

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 458**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/303 (2006.01)
A23L 1/275 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2006 E 06806421 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 1940249**

54 Título: **Nuevas formulaciones de ingredientes activos liposolubles con alta biodisponibilidad**

30 Prioridad:

21.10.2005 EP 05023060
14.11.2005 EP 05024813

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BECK, MARKUS;
GRASS, HANSJOERG;
LEUENBERGER, BRUNO H.;
NOWOTNY, MARKUS;
SCHAEFER, CHRISTIAN y
VOELKER, KARL MANFRED

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 546 458 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

Nuevas formulaciones de ingredientes activos liposolubles con alta biodisponibilidad

5 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de un ingrediente activo liposoluble con una alta biodisponibilidad de dicho ingrediente activo liposoluble, así como a su fabricación y a su uso como suplemento dietético, alimentos, piensos, productos para el cuidado personal y/o productos farmacéuticos.

Existe la necesidad de proporcionar formulaciones de ingredientes activos liposolubles con una alta biodisponibilidad de dicho ingrediente activo liposoluble que reduce la cantidad de ingredientes activos liposolubles necesaria para ser incorporada por los animales incluyendo los seres humanos.

10 Esta necesidad se cumple mediante la formulación de la presente invención, que comprende una composición de un ingrediente activo liposoluble y un coloide protector, caracterizada por que dicha composición, cuando se disuelve, dispersa o diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 200-800 nm, preferiblemente a una longitud de onda en el intervalo de 250 a 600 nm, más preferiblemente a una longitud de onda en el intervalo de 250 a 500 nm, más preferiblemente a una longitud de onda en el intervalo de 370 a 485 nm, de ≥ 380 , preferiblemente de ≥ 600 , lo más preferiblemente de ≥ 900 . Composiciones de este tipo también se denominan "composiciones de color intenso" en el contexto de la presente invención.

20 En realizaciones preferidas de las formulaciones de la presente invención, la formulación también muestra una pérdida de extrusión de ingrediente activo liposoluble de $\leq 30\%$, preferiblemente de $\leq 15\%$, más preferiblemente de $\leq 10\%$, lo más preferiblemente de $\leq 5\%$ cuando se comprime en comprimidos, es decir, la cantidad de ingrediente activo liposoluble presente en la superficie de los comprimidos de estas formulaciones es $\leq 30\%$, preferiblemente $\leq 15\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 10\%$ en peso, lo más preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, basado en el peso total del ingrediente activo liposoluble en la formulación. El ingrediente activo liposoluble presente en la superficie de un comprimido de este tipo es una gran desventaja, ya que el ingrediente activo liposoluble ya no está protegido frente a la oxidación por el coloide protector.

25 La pérdida de extrusión se determina por
 ○ molienda cuidadosa de los comprimidos para formar una mezcla de manera que la formulación en sí no se destruye utilizando un mortero;
 ○ tratamiento de dicha mezcla con un disolvente adecuado (p. ej. cloruro de metileno o éter de petróleo) de modo que sólo se disuelva el ingrediente activo liposoluble que ha sido prensado;
 30 ○ dilución de la disolución (disolvente + ingrediente activo liposoluble) con otro disolvente (ciclohexano o isopropanol) y
 ○ determinación analítica del ingrediente activo liposoluble en el disolvente midiendo la absorción de la disolución, y
 ○ cálculo del porcentaje de la cantidad total del ingrediente activo liposoluble prensado.

35 La pérdida de extrusión es un parámetro relevante para la vida útil de comprimidos (farmacéuticos), es decir, un parámetro para la estabilidad del ingrediente activo soluble en grasa en los comprimidos (farmacéuticos). Si la pérdida de extrusión es más pequeña, la vida útil de los comprimidos es más larga.

Ventajas adicionales de las formulaciones de la presente invención son sus propiedades de fácil manipulación, su buena uniformidad de contenido y la baja formación de polvo durante su manipulación.

40 Por lo tanto, la presente invención también se dirige a un procedimiento para la determinación de una formulación de un ingrediente activo liposoluble con alta biodisponibilidad, que comprende las siguientes etapas:
 i) proporcionar una muestra de la formulación que contiene una composición del ingrediente activo liposoluble y el coloide protector;
 ii) preparar una dispersión de dicha formulación en agua;
 iii) medir el coeficiente de extinción E1/1 de agua y de dicha disolución en la longitud de onda en el intervalo de 200 a 800 nm,
 45 iv) restar el coeficiente de extinción E1/1 para el agua de la de dicha disolución.

Si el coeficiente de extinción E1/1 está en una longitud de onda en el intervalo de 200 a 800 nm ≥ 380 la formulación es una con una alta biodisponibilidad.

- Los ingredientes liposolubles son los que tienen un efecto farmacológico o los que proporcionan beneficios de salud para el cuerpo humano o animal en general. Preferiblemente, se seleccionan del grupo que consiste en carotenoides y las vitaminas liposolubles (vitamina A, vitamina E, vitamina K, vitamina D, coenzima Q10, ácidos grasos poliinsaturados tales como ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico y sus ésteres de triglicéridos), así como sus derivados fisiológicamente aceptables tales como sus ésteres, especialmente con ácidos carbónicos C₁₋₂₀, y cualesquiera mezclas de los mismos.
- Ejemplos preferidos de carotenoides son β -caroteno, α -caroteno, astaxantina, luteína, zeaxantina, criptoxantina, 8'-apo- β -carotenal, ésteres de ácido 8'-apo- β -carotenoico tales como el éster etílico, cantaxantina, licopeno, crocetina, α - o β -zeacaroteno y citranaxantina, así como sus derivados fisiológicamente aceptables tales como sus ésteres, especialmente con ácidos carbónicos C₁₋₂₀, y cualesquiera mezclas de ellos.
- Más preferiblemente, el ingrediente activo liposoluble se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido 8'-apo- β -carotenoico y cualquier mezcla de los mismos.
- Carotenoides más preferidos son β -caroteno, luteína, licopeno, astaxantina, cantaxantina y zeaxantina, especialmente β -caroteno, luteína, licopeno y zeaxantina.
- El término " β -caroteno" abarca los isómeros todo-cis así como todo-trans y todos los posibles isómeros cis-trans mixtos. Lo mismo se aplica para los otros carotenoides.
- El término "zeaxantina" abarca la *R,R*-zeaxantina, así como la *S,S*-zeaxantina, meso-zeaxantina y cualquier mezcla de los mismos. Lo mismo se aplica para la luteína.
- Los ingredientes activos liposolubles pueden ser de origen natural, es decir, aislado/extraído de plantas, purificados y/o concentrados, así como los sintetizados por vías químicas y/o microbiológicas (fermentativas).
- La formulación del ingrediente activo liposoluble es cualquier formulación que contiene un ingrediente activo liposoluble y un coloide protector en donde la formulación, cuando se disuelve, dispersa o se diluye en/con agua hasta una concentración final del ingrediente activo soluble en grasa de 10 ppm, muestra, a un espesor de la muestra de 1 cm, una extinción de $\geq 0,15$ unidades de absorbancia a la longitud de onda de máxima densidad óptica o de un hombro de la densidad óptica en el intervalo de 200 a 800 nm. Esto es equivalente a un coeficiente de extinción formal del ingrediente activo liposoluble en dispersión acuosa E (1%, 1 cm) de 150. La medición de E1/1 se describe explícitamente en el ejemplo 1.
- La cantidad del ingrediente activo liposoluble en las formulaciones de la presente invención puede ser, habitualmente, de 0,1 a 90% en peso, especialmente 0,1 a 80% en peso y de 1 a 50% en peso. Preferiblemente puede variar de 1 a 30% en peso, preferiblemente de 1 a 20% en peso, más preferiblemente de 1 a 15% en peso, más preferiblemente de 5 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición.
- Posibles coloides protectores abarcan gomas vegetales (modificadas) (preferiblemente goma arábiga, goma de acacia), gelatina (reticulada) (de cualquier origen tal como de cerdo, res, ave de corral, pescado), almidón (modificado), ligninsulfonato, azúcar, pectinas tales como pectina de manzana y cítricos, pectina de remolacha azucarera, pectina modificada tal como pectina amidada, maltodextrina, lupina y proteínas vegetales. En algunas realizaciones de la presente invención se prefieren coloides protectores solubles en agua fría tal como gelatina de pescado. "Soluble en agua fría" en el contexto de la presente invención significa que la formulación del coloide protector y el ingrediente activo liposoluble están totalmente disueltos, formando una dispersión a una temperatura de 10 a 15°C, preferiblemente a una temperatura de 10°C. En otras realizaciones de la presente invención, el coloide protector se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en gelatina, almidón modificado, y cualquier mezcla de ellos. Opcionalmente puede contener adicionalmente almidón, azúcar y/o aceite vegetal.
- Si una mezcla de gelatina y azúcar se utiliza como coloide protector, la relación ponderal de gelatina a azúcar varía preferiblemente de 20:1 a 1:10, preferiblemente de 2:1 a 1:2.
- El azúcar se puede seleccionar del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, fructosa, trehalosa, dextrinas, maltodextrinas, dextrinas amarillas, azúcares invertidos, palatinita, sorbitol, polidextrosa, jarabes de almidón, jarabes de glucosa. Los jarabes de glucosa están, p. ej., comercialmente disponibles de Roquette Freres (Lestrem, Francia) (Glucidex TI 47[®]), de National Starch & Chemical (Bridgewater Nueva York, EE.UU.), de Cerestar (Cargill, EE.UU.) o de Haubourdin (Francia).

Si una mezcla de almidón alimenticio modificado y el azúcar se utiliza como el coloide protector, la relación ponderal del almidón alimenticio modificado al azúcar varía preferiblemente de 500:1 a 1:100, preferiblemente de 20:1 a 1:10, más preferiblemente de 10:1 a 1:10, incluso más preferiblemente de 4:1 a 1:2, lo más preferiblemente de 2:1 a 1:2.

- 5 En el caso de mezclas de azúcar, gelatina y aceite vegetal como el coloide protector, la relación ponderal del ingrediente activo liposoluble al aceite varía preferiblemente de 1:100 a 1:0, preferiblemente de 1:10 a 1:0, más preferiblemente de 1:1 a 1:0.

El aceite vegetal se puede seleccionar del grupo que consiste en aceite de maíz, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de triglicérido de cadena media, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de semilla de algodón y aceite de coco.

- 10 El almidón puede seleccionarse del grupo que consiste en almidón de maíz, fécula de patata, almidón de tapioca y cualquier mezcla de los mismos.

- 15 Un ejemplo preferido del almidón (alimenticio) modificado es almidón modificado con OSA (anhídrido octenil-succínico), el llamado "almidón OSA modificado". Almidones alimenticios modificados de este tipo están comercialmente disponibles de compañías tales como National Starch & Chemical (Bridgewater Nueva York, EE.UU.) (p. ej., Capsul[®]HS, Hi Cap 100[®], Hi Cap 200[®], Purity Gum 2000[®] o Roquette Frères (Lestrem, Francia) (p. ej., LAB 2600[®]).

- 20 Realizaciones preferidas de la presente invención son composiciones en las que el ingrediente activo liposoluble es luteína, licopeno, β -caroteno o zeaxantina, y el coloide protector es una mezcla de almidón alimenticio modificado y azúcar. Especialmente preferidos son formas de luteína que comprenden 0,1 a 25% en peso, preferiblemente de 1 a 20% en peso, más preferiblemente de 2 a 10% en peso de luteína, y/o 65 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 5:1 a 1:1, preferiblemente de 3,5:1 a 2,5:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes, basado en el peso total de la composición. De las formas de licopeno en especial se prefieren las que comprenden 5 a 15 (preferiblemente 10 a 14)% en peso de licopeno, y/o 55 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado al azúcar de 5:1 a 20:1, preferiblemente de 7:1 a 18:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes, basado en el peso total de la composición. Especialmente preferidas son formas de β -caroteno que comprenden 1 a 30% en peso, preferiblemente 5 a 30% en peso, más preferiblemente 15 a 30% en peso, más preferiblemente 15 a 25% en peso de β -caroteno, y/o 20 a 75% en peso, preferiblemente 30 a 70% en peso, más preferiblemente 50 a 65% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 1:1 a 100:1, preferiblemente de 1:1 a 70:1, más preferiblemente de 1:1 a 60:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes, basado en el peso total de la composición. Especialmente preferidas son formas de zeaxantina que comprenden 1 a 20% en peso, preferiblemente 1 a 15% en peso, más preferiblemente 2 a 10% en peso de zeaxantina, y/o 50 a 90% en peso, preferiblemente 60 a 80% en peso, más preferiblemente 65 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 1:1 a 5:1, preferiblemente de 1,5:1 a 3,5:1) y/o 2 a 5% en peso de antioxidantes basado en el peso total de la composición. Más preferiblemente, estas composiciones se fabrican de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación, con lo que especialmente el almidón de maíz se utiliza como agente de captura de polvo. Lo más preferiblemente, las composiciones así resultantes contienen de 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la composición.

- 40 Se prefieren formulaciones, cuya preparación comprende las siguientes etapas:
- a) proporcionar un coloide protector y un ingrediente activo liposoluble;
 - b) preparar una nano-emulsión acuosa de dicho coloide protector y dicho ingrediente activo, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas de la fase interna de la nano-emulsión preparada es $\leq$ 1000 nm;
 - c) convertir la nano-emulsión en un polvo, preferiblemente en una perla.
- 45

Etapas b)

- 50 La nano-emulsión se puede preparar al proporcionar un coloide protector en un disolvente hidrófilo tal como agua y al añadir el ingrediente activo liposoluble como tal o suspendido/disuelto en un disolvente lipófilo tal como aceite de calidad alimentaria, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de propilo, hexano, heptano y/o mezclas de los mismos. Alternativamente, se puede utilizar un disolvente lipofóbico tal como alcoholes, acetona, propanol, agua y/o mezclas de los mismos, en donde el ingrediente activo liposoluble (lipofílico) tiene que ser disuelto/dispersado utilizando temperatura y presión elevadas.

El tamaño medio de partícula de las partículas (diámetro de Sauter, D[3,2]) de la fase interna de la nano-emulsión preparada puede variar preferiblemente de 10 a 1000 nm, más preferiblemente de 10 a 500 nm, lo más preferiblemente de 200 a 300 nm, medido por difracción láser (p. ej., utilizando el aparato MasterSizer de Malvern, Reino Unido).

- 5 La preparación de la nano-emulsión se lleva a cabo preferiblemente mediante el uso de un homogeneizador de alta presión, un agitador de cuchillas de cizallamiento o cualquier otro dispositivo adecuado conocido por la persona experta en la técnica.

Etapas c)

- 10 La conversión de la nano-emulsión en un polvo puede ser realizada mediante cualquier proceso conocido por la persona experta en la técnica, puede ser mediante secado por pulverización, captura de polvo o (micro)encapsulación. Se prefiere el proceso de captura de polvo, que comprende especialmente las siguientes etapas:

- 15 ◇ pulverizar simultáneamente la nano-emulsión, que tiene preferiblemente una temperatura de 15 a 80°C, y un agente de captura de polvo seleccionado del grupo que consiste en almidón, especialmente almidón de maíz, almidón de patata y/o almidón de tapioca, silicato de calcio, fosfato de calcio y dióxido de silicio, y una corriente de aire caliente, preferiblemente aire que tiene una temperatura de 40 a 200°C, más preferiblemente de 60 a 120°C, preferiblemente a través de entradas separadas, sobre un lecho fluido de aire frío, preferiblemente aire que tiene una temperatura de 0 a 40°C, preferiblemente de 5 a 20°C;
- 20 ◇ recoger las perlas así formadas del lecho fluido;
- ◇ secar adicionalmente las perlas en un secador convencional.

Perlas en el contexto de la presente invención son, por lo tanto, partículas que tienen una capa externa del agente de captura de polvo. Si el agente de captura de polvo es un almidón, éste puede ser opcionalmente fluidizado mediante el uso de dióxido de silicio.

Una realización preferida del proceso de captura de polvo es el siguiente:

- 25 - alimentar la nano-emulsión en la sección superior de una torre de pulverización vertical, que tiene preferiblemente una temperatura de 15 a 80°C, y preferiblemente a través de entradas separadas, un agente de captura de polvo seleccionado del grupo que consiste en almidón (opcionalmente fluidizado mediante el uso de dióxido de silicio), especialmente almidón de maíz, fécula de patata y/o almidón de tapioca, silicato de calcio, fosfato de calcio y dióxido de silicio, y corriente de aire caliente, preferiblemente aire que tiene una temperatura de 40 a 200°C, más preferiblemente de 60 a 120°C;
- 30 - alimentación en la sección inferior de dicha torre de pulverización una corriente de aire frío, preferiblemente aire que tiene una temperatura de 0 a 40°C, preferiblemente de 5 a 20°C, para formar un lecho fluido de partículas que contienen el ingrediente activo soluble en grasa embebido en una matriz del coloide protector y cubierto por el agente de captura de polvo;
- 35 - recoger dichas partículas del lecho fluido y
- secarlas de cualquier manera conocida por la persona experta en la técnica.

El aire caliente utilizado en la etapa c) está preferiblemente deshumidificado, p. ej., a un contenido de agua de menos de 3 g/kg.

- 40 Un proceso de captura de polvo alternativo se describe en el documento WO 2004/062382, pág. 2, 1.12 a pág. 3, 1.35 y en el ejemplo del documento WO 2004/062382, en donde "el componente de matriz" corresponde al coloide protector en la presente invención.

- 45 Las "perlas" obtenidas mediante el procedimiento de captura de polvo pueden tener un tamaño medio de partícula (diámetro ter Sau-, D [3,2]) de de 50 a 1000 µm, preferiblemente de 80 a 700 µm, más preferiblemente desde 100 a 500 µm, más preferiblemente entre 200 y 400 µm, medido por difracción de láser (por ejemplo, usando el MasterSizer de Malvern, Reino Unido).

- 50 En realizaciones preferidas de la presente invención las perlas contienen de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 80% en peso, más preferiblemente de 1 a 50% en peso, incluso más preferiblemente de 1 a 30% en peso, lo más preferiblemente de 1 a 20% en peso, del ingrediente activo liposoluble, de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 75% en peso, más preferiblemente de 30 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 65 % en peso del coloide protector, de 1 a 60% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, más preferiblemente de 10 a 35% en peso, lo más preferiblemente de 15 a 30% en peso del agente de captura de polvo y de 0,1 a 20% en peso,

preferiblemente de 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente de 1 a 5% en peso, más preferiblemente de 2 al 5% en peso de antioxidantes, basado en el peso total de la perla.

Así, la presente invención también se refiere a una formulación de un ingrediente activo liposoluble con una biodisponibilidad mejorada que comprende preparar la formulación de acuerdo con las etapas a), b) y c) según se ha descrito arriba, en comparación con una composición que no se prepara de acuerdo con esas etapas, así como a un método para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente liposoluble en una formulación mediante la preparación de la formulación de acuerdo con las etapas a), b) y c) según se ha descrito arriba.

La presente invención también está dirigida a un procedimiento para la fabricación de una formulación de un ingrediente activo liposoluble con una alta biodisponibilidad de dicho ingrediente activo liposoluble, que comprende las etapas a), b) y c) según se describe arriba, así como a las formulaciones de los ingredientes activos liposolubles con alta biodisponibilidad propia según se pueden obtener o se obtienen mediante un procedimiento de este tipo. Formulaciones de este tipo contienen el ingrediente activo liposoluble en forma de nano-gotitas/nano-partículas. Si estas formulaciones se disuelven en agua se liberan las nano-gotitas/nano-partículas. Estas nano-gotitas/nano-partículas tienen un tamaño medio de partícula (diámetro de Sauter, $D[3,2]$) de la fase interna de la emulsión formada a continuación, de preferencia de 10 a 1000 nm, más preferiblemente de 10 a 500 nm, lo más preferiblemente de 200 a 300 nm.

Un objeto adicional preferida de la presente invención es una formulación libre de animales que contiene como ingrediente activo liposoluble luteína, licopeno y/o β -caroteno, y como coloide protector un almidón alimenticio modificado (con las preferencias como se ha descrito arriba), caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o se diluye en/con agua, tiene una extinción $E1/1$ a una longitud de onda de 200 a 800 nm de ≥ 380 (intervalos preferidos como los arriba descritos) y una pérdida de extrusión de ingrediente activo liposoluble de $\leq 15\%$ (intervalos preferidos como los arriba descritos) cuando se comprime para formar comprimidos. La alta intensidad de color de la formulación cuando se disuelve, dispersa o se diluye en/con agua conduce a una buena liberación de la luteína, el licopeno y/o el β -caroteno y, por tanto, a una biodisponibilidad potencialmente alta. Los resultados de pérdida de extrusión muy baja resultan en una excelente estabilidad en comprimidos (farmacéuticos).

Además de ello, la presente invención está dirigida al uso de las formulaciones de acuerdo con la presente invención como suplemento dietético, alimentos, piensos, productos para el cuidado personal, productos farmacéuticos con una alta biodisponibilidad de dicho ingrediente activo liposoluble.

Además del ingrediente activo liposoluble y del coloide protector, las composiciones de la presente invención pueden contener preferiblemente, además, al menos un antioxidante soluble en agua y/o un antioxidante liposoluble.

El antioxidante soluble en agua puede ser, por ejemplo, ácido ascórbico o una sal del mismo, preferiblemente ascorbato de sodio, polifenoles solubles en agua tales como hidroxitirosol y oleuropeína aglicona, galato de epigallocatequina (EGCG) o extractos de romero o aceitunas.

El antioxidante liposoluble puede ser, por ejemplo, un tocoferol, p. ej., dl - α -tocopherol (es decir, tocoferol sintético), d - α -tocopherol (es decir, tocoferol natural), β - o γ -tocopherol, o una mezcla de dos o más de éstos; hidroxitolueno butilado (BHT); hidroxianisol butilado (BHA); etoxiquina, galato de propilo; terc.-butil-hidroxiquinolina; o 6-etoxi-1,2-dihidroxi-2,2,4-trimetilquinolina (EMQ), o un éster de ácido ascórbico de un ácido graso, preferiblemente palmitato o estearato de ascorbilo.

En una realización especialmente preferida de la formulación de la presente invención, la misma contiene al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en DL - α -tocopherol, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, etoxiquina y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden, además, ser prensadas para formar comprimidos, con lo cual se pueden añadir uno o más excipientes y/o adyuvantes seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, glicerol y triglicéridos.

Ejemplos de monosacáridos y disacáridos que pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención son sacarosa, azúcar invertido, xilosa, glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, sacarosa y azúcar-alcoholes.

Ejemplos de los oligosacáridos y polisacáridos son almidón, almidón modificado e hidrolizados de almidón, p. ej., dextrinas y maltodextrinas, especialmente las que tienen el intervalo de 5 a 65 equivalentes de dextrosa (DE) y jarabe de glucosa, especialmente las que tienen el intervalo de 20 a 95 DE. La expresión "equivalente de dextrosa"

(DE) designa el grado de hidrólisis y es una medida de la cantidad de azúcar reductor calculada como D-glucosa, basada en el peso seco; la escala está basada en almidón natural que tiene un DE cercano a 0 y glucosa que tiene un DE de 100. El triglicérido es adecuadamente un aceite vegetal o grasa, preferiblemente aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de colza, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva o aceite de coco.

Las composiciones sólidas pueden contener, además, un agente antiaglomerante tal como ácido silícico o trifosfato de calcio y similares, y hasta 10% en peso, como norma 2 a 5% en peso, de agua.

Se encontró, sorprendentemente, que las formulaciones de la presente invención tienen una alta biodisponibilidad. "Alta biodisponibilidad" en el contexto de la presente invención significa que la cantidad de ingrediente activo soluble en grasa que se encuentra en el plasma sanguíneo de los animales, incluyendo los seres humanos, a los que se administra por vía oral es al menos dos veces mayor, preferiblemente al menos tres veces mayor que la cantidad de ingrediente activo liposoluble que es liberada de una formulación, cuya extinción E1/1 es ≤ 380 a la longitud de onda máxima o del hombro medida por el método descrito en el ejemplo 1, preferiblemente de una formulación que tiene un coloide protector del mismo grupo que la formulación de color intenso de acuerdo con la presente invención.

Animales, incluyendo los seres humanos, en el contexto de la presente invención abarcan, además de los seres humanos, animales especialmente de granja tales como ovejas, vacas, caballos, aves de corral (pollo para asar y pigmentación de los huevos), camarones y pescado (especialmente salmón y la trucha arco iris), así como animales de compañía tales como gatos, perros, aves (p. ej., flamencos) y peces.

Otros aspectos de la invención son alimentos, bebidas, alimentos para animales, cosméticos y composiciones farmacéuticas que contienen una composición como se ha descrito arriba.

Bebidas en las que se puede utilizar las composiciones de la presente invención, especialmente como un colorante o un ingrediente funcional, pueden ser bebidas carbonatadas, p.ej., aguas de carbonatadas saborizadas, bebidas no alcohólicas o bebidas minerales, así como bebidas no carbonatadas, p. ej., aguas saborizadas, jugos de frutas, ponches de frutas y formas concentradas de estas bebidas. Pueden estar basadas en los jugos de frutas o vegetales naturales o en sabores artificiales. También se incluyen bebidas alcohólicas y polvos de bebidas instantáneas. Además, también se incluyen bebidas que contienen azúcar, bebidas dietéticas con edulcorantes no calóricos y artificiales.

Además, productos lácteos, obtenidos de fuentes naturales o sintéticas, están dentro del alcance de los productos alimenticios, en donde las composiciones de la presente invención se pueden utilizar, especialmente, como un colorante o como un ingrediente funcional. Ejemplos típicos de este tipo de productos son las bebidas lácteas, helado, queso, yogur y similares. Productos sustitutivos de la leche tales como bebidas de leche de soja y los productos tofu están también comprendidos dentro de esta gama de aplicaciones.

También se incluyen los dulces que contienen las composiciones de la presente invención como un colorante o como un ingrediente funcional tales como productos de confitería, caramelos, gomas, postres, p. ej., helado, jaleas, pudines, polvos de pudín instantáneo y similares.

También se incluyen cereales, aperitivos, galletas, pasta, sopas y salsas, mayonesa, aderezos para ensaladas y similares que contienen las composiciones de la presente invención como un colorante o un ingrediente funcional. Además, también se incluyen preparados de frutas utilizados para los productos lácteos y los cereales.

La concentración final del ingrediente activo (liposoluble) y/o el colorante que se añade a través de las composiciones de la presente invención a los productos alimenticios puede ser de 0,1 a 500 ppm, en particular de 1 a 50 ppm, basado en el peso total de la composición alimenticia y dependiendo del producto alimenticio en particular a ser coloreado o fortificado y del grado deseado de coloración o fortificación.

Las composiciones alimenticias de esta invención se obtienen preferiblemente mediante la adición a un producto alimenticio el ingrediente activo (liposoluble) y/o el colorante en forma de una composición de esta invención. Para la coloración o fortificación de un alimento o un producto farmacéutico se puede utilizar una composición de esta invención de acuerdo con métodos conocidos per se para la aplicación de composiciones sólidas dispersables en agua de la presente invención. En general, la composición se puede añadir ya sea en forma de una solución madre acuosa, una mezcla de polvo seco o una pre-mezcla con otros ingredientes alimenticios apropiados de acuerdo con la aplicación específica. La mezcladura se puede hacer, p. ej., utilizando un mezclador de polvo seco, un mezclador de bajo cizallamiento, un homogeneizador de alta presión o un mezclador de alto cizallamiento, dependiendo de la

formulación de la aplicación final. Como resultará fácilmente evidente, este tipo de tecnicismos está dentro de la experiencia del experto.

- 5 Composiciones farmacéuticas tales como comprimidos o cápsulas, en donde las composiciones se utilizan como un colorante, están también dentro del alcance de la presente invención. La coloración de los comprimidos puede llevarse a cabo mediante la adición de las composiciones de la presente invención en forma de una composición colorante líquida o sólida por separado a la mezcla de revestimiento de comprimidos o mediante la adición de una composición colorante a uno de los componentes de la mezcla de revestimiento de los comprimidos. Cápsulas coloreadas de envuelta dura o blanda se pueden preparar mediante la incorporación de una composición colorante en la disolución acuosa de la masa de la cápsula.
- 10 Composiciones farmacéuticas tales como comprimidos tales como comprimidos masticables, comprimidos efervescentes o comprimidos revestidos con película tales como cápsulas de envuelta dura, en donde las composiciones se utilizan como un ingrediente activo, también están dentro del alcance de la presente invención. Las composiciones de la presente invención se añaden típicamente en forma de polvos a la mezcla de formación de comprimidos o se introducen en las cápsulas de una manera conocida per se para la producción de cápsulas.
- 15 Productos para la alimentación animal tales como premezclas de ingredientes nutricionales, piensos compuestos, sustitutos de la leche, dietas líquidas o preparados de alimentación, en donde las composiciones se utilizan ya sea como un colorante de la pigmentación, p. ej., para yemas de huevo, aves de corral de mesa, pollos para asar o animales acuáticos (especialmente camarones, salmón, trucha arco iris) o como un ingrediente activo están también dentro del alcance de la presente invención.
- 20 Cosméticos, artículos de tocador y productos dermatológicos, es decir, productos para el cuidado de la piel y el cabello tales como cremas, lociones, baños, lápices de labios, champús, acondicionadores, sprays o geles, en donde las composiciones se utilizan como un colorante o como un ingrediente activo están también dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1

- 30 Una cantidad adecuada de la formulación se dispersa, disuelve y/o diluye en/con agua mediante el uso de ultrasonidos en un baño de agua de 50 a 55°C. La "disolución" resultante se diluye hasta una concentración final del ingrediente activo soluble en grasa de 10 ppm y su espectro UV/VIS se mide frente al agua como referencia. A partir del espectro de UV/VIS resultante se determina la absorbancia a la longitud de onda máxima especificada o del hombro, Amax. Además de ello, se determina la absorbancia a 650 nm, A650. La intensidad del color E1/1 es la absorbancia de una disolución al 1% y un espesor de 1 cm y se calcula como sigue: $E1/1 = (A_{max} - A_{650}) \cdot \text{factor de dilución} / (\text{peso de la muestra} \cdot \text{contenido de la forma de producto } \%)$.

Ejemplos 2 a 15

El % en peso ("%" en p") dado se basa en el peso total de la formulación. "Aceite" significa aceite vegetal.

Ejemplo	Ingrediente liposoluble	activo	Cantidad de ingrediente activo liposoluble	Composición de coloide protector	E1/1	Longitud de onda de absorción máxima o de hombro	Pérdida de extrusión	de
2	β-caroteno		20% en p	gelatina/sacarosa	900	416 nm (máx.)	<5%	
3	β-apo-8'-carotenal		10% en p	gelatina/sacarosa/aceite	1300	460 nm (máx.)	<5%	
4	Licopeno		10% en p	gelatina/sacarosa/aceite	400	480 nm (hombro)	<5%	
5	Licopeno		5% en p	gelatina/sacarosa	400	480 nm (hombro)	< 5%	
6	Luteína		5% en p	gelatina/sacarosa	1900	372 nm (hombro)	< 5%	
7	Zeaxantina		5% en p	gelatina/sacarosa	1200	450 nm (máx.)	<5%	
8	Cantaxantina		10% en p	gelatina/sacarosa/aceite	1100	470 nm (máx.)	< 5%	
9	Cantaxantina		10% en p	gelatina/sacarosa/dextrina	650	470 nm (máx.)	< 5%	
10	Astaxantina		8% en p	gelatina/sacarosa/dextrina	700	480 nm (máx.)	< 5%	
11	Éster apocarotenoico		10% en p	gelatina/sacarosa/dextrina	650	428 nm (máx.)	<5%	
12	Citranaxantina		15% en p	gelatina/sacarosa/dextrina	950	468 nm (máx.)	< 5%	
13	β-caroteno		10% en p	almidón/aceite	900	416 nm (máx.)	< 5%	
14	Licopeno		10% en p	almidón alimenticio modificado/jarabe de glucosa	450	480 nm (hombro)	<5%	
15	Luteína		5% en p	almidón alimenticio modificado/jarabe de glucosa	1500	372 nm (hombro)	<5%	

Las composiciones mencionadas en la tabla contienen adicionalmente al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en DL-α-tocoferol, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, etoxiquina y mezclas de los mismos.

Ejemplos Comparativos 16 a 18

Estas formulaciones no se preparan de acuerdo con los procedimientos arriba descritos.

Ejemplo	Ingrediente activo liposoluble	Cantidad de Ingrediente activo	Coloide protector	E1/1	Longitud de onda de absorción máxima o de hombro	Pérdida de extrusión
16	ésteres de luteína	9,5%	gelatina, sacarosa, aceite de palma	350	372 nm (hombro)	49%
17	luteína	15%	monolaurato de sacarosa	220	372 nm (hombro)	100%
18	luteína	5%	sacarosa, almidón de tapioca	100	372 nm (hombro)	67%

Ejemplo 19: Estudios de biodisponibilidad con β -caroteno - comparación de la biodisponibilidad de formulaciones de acuerdo con la presente invención y las de la técnica anterior

Diseño general de los estudios

En los días -7 y 0, una muestra de sangre se recogió de cada uno de los voluntarios para la determinación de la línea base de β -caroteno en suero. Inmediatamente después de la recogida de la segunda muestra de sangre de la línea base (día 0), a cada uno de los voluntarios se le dio suplemento del día de β -caroteno (15 mg). Después de esto, los voluntarios recibieron un desayuno.

Del día 0 hasta el día 14 del estudio, cada uno de los voluntarios repitió el β -car seguido por el desayuno. Además, los días 2, 4, 7, 10 y 14 se recogieron muestras de sangre. Se utilizaron los cambios de los valores de β -caroteno en suero de la línea base para comparar los datos de biodisponibilidad de diferentes formulaciones. El área bajo la curva se utiliza como indicador de la biodisponibilidad relativa, y se expresa en % de una formulación estándar definida (= la formulación con la biodisponibilidad más elevada).

Producto	β -caroteno – formulación de la técnica anterior	β -caroteno Beta-Tab®
Contenido de β -caroteno (medido mediante UV)	22,0%	21,5 % en p
E1/1	374	721
Coloide protector	gelatina	gelatina/sacarosa
Biodisponibilidad medida como nivel en plasma sanguíneo	43%	100%

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de un ingrediente activo liposoluble con alta biodisponibilidad, que comprende un ingrediente activo liposoluble y un coloide protector, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o diluye en agua, tiene un coeficiente de extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 200 a 800 nm ≥ 380 ,
5 caracterizada por que el ingrediente activo liposoluble se selecciona del grupo que consiste en carotenoides y vitaminas liposolubles, así como sus ésteres fisiológicamente aceptables y cualesquiera mezclas de los mismos; y caracterizada por que el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido 8'-apo- β -carotenoico y cualquier mezcla de los mismos, y
10 caracterizada por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gomas vegetales, gomas vegetales modificadas, gelatina, gelatina reticulada, almidón, almidón modificado, ligninsulfonato, azúcar, pectina de manzana, pectina de cítricos, pectina modificada, maltodextrina y proteínas vegetales.
2. La formulación según la reivindicación 1, caracterizada por que la formulación muestra una pérdida de extrusión del ingrediente activo liposoluble de $\leq 30\%$ cuando se prensa para formar comprimidos.
- 15 3. La formulación según la reivindicación 1 y/o 2, caracterizada por que el procedimiento para la fabricación de dicha formulación comprende las siguientes etapas:
 - a) proporcionar un coloide protector y un ingrediente activo liposoluble;
 - b) preparar una nano-emulsión acuosa de dicho coloide protector y dicho ingrediente activo, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas de la fase interna de la nano-emulsión preparada es $\leq$
20 1000 nm;
 - c) convertir la nano-emulsión en un polvo, preferiblemente en una perla.
4. La formulación según la reivindicación 3, caracterizada por que la etapa c se lleva a cabo mediante un proceso de captura de polvo.
- 25 5. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 200 a 800 nm de ≥ 600 .
6. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 250 a 600 nm de ≥ 380 .
- 30 7. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 250 a 600 nm de ≥ 600 .
8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda en el intervalo de 370 a 485 nm de ≥ 380 , más preferiblemente de ≥ 600 , lo más preferiblemente de ≥ 900 .
- 35 9. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gelatina, almidón, azúcar, aceite vegetal y cualquier mezcla de los mismos.
10. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gelatina, almidón modificado y cualquier mezcla de los mismos.
- 40 11. La formulación según la reivindicación 10, caracterizada por que el coloide protector contiene, además, almidón, azúcar y/o aceite vegetal.
12. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, luteína, licopeno, astaxantina, cantaxantina y zeaxantina.
- 45 13. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que contiene de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 1 a 80% en peso, más preferiblemente de 1 a 50% en peso, incluso más preferiblemente de 1 a 30% en peso, lo más preferiblemente de 1 a 20% en peso de un ingrediente activo

liposoluble, y de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 75% en peso, más preferiblemente de 30 a 70% en peso de un coloide protector, basado en el peso total de la formulación.

- 5 14. La formulación según la reivindicación 13, caracterizada por que adicionalmente contiene de 1 a 60% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, más preferiblemente de 10 a 35% en peso, lo más preferiblemente de 15 a 30% en peso de un agente captador de polvo, y de 0,1 a 20% en peso, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente de 1 a 5% en peso de antioxidantes, basado en el peso total de la formulación.
15. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el ingrediente activo liposoluble es luteína, licopeno, β -caroteno o zeaxantina, y por que el coloide protector es una mezcla de almidón alimenticio modificado y azúcar.
- 10 16. La formulación según la reivindicación 15, caracterizada por que contiene 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 1 a 20% en peso, más preferiblemente 2 a 10% en peso de luteína, y/o 65 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 1:1 a 5:1, preferiblemente de 2,5:1 a 3,5:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes y/o 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la formulación.
- 15 17. La formulación según la reivindicación 15, caracterizada por que contiene 5 a 15 (preferiblemente 10 a 14)% en peso de licopeno, y/o 55 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 5:1 a 20:1, preferiblemente de 7:1 a 18:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes y/o 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la formulación.
- 20 18. La formulación según la reivindicación 15, caracterizada por que contiene 1 a 30% en peso, preferiblemente 5 a 30% en peso, más preferiblemente 15 a 30% en peso, lo más preferiblemente 15 a 25% en peso de β -caroteno, y/o 20 a 75% en peso, preferiblemente 30 a 70% en peso, más preferiblemente 50 a 65% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 1:1 a 100:1, preferiblemente de 1:1 a 70:1, más preferiblemente de 1:1 a 60:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes y/o 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la formulación.
- 25 19. La formulación según la reivindicación 15, caracterizada por que contiene 1 a 20 (preferiblemente 1 a 15) % en peso de zeaxantina y/o 50 a 90% en peso, preferiblemente 60 a 80% en peso, más preferiblemente 65 a 75% en peso del coloide protector (especialmente con una relación ponderal de almidón alimenticio modificado a azúcar de 1:1 a 5:1, preferiblemente de 1,5:1 a 3,5:1), y/o de 2 a 5% en peso de antioxidantes y/o 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la formulación.
- 30 20. Una formulación libre de animales que contiene como ingrediente activo liposoluble luteína, licopeno y/o β -caroteno, y como coloide protector un almidón alimenticio modificado, caracterizada por que dicha formulación, cuando se disuelve, dispersa o se diluye en/con agua, tiene una extinción E1/1 a una longitud de onda de 200 a 800 nm de ≥ 380 y una pérdida de extrusión de ingrediente activo liposoluble de $\leq 15\%$ cuando se comprime para formar comprimidos.
- 35 21. Una formulación de un ingrediente activo liposoluble con biodisponibilidad mejorada, que comprende preparar la formulación de acuerdo con las siguientes etapas a), b) y c):
 - a) proporcionar un coloide protector y un ingrediente activo liposoluble;
 - b) preparar una nano-emulsión acuosa de dicho coloide protector y dicho ingrediente activo, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas de la fase interna de la nano-emulsión preparada es $\leq$ 1000 nm;
 - 40 c) convertir la nano-emulsión en un polvo, preferiblemente en una perla,en comparación con una formulación que no se prepara de acuerdo con estas etapas, caracterizada por que el ingrediente activo liposoluble se selecciona del grupo que consiste en carotenoides y vitaminas liposolubles, así como sus ésteres fisiológicamente aceptables y cualesquiera mezclas de los mismos; y
- 45 caracterizada por que el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido 8'-apo- β -carotenoico y cualquier mezcla de los mismos, y
- caracterizada por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gomas vegetales, gomas vegetales modificadas, gelatina, gelatina reticulada, almidón, almidón modificado, ligninsulfonato, azúcar, pectina de manzana, pectina de cítricos, pectina modificada, maltodextrina y proteínas vegetales.
- 50

22. Un procedimiento para la fabricación de una formulación de un ingrediente activo liposoluble con biodisponibilidad elevada de dicho ingrediente activo liposoluble, que comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar un coloide protector y un ingrediente activo liposoluble;

- b) preparar una nano-emulsión acuosa de dicho coloide protector y dicho ingrediente activo, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas de la fase interna de la nano-emulsión preparada es ≤ 1000 nm;
- c) convertir la nano-emulsión en un polvo, preferiblemente mediante un proceso de captura de polvo,
- 5 caracterizado por que el ingrediente activo liposoluble se selecciona del grupo que consiste en carotenoides y vitaminas liposolubles, así como sus ésteres fisiológicamente aceptables y cualesquiera mezclas de los mismos; y caracterizado por que el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido 8'-apo- β -carotenoico y cualquier mezcla de los mismos, y
- 10 caracterizado por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gomas vegetales, gomas vegetales modificadas, gelatina, gelatina reticulada, almidón, almidón modificado, ligninsulfonato, azúcar, pectina de manzana, pectina de cítricos, pectina modificada, maltodextrina y proteínas vegetales.
23. Formulación de un ingrediente activo liposoluble con biodisponibilidad elevada, obtenible mediante el procedimiento de la reivindicación 22.
- 15 24. Uso de una formulación según las reivindicaciones 1 a 21 y 23 como suplemento dietético, alimentos, piensos, productos para el cuidado personal, productos farmacéuticos con una alta biodisponibilidad de dicho ingrediente activo liposoluble.
25. Un método de mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente liposoluble en una formulación, preparando la formulación de acuerdo con las siguientes etapas:
- 20 a) proporcionar un coloide protector y un ingrediente activo liposoluble;
- b) preparar una nano-emulsión acuosa de dicho coloide protector y dicho ingrediente activo, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas de la fase interna de la nano-emulsión preparada es ≤ 1000 nm;
- c) convertir la nano-emulsión en un polvo, preferiblemente mediante un proceso de captura de polvo,
- 25 caracterizado por que el ingrediente activo liposoluble se selecciona del grupo que consiste en carotenoides y vitaminas liposolubles, así como sus ésteres fisiológicamente aceptables y cualesquiera mezclas de los mismos; y caracterizado por que el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en β -caroteno, 8'-apo- β -carotenal, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido 8'-apo- β -carotenoico y cualquier mezcla de los mismos, y
- 30 caracterizado por que el coloide protector se selecciona del grupo que consiste en gomas vegetales, gomas vegetales modificadas, gelatina, gelatina reticulada, almidón, almidón modificado, ligninsulfonato, azúcar, pectina de manzana, pectina de cítricos, pectina modificada, maltodextrina y proteínas vegetales.