.

25 La forma natural del ácido abscísico es el ácido S-(+)-abscísico. Se ha informado de que el ácido R-(-)-abscísico también tiene cierta actividad biológica. Véase, Zeevart J.A.D. y Creelman, R. A. (1988) *Metabolism and Physiology of Abscisc Acid*, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 39, 439 - 473. La cadena lateral del ácido abscísico natural es por definición 2-cis, -4-trans.

30 El ácido abscísico se definió por primera vez a principios de los años 60 como un inhibidor del crecimiento que se acumula en el fruto del algodón escindido y en las hojas de árboles de sicomoro inducido fotoperiodicamente para que esté inactivo. Véase, Finkelstein RR, Rock CD (2002), *Abscisic Acid Biosynthesis and Response*, *The Arabidopsis Book*: Vol. 45, Nº 1, págs. 1 - 48. Desde entonces, se ha demostrado que el ácido abscísico regula muchos aspectos del crecimiento y el desarrollo vegetal, incluyendo la maduración del embrión, la inactividad de las semillas, la germinación, la división celular y el alargamiento. Aunque históricamente se ha pensado que el ácido abscísico es un inhibidor del crecimiento, los tejidos jóvenes tienen unos elevados niveles de ácido abscísico, y las plantas mutantes deficientes en ácido abscísico están muy atrofiadas debido a que su capacidad para reducir la transpiración y para establecer turgencia está deteriorada. El tratamiento con ácido abscísico exógeno de mutantes restaura la expansión y el crecimiento celular normal.

40 Se cree que el ácido abscísico inicia sus efectos sobre las células a través de la unión a proteínas de receptor, aunque sus identidades y ubicaciones aún son bastante desconocidas. La activación de los posibles receptores provoca una cadena de acontecimientos que da como resultado unos cambios rápidos en los canales iónicos y unos cambios más lentos en el patrón de transcripción génica. Aunque se han identificado muchos componentes individuales de esta cadena de acontecimientos, todavía no se ha obtenido una imagen completa.

50 Las formulaciones comerciales que comprenden ácido abscísico se usan a la industria del agricultura con diversos fines, tales como aumentar el rendimiento de la cosecha, acelerar la maduración de los frutos y el desarrollo de color, mejorar la tolerancia al estrés, ralentizar la velocidad de crecimiento, ajustar la fase de floración y para otros usos. También se ha informado de que el ácido abscísico posee cualidades de inhibición de insectos. Véanse las patentes de EE.UU. N^{os} 4.434.180 y 4.209.530 a favor de Visscher.

55 El ácido abscísico en forma pulverulenta está disponible actualmente en el mercado, en Lomon Biotechnology Company, Ltd., una compañía china que lo comercializa como una sustancia que, entre otros usos, mejora el rendimiento y la calidad de ciertas cosechas.

60 Sin embargo, uno de los problemas relacionados con el uso industrial de formulaciones de ácido abscísico es la relativamente mala estabilidad de almacenamiento de las formulaciones líquidas de ácido abscísico como disolvente, la inactivación por hidroxilación de los grupos metilo en 8' y 9' en las plantas (patente de EE.UU. N^o 6.004.905) y la degradación y la isomerización inducidas por la luz solar del ácido 2-cis, 4-trans-S-(+)-abscísico activo en el isómero inactivo de ácido 2-trans, 4-trans-S-(+)-abscísico. Véase, Kamuro Y. 1994. *Plant and Chemical Regulation* 29: 155 - 165.

65 El 30 de mayo de 2006, el Department of Pesticide Regulation (DPR) de California anunció una iniciativa sobre la calidad del aire para reducir las emisiones relacionadas con pesticidas de compuestos orgánicos volátiles (VOC). Todas las formulaciones pesticidas vendidas en California debían cumplir un contenido < 30% de VOC estimado

mediante un análisis termogravimétrico (TGA).

La patente de EE.UU. N° 6.984.609 a favor de Divesetty y col. desvela composiciones granuladas solubles en agua de al menos un regulador del crecimiento vegetal, preferiblemente una giberelina, un disacárido y un tensioactivo.

5 Por lo tanto, hay una necesidad no satisfecha en la técnica de formulaciones estables de ácido S-(+)-abscísico para aplicaciones comerciales, así como del desarrollo de formulaciones sólidas o líquidas con un bajo contenido en VOC para cumplir los requisitos legales.

10 Resumen de la invención

La presente invención se dirige de forma general a formulaciones de gránulos solubles de ácido S-(+)-abscísico (S-ABA).

15 En particular, la invención proporciona una formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico que comprende:

- a) ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico en polvo;
- b) un polvo de lactosa o un polvo de sacarosa;
- 20 c) un agente humectante de dioctil sulfosuccinato sódico; y
- d) un aglutinante.

En una forma de realización actualmente preferida, la formulación incluirá una cantidad eficaz de un tensioactivo no iónico de un alcohol etoxilado.

25 El aglutinante puede ser un aglutinante de almidón hidrolizado. En una forma de realización preferida, el aglutinante es una maltodextrina con una equivalencia de dextrosa de aproximadamente el 10% (Maltrin M100) y/o un tensioactivo de alcohol etoxilado gelificado (Brij 98®).

30 La presente invención también se refiere a un proceso de elaboración de composiciones granuladas solubles del ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico mediante un proceso de extrusión a baja presión.

Las formas de realización desveladas son simplemente formas de realización ejemplares de los conceptos inventivos desvelados en este documento y no deben ser interpretadas como limitantes, salvo que en las reivindicaciones se indique expresamente de otro modo.

35

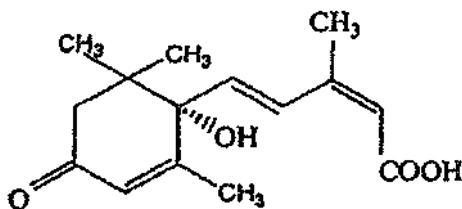
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones estables de gránulos solubles de ácido S-(+)-abscísico y a procedimientos de uso de estas formulaciones para mejorar la estabilidad de almacenamiento y la fotoestabilidad del ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico.

40

El ácido abscísico es un ácido débil ópticamente activo de 15-C con grupos CH₃ en 8', 9' y 10' en el anillo. La fórmula estructural del ácido abscísico se establece a continuación:

45



Las formulaciones de la presente invención utilizan el enantiómero S-(+) en lugar de una mezcla racémica de estereoisómeros. Salvo que se indique expresamente de otro modo, en todos los casos en los que la solicitud se refiere al ácido abscísico, se refiere al ácido S-(+)-abscísico. Según se usa en este documento, todos los valores numéricos relativos a cantidades, porcentajes en peso y similares se definen como "aproximadamente", cada valor particular más o menos el 10%. Por ejemplo, la frase "más del 0,1%" debe entenderse que engloba a valores mayores del 0,09%. Por lo tanto, las cantidades dentro del 10% de los valores reivindicados están englobadas por el ámbito de las reivindicaciones.

50

55 Las formulaciones según la presente invención son baratas de fabricar, estables en las condiciones de almacenamiento y de transporte y seguras de manipular y utilizar. Una persona con la pericia habitual en la técnica sería capaz de determinar cómo se preparan las diluciones sin una excesiva experimentación.

El ácido (S)-(+)-abscísico tiene diversas aplicaciones en la agricultura. Por ejemplo, las formulaciones de esta invención pueden usarse para mejorar la tolerancia al estrés de los planetas, ralentizar la velocidad de crecimiento, ajustar la fase de floración, tratar las semillas, inhibir el crecimiento del pedúnculo foliar, evitar la caída de la fruta y de la flor previa a la recogida, mejorar la calidad del color de las frutas, etc. Es beneficioso y muy útil para las formulaciones en gránulos de ácido abscísico que sea estable durante un largo periodo de tiempo, ahorrando al usuario final el tiempo y dinero relacionado con la compra de nuevas formulaciones en gránulos.

En una forma de realización preferida, una composición también incluiría una cantidad eficaz de un tensioactivo no iónico de un alcohol etoxilado y/o un tensioactivo aniónico de sulfosuccinato de dioctilo para solubilizar la benzofenona o el metoxicinamato y para mejorar la humectación, la retención del aerosol y la penetración del S-ABA en las diluciones en uso.

En una forma de realización más preferida, puede usarse el tensioactivo Tomadol® que es un tensioactivo de un alcohol C₁₁ etoxilado y está disponible en Tomah Products Inc. de Milton, WI, Brij que es un tensioactivo de un alcohol C₁₈ etoxilado y está disponible en Uniqema of Wilmington, DE, y, Monawet® que es un tensioactivo aniónico de sulfosuccinato de dioctilo y está disponible en Uniqema of Wilmington, DE.

En otro aspecto, la invención se refiere a formulaciones estables de gránulos solubles de S-ABA preparadas mediante un proceso de extrusión a baja presión y que contienen un diluyente o un agente de relleno de lactosa o de sacarosa soluble en agua. El proceso de extrusión a baja presión engloba habitualmente la mezcla en seco del agente humectante con S-ABA y polvo de lactosa o sacarosa, así como polvo de maltodextrina, seguido de la humectación de la mezcla resultante con una disolución de aglutinante de tensioactivo no iónico, y mezclar los componentes en una pasta homogénea adecuada para su extrusión. La pasta húmeda puede ser extruida entonces en pellas uniformes a través de un tamiz perforado u otros medios.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y enseñar al experto habitual en la técnica cómo elaborar y utilizar la invención. No pretenden limitar la invención ni su protección en modo alguno.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

- S-ABA es ácido S-(+)-abscísico, un PGR;
- 6-BA es 6-benciladenina, un PGR;
- CPPU es N-(2-cloro-4-piridinil)-N-fenilurea, un PGR;
- Absorbente de UV es un absorbente de ultravioleta;
- TBHQ es butilhidroquinona terciaria, un antioxidante;
- Tenox PG es galato de propilo, un antioxidante;
- BP-3 es benzafenona-3, un absorbente de UV;
- Escalol® 567 es benzofenona-3, un absorbente de UV, disponible en ISP inc.;
- Escalol® 557 es metoxicinamato de etilhexilo, un absorbente de UV, disponible en ISP Inc.;
- Tomadol® 1-7 es un alcohol C₁₁ etoxilado, un solubilizante tensioactivo no iónico, disponible en Tomah Products, Inc.;
- Maltrin® M100 es polvo de maltodextrina con una equivalencia de dextrosa del 10%, disponible en Grain Processing Corp. of Muscatine, IA;
- Aerosol® OT-B es polvo de dioctil sulfosuccinato sódico al 85%;
- Monawet® MO84R2W es un agente humectante aniónico de dioctil sulfosuccinato sódico al 84% en disolvente de propilenglicol;
- Brij 97 es tensioactivo no iónico de oleil éter de polioxietileno con 10 moles de EO;
- Brij 98 es tensioactivo no iónico de oleil éter de polioxietileno con 20 moles de EO;
- Tween 20 es tensioactivo no iónico de polioxietileno de monolaurato de sorbitano con 20 moles de EO;
- PEG 300 ó 400 es polietilenglicol con un peso molecular medio de 300 ó 400;
- GA₃ tech es un polvo de de ácido giberélico al 90%, un regulador del crecimiento vegetal (PGR);
- 6-BA tech es un polvo de 6-BA al 99%, un regulador del crecimiento vegetal (PGR);
- CPPU tech es un polvo de CPPU al 98%, un regulador del crecimiento vegetal (PGR); y
- GA₄A₇ tech es un polvo de GA₄A₇ al 90%, un regulador del crecimiento vegetal (PGR).

Ejemplo 1

Formulaciones de gránulos solubles

Se han desarrollado formulaciones de gránulos solubles de S-ABA al 10% y al 20% con un diluyente o un agente de relleno de sacarosa o de lactosa soluble en agua mediante un proceso de extrusión a baja presión según se muestra en la Tabla 9. El proceso de extrusión a baja presión se llevó a cabo como sigue.

Se mezcló polvo técnico fino de S-ABA al 90% o al 95% con polvo de lactosa o de sacarosa, así como polvo de Maltrin en presencia de un 1% de agente humectante Aerosol OT-B. La mezcla seca se humedeció fácilmente con una disolución aglutinante de tensioactivo no iónico Brij®, y después se mezcló en una pasta homogénea adecuada

para su extrusión. La pasta húmeda fue extruida en pellas finas y cilíndricas de un tamaño uniforme a través de un tamiz perforado de 1 mm de diámetro. Las pequeñas pellas se secaron en bandeja o en lecho fluido hasta una humedad menor del 1% y se cribaron a través de una malla de -12/+50 para obtener los productos de gránulos solubles finales.

5

Tabla 9

Formulaciones de gránulos solubles de S-ABA al 10% y al 20%			
Ingredientes, % en peso	Formulación de GS al 20%, X	Formulación de GS al 10% SG, Y	Función
S-ABA tech (96,2%)	21,05	N/A	PGR
S-ABA tech (90%)	N/A	11,11	PGR
Polvo de lactosa	70,95	N/A	Diluyente
Polvo de sacarosa	N/A	84,39	Diluyente
Ácido cítrico	2,0	2,5	Control del pH
Aerosol OT-B	1,0	1,0	Agente humectante
Agua	(10,0)	(9,0)	
Maltrin® M100	4,0	N/A	Aglutinante
Brij 98®	1,0	1,0	Aglutinante

Tabla 10

Resistencia a la erosión y estabilidad de almacenamiento acelerada		
Resistencia a la erosión	Formulación X	Formulación Y
-80 de malla	0,14%	0,2%
Estabilidad de almacenamiento acelerada	Ensayo del S-ABA (% en peso)	
Inicial	21,2	10,49
54°C/2 semanas	21,2	N/A

- 10 Las formulaciones de gránulos X e Y se prepararon con una extrusora LCI Benchtop o Dome. Únicamente se necesitó un 8 - 10% de agua junto con Brij y un ligante para humedecer las mezclas en polvo para su extrusión. El Aerosol® OT-B mejoró la humectación del polvo para elaborar el material en pasta. Se averiguó que Maltrin® y Brij4b eran fuertes aglutinantes para la granulación. Los sistemas de aglutinación son diferentes a los de Valent's 40% ProGibb® Soluble Granules con aglutinante de PVP y a las formulaciones de los gránulos solubles de benzoato de emamectina con alquilnaftalensulfonato sódico aniónico y/o aglutinantes tensioactivos de taurato de N-metil N-oleilo
- 15 (solicitud de patente de EE.UU. N° 2002/0114821 A1). Las formulaciones X e Y han mostrado una buena resistencia a la erosión (menos de un 1% de polvo en malla de -80) en una prueba de agitación de 2 minutos RoTap® con 15 bolas de acero inoxidable.
- 20 La formulación X ha mostrado una buena estabilidad en el ensayo acelerado. La formulación de gránulos solubles de baja fitotoxicidad es ideal para los tratamientos de plantas sensibles jóvenes u ornamentales. Todas las sustancias inertes de la Lista 4 de la EPA pueden usarse para las formulaciones de gránulos solubles de S-ABA y todas están calificadas como pesticidas orgánicos.

25 Ejemplo 2

Se evaluó el rendimiento de la formulación de ABA en el campo usando una tabla de coloración de uva para evaluar la eficacia. Los tratamientos consistieron en control sin tratar, control con etefon (agente de liberación de etileno estándar industrial), ABA técnico (95% de ABA solubilizado en etanol), formulación líquida de ABA y formulación de gránulos solubles en agua de ABA. Todos los tratamientos tenían incluido un 0,05% v/v de tensioactivo Latron B-1956. Los tres tratamientos con ABA (200 ppm de ABA; 200 galones/acre) y el control con etefon (250 ppm a 200 galones/acre) se aplicaron sobre las hojas con un pulverizador de mochila hasta un desarrollo del color del 10 al 20% (27 de junio) en uvas Flame Seedless cultivadas comercialmente en Arvin, California. Se evaluaron las cifras de agregados coloreados por cada 4 viñas a los 8 y 11 días después del tratamiento.

35

La aplicación del ABA técnico aumento el número de agregados coloreados más que el control con etefon. Más importantemente, la formulación líquida de ABA y la formulación de gránulos solubles en agua de ABA aumentaron el número de agregados coloreados más que el ABA técnico. Por lo tanto, ambas formulaciones eran más eficaces que el ABA técnico.

5

Tabla 11

Comparación entre las formulaciones de ABA con el ABA técnico para la mejora del color de la uva de uvas Flame Seedless		
Tratamiento	Número de agregados coloreados por cada 4 viñas	
	8 días después del tratamiento	11 días después del tratamiento
Control sin tratar	0,8	1,3
Control con etefon (250 ppm)	6,0	6,7
Técnico (200 ppm de ABA)	9,0	11,2
Formulación líquida (200 de ABA ppm)	9,8	14,7
Formulación de gránulos solubles en agua (200 ppm de ABA)	13,8	28,5

Ejemplo 3

10 Se evaluó el rendimiento de la formulación de ABA en el invernadero usando el marchitamiento de Coleus para evaluar la eficacia. Los tratamientos consistieron en control, ABA técnico (95% de ABA solubilizado en etanol), formulación líquida de ABA y formulación de gránulos solubles en agua de ABA. Las plantas de Coleus se hicieron crecer en macetas de cuatro pulgadas de diámetro hasta la etapa de 6 a 8 hojas (n = 4 plantas/tratamiento). Se aplicó agua hasta anegar (15 ml/planta) las plantas de control, y se aplicó ABA (15 ml/planta; 250 ppm de ABA) hasta anegar las plantas tratadas con ABA. Las plantas se mantuvieron en un invernadero sin riego hasta que todas las plantas se marchitaron hasta un punto en el que se determinó que no eran comercializables. Las plantas se clasificaron diariamente según el grado de marchitamiento en una escala desde 1 (sin marchitamiento) hasta 4 (marchitamiento completo). Se determinó que una clasificación de 2,5 era el punto en el que la planta no era comercializable y se registró el día anterior como la vida comercializable de esa planta en días.

15

20

La aplicación del ABA técnico retraso el marchitamiento y aumentó el tiempo de conservación de las plantas de Coleus (Tabla 12). Más importantemente, la formulación líquida de ABA y la formulación de gránulos solubles en agua de ABA aumentaron el tiempo de conservación de las plantas de Coleus más que el ABA técnico. Por lo tanto, ambas formulaciones eran más eficaces que el ABA técnico.

25

Tabla 12

Comparación entre las formulaciones de ABA con el ABA técnico para la mejora de la tolerancia a la sequía de la planta de Coleus	
Tratamiento	Días de conservación tras el tratamiento
Control	10
Técnico (250 ppm de ABA)	12
Formulación líquida (250 de ABA, ppm)	13
Formulación de gránulos solubles en agua (250 ppm de ABA)	13

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico que comprende:

- 5 a) ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico en polvo;
b) un polvo de lactosa o un polvo de sacarosa;
c) un agente humectante de dioctil sulfosuccinato sódico; y
d) un aglutinante.

10 2. La formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico de la reivindicación 1, en la que el aglutinante es un polvo de maltodextrina con una equivalencia de dextrosa de aproximadamente el 10%.

15 3. La formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente un tensioactivo de un alcohol C₁₈ etoxilado.

4. La formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente:

- 20 e) Brij 98®

5. La formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico de la reivindicación 1 que comprende;

- 25 a) aproximadamente el 21,1% en peso de polvo de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico;
b) aproximadamente el 71,0% en peso de polvo de lactosa;
c) aproximadamente el 1,0% en peso de un agente humectante de dioctil sulfosuccinato sódico;
d) aproximadamente el 4,0% en peso de polvo de maltodextrina con una equivalencia de dextrosa de aproximadamente el 10%;
e) aproximadamente el 1,0% en peso de Brij 98®;
f) y aproximadamente el 2,0% en peso de ácido cítrico;

30 donde el contenido en humedad de la formulación de gránulos es menor de aproximadamente el 1% en peso.

6. La formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico de la reivindicación 1 que comprende;

- 35 a) aproximadamente el 11,11% en peso de polvo de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico;
b) aproximadamente el 84,39% en peso de polvo de sacarosa;
c) aproximadamente el 1,0% en peso de un agente humectante de dioctil sulfosuccinato sódico;
d) aproximadamente el 1,0% en peso de Brij 98®;
e) aproximadamente el 2,5% en peso de ácido cítrico;

40 donde el contenido en humedad de la formulación de gránulos es menor de aproximadamente el 1% en peso.

7. Un proceso para la elaboración de una formulación de gránulos solubles de ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico que comprende las etapas de

- 45 a) mezclar el polvo del ácido 2-cis, 4-trans-(S)-abscísico con lactosa o sacarosa y polvo de maltodextrina en presencia de dioctil sulfosuccinato sódico, dando como resultado la formación de una mezcla seca;
b) humedecer la mezcla con una disolución tensioactiva de un alcohol C₁₈ etoxilado;
c) mezclar la mezcla de la etapa (b) en una pasta homogénea adecuada para su extrusión;
50 d) extruir la pasta de la etapa (c) en pellas finas de un tamaño aproximadamente uniforme; y
e) secar las pellas de la etapa (d) hasta una humedad menor de aproximadamente el 1%.

8. El proceso de la reivindicación 7, donde en la etapa b) la disolución del tensioactivo de alcohol C₁₈ etoxilado es Brij 98®.