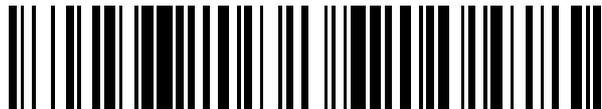


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 782**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2010 E 10703803 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2393476**

54 Título: **Composiciones de resveratrol**

30 Prioridad:

04.02.2009 EP 09152064

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**DIGUET, SYLVAIN;
GÖTZ, NICOLLE;
LEUENBERGER, BRUNO, H.;
ULM, JOHANN y
SCHWEIKERT, LONI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 567 782 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

Composiciones de resveratrol

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden resveratrol y un coloide protector, que es una gelatina, un ligninosulfonato o un almidón alimentario modificado. La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de tales composiciones y a su uso en suplementos dietéticos y alimento a base de agua, particularmente en bebidas. La presente descripción también se refiere al uso de un coloide protector, particularmente una gelatina o un almidón alimentario modificado, para incrementar la solubilidad o capacidad de suspensión de resveratrol en agua o disoluciones acuosas.

10 Resveratrol, 3,5,4'-trihidroxiestilbeno o 5-[2-(4-hidroxifenil)-etenil]-1,3-bencenodiol, es una fitoalexina. Las fitoalexinas se producen de forma natural por varias plantas como defensa frente a infecciones por patógenos tales como bacterias y hongos. Se ha dado a conocer un número de efectos beneficiosos para la salud del resveratrol, especialmente trans-resveratrol, sobre animales, particularmente seres humanos, tales como efectos anticancerígenos, antivirales, neuroprotectores, antienvjecimiento, antiinflamatorios, y prolongadores de la vida. Por lo tanto, la demanda de resveratrol y las formas de aplicación crecen constantemente. A este respecto, la solubilidad relativamente baja de resveratrol en agua, especialmente en agua fría, es un factor limitante para algunos de sus usos, y provoca problemas.

Se han sugerido y descrito varias soluciones para resolver este problema, es decir, para incrementar la solubilidad en agua de resveratrol.

20 El documento WO 2005/000258 describe nanopartículas autoensambladas que comprenden un polímero anfifílico que consiste en policaprolactona y polietilenglicol que solubiliza y atrapa un ingrediente fisiológicamente activo, por ejemplo resveratrol, en disoluciones acuosas. Estas nanopartículas son útiles en aplicaciones terapéuticas y cosméticas externas a la piel.

El documento WO 2007/009997 describe una composición de resveratrol, ciclodextrina, glicina y glicirricinato amónico que se mezcla a temperatura ambiente.

25 El documento WO 2007/045488 describe que una formulación que comprende un ingrediente activo soluble en grasa y un coloide protector muestra una gran biodisponibilidad.

El documento WO 2007/146318 describe bebidas al por menor no alcohólicas y alcohólicas que comprenden resveratrol en cantidades de 5-300 mg/l y 15 mg/l-2,5 g/l, respectivamente, Preferiblemente 10-30 mg/l y 50-750 mg/l, respectivamente, y vitaminas A, C o E como agentes estabilizantes.

30 Sin embargo, todavía existe la necesidad de tener disponibles compuestos adicionales fisiológicamente compatibles capaces de incrementar la solubilidad o capacidad de suspensión de resveratrol en agua, particularmente en agua fría, o en disoluciones acuosas correspondientes. Sorprendentemente, se ha encontrado que este objetivo se logra mediante composiciones que comprenden resveratrol y un coloide protector. Tales composiciones de la presente invención se denominan aquí en lo sucesivo "resveratrol CWS".

35 El término "resveratrol" se refiere a resveratrol con configuración trans y cis, e incluye mezclas cis/trans. Se prefiere particularmente trans-resveratrol, que puede contener cantidades minoritarias del isómero cis. El resveratrol puede ser de cualquier origen, por ejemplo de origen natural, es decir, extraído de fuentes naturales, concentrado y purificado, o preparado sintéticamente. Las fuentes naturales comprenden animales, plantas o microorganismos que se manipulan genéticamente para producir o sobreproducir resveratrol. El resveratrol está en forma cristalina, y puede haber sido tratado para mejorar su capacidad de fluidez. Se prefiere resveratrol preparado sintéticamente, a la luz de su pureza y seguridad en aplicaciones alimentarias y dietéticas. Por otro lado, se prefieren extractos concentrados y purificados procedentes de fuentes naturales que contienen componentes adicionales farmacológicamente aceptables y valiosos, por ejemplo otros compuestos fenólicos, que incrementan o incluso potencian los efectos beneficiosos de resveratrol.

45 Según la invención, el "coloide protector" se selecciona de gelatina (procedente de cualquier origen, por ejemplo cerdos, ganado vacuno, aves de corral o pescado), ligninosulfonatos (particularmente en calidad de grado alimentario) y almidones alimentarios (procedentes de cualquier origen, en forma modificada). Los ejemplos y realizaciones preferidas de almidones alimentarios modificados son almidones modificados con OSA (anhídrido de ácido octenilsuccínico), comercialmente disponibles bajo varias marcas bien conocidas, por ejemplo Capsul S.

50 La cantidad en peso de resveratrol en las composiciones que consisten en o que comprenden resveratrol y un coloide protector de la presente invención está en el intervalo de 1-80%, 2-70%, 3-60%, 4-50% y, preferiblemente, 5-20%.

La cantidad en peso del coloide protector en las composiciones está en el intervalo de 20-99%, 30-98%, 40-97%, 50-96% y, preferiblemente, 80-95%.

Según la invención, también están presentes azúcar y un antioxidante.

Los ingredientes que pueden estar presentes opcionalmente en las composiciones de la presente invención son aquellos conocidos por la persona experta en la técnica por estar normalmente presentes en tales composiciones, y se seleccionan del grupo que consiste en edulcorantes artificiales, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, PEG, caseína, pectina, polvos efervescentes, excipientes y adyuvantes que son compatibles con los componentes principales.

Las composiciones pueden estar en forma de suspensiones acuosas o de polvos secos, incluyendo microperlas y gránulos. Mientras que en los polvos simples los componentes principales, resveratrol y coloide protector, y otros componentes opcionales están presentes como una mezcla de partículas finas (como "dispersión sólida"), en el caso de microperlas y gránulos las partículas de resveratrol están completa o parcialmente revestidas con o embebidas en el coloide protector. Si se desea, los polvos se pueden llevar finalmente a una forma galénica adecuada, por ejemplo comprimidos, con o sin el uso de adyuvantes o excipientes adecuados. Tales formas galénicas, incluyendo comprimidos y unidades de dosificación apropiadas se obtienen según métodos bien conocidos por las personas expertas en la técnica.

La distribución preferida de tamaños de partículas de las composiciones en forma de polvos, incluyendo microperlas y gránulos, es como sigue:

Al menos 95% de las partículas tienen un tamaño de $\leq 1500 \mu\text{m}$ (preferiblemente $\leq 1000 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 850 \mu\text{m}$), teniendo a lo sumo 35% de las partículas un tamaño de $\leq 50 \mu\text{m}$ (preferiblemente $\leq 100 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 150 \mu\text{m}$).

En otra realización preferida de la presente invención, la distribución de tamaños de partículas de la composición de la presente invención, preferiblemente en forma de un polvo o de gránulos, es como sigue:

Al menos 95% de las partículas tienen un tamaño de $\leq 1500 \mu\text{m}$ (preferiblemente $\leq 1000 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 850 \mu\text{m}$), teniendo a lo sumo 35% de las partículas un tamaño de $\leq 10 \mu\text{m}$ (preferiblemente $\leq 20 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 50 \mu\text{m}$).

Las composiciones según la presente invención, cuando están en forma de polvos secos, incluyendo microperlas y gránulos, todavía pueden contener algo de agua, y tienen preferiblemente una actividad acuosa de 0,05 a 0,7, preferiblemente de 0,1 a 0,5, más preferiblemente de 0,2 a 0,5. La actividad acuosa se mide usando un Novasina Thermoconstanter TH200 (Novasina AG, Zürich, Suiza).

Según la presente invención, es ventajoso si el contenido de humedad en las composiciones en polvo o en gránulos está en el intervalo de 0 a 8% en peso, preferiblemente de 0 a 6% en peso, cada uno basado en el peso total de la composición.

El resveratrol usado en el procedimiento de la presente invención está en forma cristalina; los cristales de resveratrol tienen dimensiones de aguja dentro de los siguientes intervalos: longitud (L): 200 a 800 μm , preferiblemente 100 a 400 μm ; grosor (D): 5 a 100 μm , y factor de forma (L/D): 5 a 30. Los cristales con estas dimensiones se obtienen antes de la molienda. Al moler en molinos apropiados bien conocidos en la técnica, las dimensiones de los cristales de resveratrol en las composiciones de la presente invención se reducen. El tamaño de partículas más bajo del resveratrol cristalino a obtener se obtiene moliendo en húmedo, lo que se puede hacer en agua o en una mezcla de agua/disolvente orgánico, siendo el disolvente orgánico un alcohólico inferior o éster de ácido alcanoico inferior, preferiblemente etanol o acetato de etilo, respectivamente. Los cristales de resveratrol en las composiciones de la presente invención tienen un tamaño de partículas de Malvern D50 entre 0,05 y 2 μm después de la molienda.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a procedimientos para la fabricación de las composiciones de la presente invención.

Fabricación de las composiciones:

Las composiciones de esta descripción se pueden producir mediante cualquier método conocido *per se* para la producción de suspensiones acuosas y polvos, incluyendo gránulos y microperlas, por ejemplo descrito para la preparación de composiciones similares que comprenden componentes hidrófobos/lipófilos tales como aceites comestibles, carotenoides, vitaminas solubles en grasas (A, D, E, K), coenzimas Q, PUFAs y sus ésteres, y potenciadores de la solubilidad, estabilizantes o coloides protectores. Los métodos preferidos son granulación en lecho fluidizado, granulación con cizallamiento elevado, extrusión, secado por pulverización y granulación en húmedo de suspensiones acuosas, como se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0.498.824 y EP 1.940.249.

Para obtener composiciones en polvo de la presente descripción mediante secado por pulverización es conveniente preparar una suspensión de todos los componentes en un disolvente o mezcla de disolventes que es capaz de disolver el coloide protector. Un disolvente especialmente preferido es el agua. La suspensión tiene preferiblemente un contenido de sólidos de 10 a 70% en peso, preferiblemente de 25 a 50% en peso, cada uno basado en el peso

total de la suspensión. La suspensión se seca entonces por pulverización de manera conocida per se. En lugar de secar por pulverización las suspensiones acuosas o suspensiones, se pueden usar directamente en la preparación de productos lácteos para beber fortificados con resveratrol hasta concentraciones deseadas.

5 De este modo, otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de una composición como se menciona anteriormente, que comprende preparar una suspensión, preferiblemente una suspensión acuosa, de todos los componentes sólidos, que tiene preferiblemente un contenido de sólidos de 10 a 70% en peso, preferiblemente 25 a 50% en peso, cada uno basado en el peso total de la suspensión, y secar la suspensión de manera conocida per se, por ejemplo enfriando por pulverización y secando hasta el contenido deseado de agua en un lecho fluidizado o secando por pulverización modificado a temperaturas más elevadas.

10 Como alternativa, la suspensión se puede pulverizar sobre polvo de almidón, y las microperlas obtenidas se pueden secar a una temperatura relativamente baja, por ejemplo alrededor de 60°C.

La granulación por pulverización es un procedimiento especialmente preferido para la fabricación de las composiciones de la presente descripción.

15 Al final del procedimiento de granulación, los gránulos se pueden tamizar para fraccionar los gránulos con respecto al tamaño. Aunque el tamaño de partículas no es estrictamente crítico para la descripción, para los fines prácticos está preferiblemente dentro de 50 y 1500 μm , más preferiblemente entre 100 y 1000 μm , lo más preferible de 150 a 850 μm .

El método para preparar las composiciones de la presente invención es como sigue:

20 La matriz se prepara disolviendo agua desionizada a 60°C y añadiendo el coloide protector como se define en las reivindicaciones y el azúcar. El tiempo de disolución es generalmente 60 minutos. Después, se añade un antioxidante y los cristales de resveratrol, y se agita. Sin embargo, el antioxidante también se puede añadir después de la etapa de molienda en húmedo (véase más abajo). Opcionalmente, se añaden algunos otros aditivos como aceites o glicerina y algunos tensioactivos como palmitato de ascorbilo, polietilenglicol o éster de azúcar, y la mezcla se agita. La suspensión agitada se hace pasar entonces a través de un molino de 25 bolas (molienda en húmedo) durante 1 a 6 horas.

Tras la etapa de molienda, el resveratrol tiene un tamaño medio de partículas que es menor que antes y está entre 0,05 y 2 micrómetros, más preferiblemente entre 0,1 y 1 micrómetro. Se prefiere que la suspensión se seque entonces usando una tecnología de secado por pulverización, si es posible con aglomeración, para obtener 30 gránulos, o la tecnología de microperlas como se describe, por ejemplo, en el documento EP 1.940.249, preferiblemente en forma de un procedimiento de recogida del polvo. Pero también es posible usar la suspensión como forma líquida de una composición según la presente invención, preferiblemente tras la estabilización con conservantes.

35 Se ha encontrado que el control concienzudo del tamaño de partículas tras la etapa de molienda en húmedo es clave para la cinética de la disolución y para la biodisponibilidad. A 80°C en agua, los cristales de resveratrol necesitan más de 15 minutos para disolverse completamente para alcanzar una concentración de 120 mg/litro. El resveratrol disuelto a 80°C cristalizará entonces y formará depósitos en un par de días a temperatura ambiente (véase la Referencia antes de los ejemplos, más abajo). Tras la molienda, el resveratrol CWS se disuelve en 1 minuto a 80°C. 1 minuto a 80°C son condiciones estándar para la etapa de pasteurización para la producción de las 40 bebidas. Esta disolución del resveratrol durante esta etapa de pasteurización asegura una buena estabilidad física del resveratrol en las bebidas.

Las composiciones de la presente invención proporcionan una mayor capacidad de suspensión de resveratrol en disoluciones acuosas, incluso cuando la viscosidad de la disolución acuosa es baja, permitiendo así que se incorpore en alimentos a base de agua, particularmente bebidas, en mayores concentraciones, logrando una mayor biodisponibilidad y una baja turbidez. Usando las composiciones de la presente invención, el resveratrol se puede 45 disolver o suspender de forma estable en disoluciones acuosas, particularmente disoluciones frías, de hasta 100 mg/l y mayores. El término "fría", a este respecto, se refiere a disoluciones con temperaturas en refrigeradores hasta la temperatura ambiente, por ejemplo de 5°C a 25°C, preferiblemente por debajo de la temperatura ambiente.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención son aplicaciones de las nuevas composiciones de alimentos a base de agua para lograr una suplementación estable de tales alimentos con resveratrol. Estos alimentos comprenden aquellos productos en los que es esencial evitar una segregación o sedimentación de 50 resveratrol, es decir, especialmente en bebidas y productos lácteos. Mediante el uso de las presentes composiciones, se logra una suplementación estable con resveratrol de alimentos a base de agua, particularmente bebidas, a lo largo de un intervalo de pH de alrededor de 2,5 a 7 durante al menos 6 meses y hasta 9 meses o más. La pasteurización del producto final puede mejorar la estabilidad del mismo, notablemente en caso de bebidas. Los 55 comprimidos o composiciones en polvo que comprenden polvos efervescentes, por ejemplo bicarbonatos, son preferidos por los usuarios finales para la fortificación de bebidas inmediatamente antes del consumo.

Las bebidas incluyen bebidas no alcohólicas y alcohólicas que pueden estar carbonatadas, aromatizadas y/o

coloreadas. Los ejemplos son aguas minerales, sodas, refrescos, bebidas energéticas, bebidas de cola, cafés, té, zumos de fruta y de vegetales en forma concentrada o diluida, y todos los tipos de cervezas y vinos. Los ejemplos de productos lácteos son todos los tipos de leche, incluyendo concentrados y polvos de leche, todos los tipos de yogur y suero de leche.

5 La concentración deseada de resveratrol en los productos alimentarios puede variar en amplios intervalos, y está normalmente, dependiendo de la naturaleza del producto, en el intervalo de 50 mg/l a 1000 mg/l. La optimización de la cantidad respectiva se puede encontrar fácilmente por la persona experta en la técnica y especializada en este negocio.

10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los alimentos a base de agua que se han suplementado por las propias composiciones de la presente invención, y a un método para su preparación. La presente descripción también se refiere al uso de estas composiciones para la suplementación estable de alimento a base de agua con resveratrol, y para el uso de los coloides protectores definidos aquí anteriormente, particularmente de gelatinas y almidones alimentarios modificados, en la preparación de las composiciones de la presente invención.

15 La suplementación estable de alimento a base de agua con resveratrol, o el procedimiento de incorporar de forma estable resveratrol en tal alimento, particularmente en bebidas, mediante el uso de las presentes composiciones, se logra según métodos conocidos per se. Por ejemplo, las composiciones se añaden al alimento en una etapa adecuada en su procedimiento de producción, sea esta la etapa final antes del envasado o en una etapa más temprana, por ejemplo antes de la pasteurización, y se distribuyen en él para formar una suspensión homogénea. El producto se puede procesar entonces adicionalmente según métodos conocidos.

20 La invención se describe con más detalle y se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Referencia

Se dispersaron diferentes concentraciones de Resvida™ (resveratrol crist.) no molido en agua mineral potable (Arkina), y se pasteurizaron a 80°C durante 1 minuto. Se han obtenido los siguientes resultados con trans-resveratrol suspendido en agua (análisis realizado con HPLC):

Concentración teórica	Concentración inicial	Concentración después de 18 horas	Concentración después de 5 días	Observaciones
81,5 mg/litro	71,8 mg/litro	62,0 mg/litro	65,0 mg/litro	Depósitos +
98,5 mg/litro	87,4 mg/litro	67,0 mg/litro	47,1 mg/litro	Depósitos ++
119 mg/litro	102,6 mg/litre	67,7 mg/litro	55,5 mg/litro	Depósitos +++
160 mg/litro	123,7 mg/litro	67,5 mg/litro	46,4 mg/litro	Depósitos +++
205,5 mg/litro	142,0 mg/litro	61,3 mg/litro	40,5 mg/litro	Depósitos ++++

25

Ejemplo 1

30 Se calentaron 330 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 118,2 g de gelatina de pescado y 118,2 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 3,6 g de dl-alfa-tocoferol y 40 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 300 micrómetros). La mezcla se molió en un molino húmedo durante 1 hora a 60°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro.

250 g de la suspensión obtenida se pulverizaron en almidón de maíz fluidizado. Las microperlas obtenidas se secaron en un lecho fluido Retsch a 60°C a vacío (500 mbares) durante 30 minutos.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	10,07%
gelatina de pescado	26,13%
sacarosa	29,74%
dl-alfa tocoferol	0,91%
agua	3,15%

almidón 30,00%

Ejemplo 2

5 Se calentaron 432 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 141,8 g de gelatina de pescado y 141,8 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 4,3 g de dl-alfa-tocoferol y 54 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 130 micrómetros). La mezcla se molió en un molino húmedo durante 1 hora a 60°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro.

202 g de la suspensión obtenida se pulverizaron en almidón de maíz fluidizado. Las microperlas obtenidas se secaron en un lecho fluido Retsch durante 2 horas a 30°C y durante 1 hora a 40°C.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	11,60%
gelatina de pescado	26,74%
sacarosa	30,45%
dl-alfa tocoferol	0,92%
agua	6,15%
almidón	24,13%

10 La retención de resveratrol tras 3 y 12 meses a 25°C, humedad relativa del 60% (bolsas de aluminio cerradas herméticamente) fue 99% y 105%, respectivamente, y tras 3 y 12 meses a 40°C, humedad relativa del 75% (bolsas de aluminio cerradas herméticamente) fue 103% y 104%, respectivamente. Los valores mayores que 100% se deben al método de determinación, y significan que no se pudo determinar pérdida de resveratrol.

Ejemplo 3

15 Se calentaron 280 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 141,8 g de capsul S y 141,8 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 4,3 g de dl-alfa-tocoferol y 54 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 130 micrómetros). La mezcla se molió en un molino húmedo durante 1 hora a 60°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro. Se añadió agua desionizada para obtener una suspensión con un contenido de sólido de 47,58%.

198,6 g de la suspensión obtenida se pulverizaron en almidón de maíz fluidizado. Las microperlas obtenidas se secaron en un lecho fluido Retsch durante 20 minutos a 40°C y durante 10 minutos a 50°C.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	8,05%
Cápsula S	18,99%
sacarosa	21,13%
dl-alfa tocoferol	0,64%
agua	6,11%
Almidón	45,08%

25 La retención de resveratrol tras 3 y 12 meses a 25°C, humedad relativa del 60% (bolsas de aluminio cerradas herméticamente) fue 104% y 103%, respectivamente, y tras 3 meses a 40°C, humedad relativa del 75% (bolsas de aluminio cerradas herméticamente) fue 103% y 101%, respectivamente. Los valores mayores que 100% se deben al método de determinación, y significan que no se pudo determinar pérdida de resveratrol.

Ejemplo 4

30 Se calentaron 400 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 141,8 g de gelatina de pescado y 141,8 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 8,6 g de dl-alfa-tocoferol y 27 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 130 micrómetros). La mezcla se molió en un molino húmedo durante 4 horas a 80-90°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro.

La suspensión acuosa tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	3,75%
gelatina de pescado	17,31%
sacarosa	19,72%
dl-alfa tocoferol	1,20%
agua	58,02%

209 g de la suspensión obtenida se pulverizaron en almidón de maíz fluidizado. Las microperlas obtenidas se secaron durante 15 minutos a 60°C.

El producto final tuvo la siguiente composición:

resveratrol	6,25%
gelatina de pescado	28,80%
sacarosa	32,80%
dl-alfa tocoferol	1,89%
agua	6,12%
almidón	24,05%

5 Ejemplo 5

Se calentaron 452 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 141,8 g de gelatina de pescado y 141,8 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 8,6 g de dl-alfa-tocoferol y 31 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 130 micrómetros) y 50 g de glicerol. La mezcla se molió en un molino húmedo durante 4 horas a 80-90°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro.

213 g de la suspensión obtenida se pulverizaron en almidón de maíz fluidizado. Las microperlas obtenidas se secaron a 60°C durante 15 minutos.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	5,15%
gelatina de pescado	20,67%
sacarosa	23,54%
dl-alfa tocoferol	1,43%
agua	5,63%
almidón	35,28%

Ejemplo 6

Se calentaron 550 g de agua desionizada hasta 60°C. Se añadieron 190 g de gelatina de pescado y 190 g de sacarosa al agua, y se disolvieron 1 hora a 60°C. Entonces se añadieron 4,5 g de dl-alfa-tocoferol y 50 g de resveratrol cristalino (tamaño de partícula de Malvern d50 entre 100 y 130 micrómetros). La mezcla se molió en un molino húmedo durante 3 horas a 60°C y durante 1 hora a 80°C, con una velocidad de rotación de 4000 rpm. Tras la molienda, el resveratrol tuvo un tamaño de partículas de Malvern d50 entre 0,1 y 1 micrómetro. La suspensión así obtenida es "suspensión 1".

Se añadieron 300 g de agua desionizada a 251,5 g de suspensión 1. 100 g de la suspensión diluida obtenida se secaron por pulverización en una secadora Büchi Minispray 190 con una temperatura del aire de entrada de 180°C.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	11,38%
-------------	--------

ES 2 567 782 T3

gelatina de pescado	37,98%
sacarosa	43,25%
dl-alfa tocoferol	1,02%
agua	6,37%

Este polvo se disolvió en agua potable mineral (Arkina), y se pasteurizó a 80°C durante 1 minuto. Se han obtenido los siguientes resultados con trans-resveratrol suspendido en agua (análisis realizado con HPLC):

Concentración teórica	Concentración inicial	Concentración después de 3 semanas	Observaciones
118,4 mg/litro; pH = 3	117,5 mg/litro	116,7 mg/litro	Sin depósitos
119,8 mg/litro; pH = 7	118,3 mg/litro	105,5 mg/litro	Sin depósitos

- 5 Se añadieron 2,3 g de palmitato de ascorbilo a 500 g de suspensión 1. El pH se ajustó entonces hasta 7,2-7,5 con hidróxido de sodio. La suspensión obtenida es "suspensión 2". Después, se añadieron 507,8 g de agua desionizada a 245,5 g de suspensión 2. 100 g de la suspensión diluida obtenida se secaron por pulverización en una secadora Büchi Minispray 190 con una temperatura del aire de entrada de 180°C.

El producto final tuvo la siguiente composición:

resveratrol	11,38%
gelatina de pescado	37,96%
sacarosa	43,23%
dl-alfa tocoferol	1,02%
palmitato de ascorbilo	1,03%
agua	5,38%

- 10 Se añadieron 2,3 g de ascorbato de sodio a 250 g de suspensión 2. La suspensión obtenida es "suspensión 3". Después, se añadieron 427 g de agua desionizada a 250 g de suspensión 3. 100 g de la suspensión diluida obtenida se secaron por pulverización en una secadora Büchi Minispray 190 con una temperatura del aire de entrada de 180°C.

El producto final tuvo la siguiente composición (p/p):

resveratrol	11,14%
gelatina de pescado	37,18%
sacarosa	42,34%
dl-alfa tocoferol	1,00%
palmitato de ascorbilo	1,01%
ascorbato de sodio	2,03%
agua	5,29%

Los siguientes Ejemplos ilustran el uso de resveratrol CWS en bebidas.

15 Ejemplo 7

Bebida casi acuosa con resveratrol CWS

Ingredientes	Peso (g)
Sacarosa, cristalina fina	7,20
Ácido cítrico 50% p/p	2,00

Sorbato de potasio	0,20
Sabor a ginger ale	0,10
Sabor a limón	0,20
Composición de resveratrol CWS según el Ejemplo 6	0,703
Complétese con agua hasta	1000,00

Preparación:

- Disuélvase sorbato de potasio en una pequeña cantidad de agua.
- Añádase disolución de ácido cítrico, vitamina E seca al 15% CC, y resveratrol CWS.
- 5 - Agitar hasta que todos los ingredientes se hayan disuelto.
- Añádase azúcar, agítese de nuevo, y añádase agua hasta 1 litro.
- Llénese en envases apropiados y pasteurícese, o pasteurícese y llénese asépticamente.

No se pudieron detectar depósitos ni recristalización visible a lo largo de un período de 1 mes. Cuando se usó resveratrol cristalino en lugar de la forma CWS, permaneció un depósito que no se pudo disolver.

10 **Ejemplo 8**

Refresco con resveratrol CWS

	Ingredientes	Peso (g)
Jarabe de embotellar	Jarabe de azúcar 64°Brix	156,2
	Ácido cítrico 50% p/p	5,00
	Sorbato de potasio	0,20
	Ácido ascórbico, polvo fino	0,30
	Sabor	0,50
	Color (beta-caroteno 10% CWS como disolución al 1%)*	6,00
	Composición de resveratrol CWS según el Ejemplo 6	0,703
Añádase agua hasta		1000

* La disolución se ha de preparar con agua bajo agitación

Preparación:

- Disuélvase sorbato de potasio en una parte de agua bajo agitación.
- 15 - Añádase resveratrol CWS bajo agitación adicional.
- Añádase jarabe de azúcar, ácido ascórbico, disolución de ácido cítrico, sabor soluble en agua y disolución de beta-caroteno, uno después del otro, bajo agitación (sin mezcladora de velocidad elevada).
- Dilúyase el jarabe de embotellar hasta un litro de bebida.
- Llénese en envases apropiados y pasteurícese, o pasteurícese y llénese asépticamente.
- 20 No se pudieron detectar depósitos o recristalización visible a lo largo de un período de 1 mes. Cuando se usó resveratrol cristalino en lugar de la forma CWS, permaneció un depósito que no se pudo disolver.

Ejemplo 9

Las bebidas con 10% de zumo y resveratrol CWS se pueden obtener según lo siguiente:

ES 2 567 782 T3

1) Compuesto de zumo

Ingredientes	Peso [g]
Concentrado de naranja 60°Brix	700,00
Sabor (por ejemplo, aceite de naranja)	3,7
Beta-caroteno 10% CWS	1,13
Agua	295,17

Preparación:

- Dispérsese beta-caroteno 10% CWS en agua.
 - Mézclese el concentrado de naranja con aceite de sabor y dispersión de beta-caroteno.
- 5 - Pre-homogenícese la mezcla con una mezcladora de alta velocidad y homogenícese usando una homogeneizadora de alta presión (1 minuto, 150 bares/100 bares).

2) Bebida

	Peso [g]
Jarabe de azúcar 64°Brix	156,20
Sorbato de potasio	0,20
Ácido ascórbico, polvo fino	0,40
Ácido cítrico 50% p/p	5,00
Jarabe de embotellar	10,00
Disolución al 2% p/p de pectina	10,00
Compuesto de zumo (de 1)	26,66
Sabor soluble en agua	0,30
Agua	21,74
Resveratrol (en forma CWS)	0,010 - 0,100
Añádase agua hasta	1000

Preparación:

- Disuélvase sorbato de potasio en agua bajo agitación.
- 10 - Añádase jarabe de azúcar, ácido ascórbico, ácido cítrico, pectina, emulsión de sabor/color y resveratrol CWS a la disolución de sorbato de potasio uno después del otro, bajo agitación (sin mezcladora de alta velocidad).
- Llénense 220 g del jarabe de embotellar hasta 1000 ml con agua.
 - Llénese en envases apropiados y pasteurícese, o pasteurícese y llénese asépticamente.

Procedimiento de preparación alternativo:

- 15 - Añádase resveratrol (en forma CWS) en el compuesto de zumo (en lugar de en el jarabe de embotellar): mézclese resveratrol (en forma CWS) con concentrado de naranja, aceite de sabor y dispersión de beta-caroteno. Obsérvese que en este caso la cantidad de resveratrol (en forma CWS) se ha de recalcular a fin de obtener la misma concentración en la bebida final. Por ejemplo:

Resveratrol (en forma CWS) deseado en la bebida final	Resveratrol (en forma CWS) Si se añade en el jarabe de embotellar	Resveratrol (en forma CWS) Si se añade en el compuesto de zumo
Concentración [g/l]	Concentración [g/l]	Concentración [g/l]
0,010	0,010	0,38
0,100	0,100	3,76

Si el resveratrol (en forma CWS) se añade al compuesto de zumo, la cantidad de los otros ingredientes no cambiará exceptuando la cantidad de agua (el agua se añade hasta 1000 ml). La preparación del jarabe de embotellar será la misma, excluyendo la adición de resveratrol (en forma CWS).

5 Los siguientes Ejemplos ilustran cómo se puede usar resveratrol CWS en la preparación de formulaciones en comprimido.

Ejemplo 10

Comprimidos lisos

10 422 g de composición de resveratrol CWS según el Ejemplo 1, 760 g de Avicel pH 102 (celulosa microcrist.), 6 g de Polyplasdone XL 10 (Crospovidone NF) y 4 g de Aerosil 200 (SiO₂) se tamizan a través de un tamiz de 1 mm y se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora giratoria. Se añaden 8 g de estearato de magnesio y se mezclan durante 2 minutos con los ingredientes mencionados anteriormente. La mezcla se comprime en comprimidos en una prensa de un solo punzón.

Prensa para comprimidos: Korsch XP 1

Punzón: 21 x 8.8mm

Fuerza de compresión: 15 - 20 KN

Caracterización de los comprimidos:

Peso del comprimido: 1200 mg

Contenido de resveratrol: 42 mg

Ejemplo 11

15 Comprimidos de multivitaminas

1.	Vitamina B12 0,1% WS N	6,00 g
2.	Vitamina K1 5% S seca	0,50 g
3.	Mononitrato de tiamina	1,85 g
4.	Riboflavina TG	1,70 g
5.	Vitamina D3 seca, Tipo 100 CWS/AM	4,00 g
6.	Trituración al 1% de biotina en maltodextrina	3,00 g
7.	Trituración al 10% de ácido fólico en maltodextrina	4,00 g
8.	Piridoxina HCl	2,44 g
9.	BetaTab 20% S	6,00 g
10.	Acetato de vitamina A 500 seco	6,00 g
11.	Granulación de ácido ascórbico 90%	67,00 g
12.	Vitamina E 75 HP seca	40,00 g
13.	Niacinamida	20,00 g
14.	D-pantotenato de calcio	10,90 g
15.	Composición de resveratrol CWS según el Ejemplo 2	409,00 g
16.	Polyplasdone XL 10 (Crospovidona NF)	7,00 g
17.	Aerosil 200 (SiO ₂)	4,00 g
18.	Avicel pH 102 (celulosa microcrist.)	348,61 g
19.	Fosfato cálcico dibásico	550,00 g

20. Estearato de magnesio añádanse 1500,00 g

Los componentes 1-10, 16 y 17 se tamizan a través de un tamiz de 1 mm y se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora giratoria. Después, los componentes 11-15 y 18-19 se tamizan, se añaden y se mezclan con los otros ingredientes durante 10 minutos. Tras la adición de estearato de magnesio, la mezcla en polvo se mezcla nuevamente durante 2 minutos. La mezcla se comprime en comprimidos en una prensa de un solo punzón.

Prensa para comprimidos: Korsch XP 1
 Punzón: 22 x 9 mm oblongo
 Fuerza de compresión: 15 - 20 kN

5 Caracterización de los comprimidos (peso del comprimido: 1500 mg):

Resveratrol	47 mg
Vitamina B12	6 µg
Vitamina K1	25 µg
Vitamina B1	1,5 mg
Vitamina B2	1,7 mg
Vitamina D3	400 UI
Biotina	30 µg
Ácido fólico	400 µg
Vitamina B6	2 mg
Beta-caroteno	1,2 mg
Vitamina A	3000 UI
Vitamina C	60 mg
Vitamina E	30 UI
Niacinamida	20 mg
Ácido pantoténico	10 mg

Ejemplo 12

Efervescentes multivitamínicos

1.	Vitamina B12 0,1% WS N	6,00 g
2.	Vitamina K1 5% SD seca	0,50 g
3.	Mononitrato de tiamina	1,85 g
4.	Riboflavin-5-fosfato de sodio	1,95 g
5.	Vitamina D3 seca, tipo 100 CWS/AM	2,00 g
6.	Trituración al 1% de biotina en maltodextrina	3,00 g
7.	Trituración al 10% de ácido fólico en maltodextrina	4,00 g
8.	Piridoxina HCl	2,44 g
9.	BetaTab 20% S	6,00 g
10.	Palmitato de vitamina A seco, tipo 250 CWS/F	6,66 g
11.	Granulación de ácido ascórbico 90%	67,00 g

ES 2 567 782 T3

12.	Vitamina E 50% CWS/F seca	24,00 g
13.	Niacinamida	20,00 g
14.	D-pantotenato de calcio	10,90 g
15.	Composición de resveratrol CWS según el Ejemplo 5	240,00 g
16.	Gránulos finos de ácido cítrico	1600,00 g
17.	Bicarbonato de sodio	800,00 g
18.	Sabor a mango	75,00 g
19.	Aspartamo	45,00 g
20.	Acesulfamo	15,00 g
21.	Manitol	628,20 g
22.	Sorbitol	433,00 g
23.	PEG	7,50 g

Los componentes 1-14 y 18-20 se hacen pasar a través de un tamiz de 1 mm y se mezclan durante 15 minutos en una mezcladora giratoria. Después, el componente 15 se hace pasar a través de un tamiz de 1 mm, se añade junto con los componentes 16-17 y 21-23 a la mezcla anterior, y se mezcla nuevamente durante 15 minutos. Esta mezcla se comprime en efervescentes en una prensa de un solo punzón.

Prensa para comprimidos:	Korsch XP 1
Punzón:	25 mm
Fuerza de compresión:	40 - 45 kN

5 Caracterización de los comprimidos (peso del comprimido: 4000 mg):

Resveratrol	12 mg
Vitamina B12	6 µg
Vitamina K1	25 µg
Vitamina B1	1,5 mg
Vitamina B2	1,43 mg
Vitamina D3	200 UI
Biotina	30 µg
Ácido fólico	400 µg
Vitamina B6	2 mg
Beta-caroteno	1,2 mg
Vitamina A	1666 UI
Vitamina C	60 mg
Vitamina E	12 UI
Niacinamida	20 mg
Ácido pantoténico	10 mg

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una suspensión que comprende las etapas
 - a) disolver un coloide protector, que es una gelatina, un ligninosulfonato o un almidón alimentario modificado, y azúcar en agua desionizada a 60°C;
 - b) añadir cristales de resveratrol;
 - c) agitar;
 - d) moler en húmedo la suspensión agitada durante 1 a 6 horas mediante un molino de bolas para producir un tamaño medio de partículas de resveratrol de entre 0,05 y 2 micrómetros;en el que se añade un antioxidante con resveratrol o tras la molienda en húmedo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el tamaño medio de partículas de resveratrol está entre 0,1 y 1 micrómetros.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el almidón alimentario modificado es almidón modificado con anhídrido de ácido octenilsuccínico.
4. Un procedimiento para preparar una composición en polvo seca, que comprende las etapas
 - i) preparar una suspensión según el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3;
 - ii) secar por pulverización dicha suspensión.
5. Composición que es una suspensión acuosa que se ha preparado según un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición en polvo seca que se prepara según un procedimiento de la reivindicación 4.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que resveratrol está presente en una cantidad de 1-80% en peso, preferiblemente 5-20% en peso.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en la que el coloide protector está presente en una cantidad de 20-99% en peso, preferiblemente 80-95% en peso.
8. Un método para incorporar de forma estable resveratrol en un alimento a base de agua, particularmente en bebidas, añadiendo al alimento una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7 en cualquier etapa adecuada de su procedimiento de producción, y distribuir la composición en él mediante métodos conocidos per se para formar una suspensión homogénea.
9. El método de la reivindicación 8, en el que resveratrol se suspende de forma estable durante al menos 6 meses.
10. Un alimento a base de agua suplementado de forma estable con resveratrol en forma de una composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 5-7.
11. Una bebida suplementada de forma estable con resveratrol en forma de una composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 5-7.
12. Un comprimido que comprende una composición en polvo seca según la reivindicación 5.
13. Un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por que los comprimidos comprenden polvo efervescente.