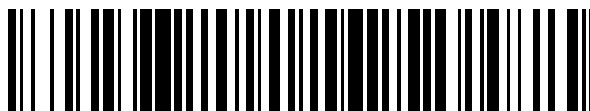


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 144**

51 Int. Cl.:

C09B 61/00 (2006.01)
A61K 31/01 (2006.01)
C07C 11/28 (2006.01)
A61K 8/31 (2006.01)
A61Q 1/12 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.1999** **E 99117236 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 0986963**

54 Título: **Formulaciones estables de licopeno en polvo que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor del 20 %**

30 Prioridad:

14.09.1998 DE 19841930

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

15.06.2017

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein , DE

72 Inventor/es:

RUNGE, FRANK, DR.;
AUWETER, HELMUT, DR.;
MUSAEUS-JENSEN, NINA;
HABERKORN, HERBERT, DR. y
RIEGER, JENS, DR.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 144 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 licopeno en polvo que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor del 20 %

La invención se refiere a formulaciones estables, en polvo de licopeno, que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor a 20 %, procedimiento para su preparación así como su uso como adición para alimentos, cosméticos, farmacéuticos y forraje para animales.

El licopeno, que pertenece a la categoría de sustancias de los carotenoides, está ampliamente distribuido en la naturaleza. Así, los tomates, con un contenido de licopeno de aproximadamente 20 mg/kg de tomate, forman la fuente natural más importante de este pigmento rojo.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que un consumo frecuente y regular de tomate o productos de tomate reduce el riesgo de enfermedades crónicas, entre otras enfermedades del corazón y sistema circulatorio, así como ejercen una influencia positiva en la prevención de cáncer. Esta función protectora del licopeno en su efecto es vista como un antioxidante muy efectivo.

Tanto para la industria de los alimentos y del forraje para animales como también para la tecnología farmacéutica, el licopeno representa por ejemplo un colorante importante como reemplazo de los colorantes artificiales y además es de interés por las razones mencionadas al principio, como aditivo alimentario para la prevención en salud.

Entre otros, en los documentos EP-A-382067 y EP-A-000140 se describe las síntesis de licopeno. El documento WO 97/48287 describe la extracción de licopeno como carotenoide natural del tomate.

Como todos los carotenoides, también el licopeno es insoluble en agua, mientras en grasas y aceites encuentra sin embargo sólo una baja solubilidad. Esta solubilidad limitada así como la elevada sensibilidad a la oxidación se opone a un uso directo del licopeno cristalino con grano relativamente grueso, en la coloración de alimentos y forrajes, puesto que la sustancia pura en estado de cristal grueso es muy inestable, es reabsorbida sólo de manera insuficiente y con ello entrega resultados de coloración sólo deficientes.

Sólo mediante formulaciones fabricadas de manera focalizada, en las cuales los principios activos están presentes en forma finamente distribuida y dado el caso protegidos contra la oxidación mediante coloides protectores, se alcanzan rendimientos mejorados de coloración en la coloración directa de alimentos.

Teniendo en cuenta la particularmente baja estabilidad a la oxidación y la baja estabilidad del color o bien estabilidad al almacenamiento, también asociadas con ello, en comparación con otros carotenoides, se plantean requerimientos particularmente elevados a estas formulaciones.

En general, para los carotenoides se describe una multiplicidad de formulaciones así como procedimientos para su preparación.

Así, por ejemplo el licopeno es obtenible bajo el nombre Lyc-O-Mato® (compañía LycoRed, Israel) como dispersión oleosa al 6 %. Según el documento WO 97/48287, es extraído del tomate como carotenoide natural. Debido a la elevada proporción de fosfolípidos en Lyc-O-Mato®, ligada a una elevada viscosidad de la dispersión acuosa, no son satisfactorias las propiedades para aplicación técnica de esta formulación, entre otras la capacidad para dispersarse en agua.

El documento EP-A-0 410 236 describe un procedimiento para la preparación de polvos secos de carotenoide, en el cual se calienta brevemente una suspensión de un carotenoide en un aceite de elevado punto de ebullición, se produce una emulsión de esta mezcla de carotenoide fundido y aceite en una solución acuosa de un coloide y a continuación se seca por atomización esta emulsión.

En el documento DE-A-1 211 911 se describen preparados de carotenoide, para cuya preparación primero se disuelven los carotenoides en un solvente insoluble en agua, a continuación se produce una emulsión de esta solución en una solución de coloide protector y se la seca por atomización.

El documento EP-A-0 065 193 describe un procedimiento para la preparación de preparados en polvo de carotenoide, que se caracteriza porque se disuelve brevemente a elevadas temperaturas un carotenoide en un solvente orgánico miscible con agua, de inmediato a partir de la solución obtenida, mediante mezcla rápida con una solución acuosa de un coloide protector, precipita el carotenoide en forma de coloide disperso y se transforma la dispersión obtenida en un polvo seco.

Según el documento EP-A-0 832 569 mediante atemperación a una temperatura entre 40 °C y 90 °C de la dispersión fabricada según EP-A-0 065 193 y subsiguiente secado por atomización, se obtiene un carotenoide seco en polvo, en el cual las partículas de principio activo están presentes en forma ampliamente amorfa frente a los

rayos X.

El documento WO 98/16204 describe un procedimiento para la preparación de preparados de carotenoide en polvo, el cual se caracteriza porque se disuelve un carotenoide en dimetiléter, bajo presión y temperatura elevadas en el autoclave y se separa nuevamente del solvente mediante rápida reducción de la presión.

- 5 Numerosos procedimientos, entre otros descritos en *Chimia* 21, 329 (1967), WO 91/06292 así como en el documento WO 94/19411, se sirven al respecto de la molienda de carotenoides, por ejemplo β -caroteno, por medio de un molino coloidal y alcanzan con ello tamaños de partícula de 2 a 10 μm .

- 10 A pesar de la multiplicidad de publicaciones en este campo, en ningún documento mencionado en el estado de la técnica se encuentran indicaciones para la resolución del problema de estabilidad de licopeno, que excede las declaraciones generales con formulaciones de carotenoide, con una excepción.

Según la enseñanza del documento WO 96/13178 A1 se aísla licopeno del tomate. Al respecto surge un licopeno secado por congelación, en forma cristalina. Este no es estable y por ello se dispersa en un no solvente, mediante lo cual se obtiene un concentrado líquido, estable de licopeno. Sin embargo, el documento '178 no menciona, cómo el experto puede llegar a una formulación estable, en polvo, que tiene licopeno.

- 15 Por ello, fue objetivo preparar formulaciones en polvo de licopeno, en las cuales el licopeno sea particularmente estable a la oxidación y a la luz y que no exhiban las desventajas del estado de la técnica mencionadas anteriormente.

Este objetivo fue logrado de acuerdo con la invención mediante formulaciones estables, en polvo de licopeno, que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor a 20 % y por lo menos un coloide protector.

- 20 Este por lo menos un coloide protector es elegido de entre el grupo de gelatina, gelatina de pescado, almidón, dextrina, proteína vegetal, pectina, goma arábiga, caseína, y/o caseinato.

En una forma continuada de realización de la invención, la formulación de licopeno contiene como coloide protector por lo menos gelatina de pescado.

- 25 El grado de cristalinidad de licopeno en la formulación de acuerdo con la invención es determinado por ejemplo por medio de mediciones de dispersión de rayos X y está en general en el intervalo mayor a 20 %, preferiblemente en el intervalo de 25 a 100 %, de modo particular preferiblemente en el intervalo de 30 a 95 %, de modo muy particular preferiblemente en el intervalo de 40 a 80 %.

- 30 Respecto a la isomería de doble enlace, el licopeno presente en la formulación en polvo puede estar presente, sin limitación, en todas las formas de isómeros, por ejemplo en la forma todo trans-, 5-cis- o 9,13-di-cis. Se prefieren aquellas formulaciones en polvo que contienen licopeno con un contenido todo trans de por lo menos 50 %, de modo particular preferiblemente licopeno con un contenido todo trans de 52 a 100 %, de modo muy particular preferiblemente licopeno con un contenido todo trans de 55 a 90 %.

- 35 El contenido de licopeno en las formulaciones de acuerdo con la invención está en el intervalo de 0,5 a 25 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 2 a 21 % en peso, de modo particular preferiblemente en el intervalo de 5 a 16 % en peso, de modo muy particular preferiblemente en el intervalo de 8 a 12 % en peso, referido a la masa seca de las formulaciones.

El promedio de tamaño de partícula de licopeno en los polvos secos está en el intervalo inferior a 10 μm , preferiblemente en el intervalo inferior a 5,0 μm , de modo particular preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 1 μm .

- 40 Para el aumento de la estabilidad de las formulaciones en polvo de licopeno es ventajoso incorporar en la formulación, adicionalmente al principio activo, coloides protectores, plastificantes y/o estabilizantes.

- 45 Como coloides protectores se usan por ejemplo gelatina, gelatina de pescado, almidones, dextrina, proteínas vegetales, pectina, goma arábiga, caseína, caseinato o mezclas de ellos. Sin embargo, pueden usarse también polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y alginatos. Respecto a mayores detalles, se remite a R.A. Morton, *Fat Soluble Vitamins*, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, vol. 9, Pergamon Press 1970, pp. 128-131. Para el aumento de la estabilidad mecánica del producto terminado es conveniente añadir al coloide un plastificante, como azúcar o alcoholes de azúcar, por ejemplo sacarosa, glucosa, lactosa, azúcar invertido, sorbitol, manitol o glicerina.

- 50 La relación de coloide protector y plastificante a solución de carotenoide es elegida en general de modo que se obtiene un producto final que contiene entre 0,5 y 25 % en peso de licopeno, 10 a 50 % en peso, preferiblemente 15 a 35 % en peso de un coloide protector, 20 a 70 % en peso, preferiblemente 30 a 60 % en peso de un

plastificante, todos los datos de porcentaje referidos a la masa seca del polvo, así como dado el caso cantidades menores de un estabilizante.

Para el aumento de la estabilidad del principio activo contra la degradación oxidativa, puede ser ventajoso añadir 0 a 10 % en peso, preferiblemente 0,5 a 7,5 % en peso, referido a la masa seca de la formulación, de uno o varios estabilizantes como α -tocoferol, t-butil-hidroxitolueno, t-butilhidroxianisol, ácido ascórbico o etoxiquina.

Además, pueden usarse emulsificantes, por ejemplo ascorbilpalmitato, ésteres de ácidos grasos y poliglicerina, ésteres de ácidos grasos y sorbitano, ésteres de ácidos grasos y propilenglicol o lecitina, en una concentración de 0 a 200 % en peso, preferiblemente 5 a 150 % en peso, de modo particular preferiblemente 10 a 80 % en peso, referida a licopeno.

En algunos casos puede ser ventajoso usar adicionalmente un aceite fisiológicamente permitido, como por ejemplo aceite de sésamo, aceite de germen de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de soja o aceite de cacahuete así como ésteres de ácidos grasos vegetales de cadena media en una concentración de 0 a 500 % en peso, preferiblemente 10 a 300 % en peso, de modo particular preferiblemente 20 a 100 % en peso, referido al licopeno.

Aparte del licopeno, las formulaciones pueden contener aún otros carotenoides, como por ejemplo β -caroteno, bixina, zeaxantina, criptoxantina, citranaxantina, cantaxantina, β -apo-4-carotenal, β -apo-8-carotenal, ésteres de ácido β -apo-8-carotenoico, astaxantina o luteína, individualmente o como mezcla.

También es objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de las formulaciones de licopeno estables, en polvo, descritas al comienzo, que contienen licopeno con un grado de cristalinidad de mayor a 20 %, caracterizado porque

a) se prepara una solución dispersomolecular de licopeno dado el caso junto con un emulsificante y/o un aceite comestible, en un solvente orgánico miscible con agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible con agua, a temperaturas mayores a 30 °C,

b) se mezcla la solución con una solución acuosa de un coloide protector, en lo que el componente hidrofílico del solvente se transfiere a la fase acuosa y la fase hidrófoba del carotenoide surge como fase nanodispersa,

c) y la dispersión formada para la preparación de un polvo seco dispersable en agua, es liberada del solvente y el agua y se seca, dado el caso en presencia de un material de recubrimiento.

Para la ejecución del procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados sobre todo solventes que contienen sólo carbono, hidrógeno y oxígeno, miscibles en agua, térmicamente estables, volátiles como alcoholes, éteres, ésteres, cetonas y acetales. Preferiblemente se usan etanol, n-propanol, isopropanol, 1,2-butanodiol-1-metileter, 1,2-propanodiol-1-n-propileter o acetona. En general se usan de modo conveniente aquellos solventes, que son miscibles en agua en por lo menos hasta 10 %, que exhiben un punto de ebullición inferior a 200 °C y/o tienen menos de 10 carbonos.

En una forma preferida de realización del procedimiento, en la etapa a) se prepara la solución dispersomolecular de licopeno a temperaturas de 50 °C a 240 °C, de modo particular preferiblemente a temperaturas de 140 °C a 180 °C e inmediatamente a continuación en la etapa b) se le añade la solución acuosa del coloide protector, en lo cual se ajusta una temperatura de mezcla de aproximadamente 35 °C a 80 °C, de modo particular preferiblemente de 55 °C a 70 °C.

Puesto que la exposición a elevadas temperaturas puede reducir la elevada cantidad deseada de isómeros todo-trans, se disuelve el licopeno tan rápido como sea posible, por ejemplo en el intervalo de segundos, por ejemplo en 0,1 a 10 segundos, de modo particular preferiblemente en menos de 1 segundo. Para la preparación rápida de la solución dispersomolecular puede ser ventajosa la aplicación de presión elevada, por ejemplo en el intervalo de 20 bar a 100 bar, preferiblemente 30 a 80 bar.

Dependiendo del tipo y cantidad de coloide protector usado, se obtiene según la etapa b) del procedimiento, un líquido viscoso profundamente coloreado. La eliminación del solvente puede ocurrir por ejemplo mediante extracción con un solvente no miscible en agua o, dependiendo del punto de ebullición, de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación, dado el caso bajo presión reducida. En este caso, ha probado ser conveniente y ventajoso, usar como solvente inmediatamente sin eliminación de agua, el azeótropo obtenido mediante uso de isopropanol. Preferiblemente la separación del solvente ocurre sin embargo conjuntamente con la eliminación del agua, mediante secado por atomización o granulación por atomización.

Respecto a una descripción más detallada de procedimiento y aparatos, en este pasaje se remite expresamente al documento EPA-0 065 193.

El polvo seco de licopeno fabricado según el procedimiento anterior se distingue por una muy buena capacidad para dispersarse nuevamente, tanto en agua caliente como también en agua fría.

Se encontró ahora que, en comparación con las correspondientes formulaciones de β -caroteno o cantaxantina, una formulación en polvo de licopeno fabricada según el procedimiento mencionado anteriormente posee propiedades sorprendentes. Mientras β -caroteno y cantaxantina en un polvo seco fabricado según el documento EP-A-0 065 193, con un grado de cristalinidad de sólo 10 % están presentes de forma predominantemente amorfa, el grado cristalinidad determinado mediante los diagramas de dispersión de rayos X de licopeno en la preparación, muestra valores en el intervalo mayor a 20 %, preferiblemente en el intervalo de 25 a 100 %, de modo particular preferiblemente en el intervalo de 30 a 95 %, de modo muy particular preferiblemente en el intervalo de 40 a 80 %.

En la FIG. 1 se reproducen los respectivos diagramas de dispersión de rayos X de los polvos secos de licopeno, β -caroteno y cantaxantina descritos en la tabla 1. Se registraron los diagramas granangulares de rayos X en el intervalo de ángulo de $1^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$. La determinación de la cristalinidad de principio activo W_{cw} ocurrió en la parte del diagrama $11^\circ \leq 2\theta \leq 31^\circ$, en la cual aparece la mayor parte de la interferencia del principio activo, según la fórmula $W_{cw} = F_{cw}/F_{100} \cdot C_w$. Al respecto, F_{100} es la dispersión cristalina medida bajo condiciones comparables y representada en plano en el mismo intervalo de ángulo del principio activo puro y c_w es la concentración del principio activo en la formulación.

Fue sorprendente también que en la prueba de estabilidad fotoquímica, las formulaciones de licopeno así fabricadas de acuerdo con la invención, se distinguen por una particular estabilidad a la luz, en comparación con las correspondientes formulaciones de β -caroteno y cantaxantina (véase Tabla 1).

Tabla 1:

Polvo seco de: ¹⁾	Contenido [% en peso]	Contenido trans [%] todo	Grado de cristalinidad [%]	Tiempo de semivida ²⁾ [min]
Licopeno	10	72	64	160
β -caroteno	10	78	10	28
Cantaxantina	10	73	0	34

¹⁾ fabricado según el Ejemplo 1

²⁾ tiempo de irradiación después del cual, en el máximo de absorción, la extinción inicial se redujo a la mitad, en la prueba de estabilidad a la luz ³⁾.

³⁾ En la prueba de estabilidad a la luz se dispersó en agua desmineralizada el respectivo polvo seco que estaba en investigación, se ajustó el pH a 3 con ácido cítrico y se irradió en las ampollas de cuarzo de 50 ml bajo admisión de aire, en el aparato Suntest CPS (compañía Heraeus). Se midió el espectro UV/VIS como función del tiempo de irradiación.

Además, es objetivo de la invención otro procedimiento para la preparación de formulaciones en polvo, estables, de licopeno, que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor a 20 %, caracterizado porque se muele licopeno cristalino con un contenido de isómeros todo trans de por lo menos 50 %, en un medio acuoso en presencia de un coloide protector y se seca la suspensión de licopeno así obtenida, para la preparación de un polvo seco. El polvo seco así obtenido se deja dispersar bien nuevamente en agua, por ejemplo para propósitos de coloración.

Respecto a una descripción más detallada de procedimientos y aparatos, en este pasaje se hace referencia expresa a EP-A-0 498 824.

De modo sorprendente, en el procedimiento de molienda reivindicado anteriormente para la preparación de polvos secos de licopeno, pudo ajustarse el grado de cristalinidad de licopeno, mediante variación de la duración de molienda y/o temperatura de molienda.

Aparte de las estabilidades ventajosas de color ya mencionadas de los polvos secos de licopeno de acuerdo con la invención, pudieron observarse así mismo muy buenas estabilidades al almacenamiento. De este modo por ejemplo una formulación que contiene licopeno, fabricada según el procedimiento de molienda, muestra una sobresaliente estabilidad al almacenamiento en preparados farmacéuticos, por ejemplo en comprimidos de multivitaminas (véase Tabla 2).

Tabla 2:

Polvo seco de: ¹⁾	Contenido [% en peso]	Grado de cristalinidad [%]	Contenido después de tiempo de almacenamiento ²⁾ de 3 meses [%]
Licopeno	10	33	89
Licopeno	10	25	80
Licopeno	10	19	60
¹⁾ Producido según el Ejemplo 3			
²⁾ Estabilidad de licopeno al almacenamiento, en comprimidos de multivitaminas, almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa			

Aparte del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de la formulación de licopeno, son imaginables también dado el caso otros procedimientos de preparación diferentes a los del estado de la técnica citados inicialmente, por ejemplo un procedimiento combinado de producción de emulsión y secado por atomización.

Son objetivo de la invención también dispersiones acuosas, estables de licopeno, que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor a 20 %.

Estas dispersiones son obtenidas, por ejemplo, renunciando a la etapa de secado en el procedimiento para la preparación del polvo seco de licopeno de acuerdo con la invención, por ejemplo el secado por atomización.

Así mismo como las formulaciones en polvo de licopeno, las dispersiones acuosas de licopeno muestran una muy buena estabilidad a la luz.

Las formulaciones de licopeno de acuerdo con la invención son adecuadas, entre otras como aditivos para preparaciones alimenticias, como agentes para la preparación de preparaciones farmacéuticas y cosméticas así como para la preparación de preparados de suplementos alimenticios en el ámbito humano y animal.

Son campos típicos de uso en el ámbito de los alimentos, por ejemplo la coloración de bebidas, productos lácteos como yogur, bebidas de mezcla de leche o helados de leche así como de polvos para pudín, productos de huevo, mezclas de panadería y confites.

En el campo de los forrajes, pueden usarse las formulaciones de licopeno por ejemplo para la pigmentación de yema de huevo y piel de pollos para asar en la avicultura.

En el ámbito de los cosméticos pueden usarse los polvos secos de licopeno, por ejemplo como colorantes para agentes decorativos para el cuidado corporal.

Se entienden por preparados para complementos alimenticios así como preparaciones farmacéuticas, que contienen la formulación de licopeno de acuerdo con la invención, entre otros comprimidos, grageas así como cápsulas duras y blandas de gelatina.

Son preparaciones cosméticas que pueden contener las formulaciones de licopeno de acuerdo con la invención, por ejemplo preparaciones de aplicación tópica, en particular agentes decorativos para el cuidado corporal como lápices labiales, maquillaje para la cara en forma de una crema, una loción, un polvo o también como colorete.

En los siguientes ejemplos se ilustra en detalle la preparación de las formulaciones de licopeno de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1

Preparación de un polvo seco de licopeno al 10 %

Se suspendieron 25 g de licopeno cristalino en una solución de 4,6 g de ascorbilpalmitato y 3,6 g de α -tocoferol en 300 g de isopropanol. Se mezcló esa suspensión a una rata de entrega de 2,0 kg/h y 50 bar de presión en el sistema con 400 g de isopropanol (rata de alimentación 2,6 kg/h), el cual fue calentado por medio de intercambiador de calor. La solución dispersomolecular que surgió al respecto a una temperatura de 170 °C fue mezclada en una cámara de mezcla de modo turbulento con una solución alimentada a 30,5 kg/h de 72,4 g de

gelatina de pescado y 108 g de jarabe de glucosa en 4.776 g de agua, en lo cual se formó una dispersión de una fase microdispersa de licopeno en una mezcla de agua/isopropanol (contenido de licopeno 0,3 %). Se concentró la dispersión en un evaporador al vacío (contenido de licopeno 3,0 %), en el cual se separó el isopropanol y a continuación mediante secado por atomización se transformó en polvo seco. El contenido de licopeno determinado fotométricamente fue de 9,8 %.

Mediante dispersión cuasielástica de luz se determinó el promedio de tamaño de partícula, en 134 nm. El contenido de todo trans determinado con HPLC fue 72 %; el grado de cristalinidad del licopeno, determinado por medio de dispersión granangular de rayos X fue 64 %.

Ejemplo 2

Preparación de un polvo seco de licopeno al 20 %

Se suspendieron 50 g de licopeno cristalino en una solución de 4,6 g de ascorbilpalmitato y 3,6 g de α -tocoferol en 275 g de isopropanol. Se mezcló esa suspensión a una tasa de entrega de 2,0 kg/h a 50 bar de presión en el sistema con 433 g de isopropanol (rata de alimentación 2,6 kg/h), el cual fue calentado por medio de intercambiador de calor. La solución dispersomolecular que surgió al respecto a una temperatura de 170 °C fue mezclada en una cámara de mezcla de modo turbulento con una solución alimentada a 30,5 kg/h de 72,4 g de gelatina de pescado y 108 g de jarabe de glucosa en 4.773 g de agua, en lo cual se formó una dispersión de una fase microdispersa de licopeno en una mezcla de agua/isopropanol. Se concentró la dispersión en un evaporador al vacío (contenido de licopeno 4,8 %), y a continuación mediante secado por atomización se transformó en un polvo seco. El contenido de licopeno determinado fotométricamente fue de 20 %.

Mediante dispersión cuasielástica de luz se determinó el promedio de tamaño de partícula, en 244 nm. El contenido de todo trans determinado con HPLC fue 52 %; el grado de cristalinidad del licopeno, determinado por medio de dispersión granangular de rayos X fue 51 %.

Ejemplo 3

Molienda de licopeno cristalino

Bajo gas protector se añadieron 15 g de licopeno cristalino a una solución calentada a 60 °C de 21 g de gelatina A de 240 bloom y 1,5 g de ascorbato de sodio en 150 ml de agua. Se molió la solución mediante un molino de esferas (DynoMill® tipo KDL) por 7 horas. Después de la adición de 20 g de gelatina, 35 g de sacarosa y 1,5 g de tocoferol, se secó por atomización la suspensión. Se obtuvo un polvo seco con un contenido de licopeno de 10 % en peso. El contenido de todo trans determinado con HPLC fue 91 %; el grado de cristalinidad de licopeno, determinado mediante dispersión granangular de rayos X fue 33 %.

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones estables de licopeno en polvo que contienen licopeno con un grado de cristalinidad mayor del 20 % y por lo menos un coloide protector.
- 5 2. Formulaci3n de licopeno de acuerdo con la reivindicaci3n 1 que contiene por lo menos un coloide protector elegido de entre el grupo de gelatina, gelatina de pescado, almidones, dextrina, prote3na vegetal, pectina, goma ar3bica, case3na y/o caseinato.
3. Formulaci3n de licopeno de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que contiene por lo menos gelatina de pescado como coloide protector.
- 10 4. Formulaciones de licopeno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen licopeno con un contenido de is3meros todo trans de por lo menos el 50 %.
5. Formulaciones de licopeno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contienen del 0,5 al 25 % en peso de licopeno, del 10 al 50 % en peso de un coloide protector, del 20 al 70 % en peso de un plastificante, del 0 al 10 % en peso de un estabilizante, todos los datos de porcentajes referidos a la masa seca del polvo.
- 15 6. Formulaciones de licopeno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen licopeno con un tama1o de part3cula inferior a 10 µm.
7. Formulaciones de licopeno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque son dispersables en agua.
8. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones estables de licopeno en polvo definidas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizado porque
- 20 a) se prepara una soluci3n dispersomolecular de licopeno, dado el caso junto con un emulsificante y/o un aceite comestible, en un solvente org3nico miscible con agua o una mezcla de agua y un solvente org3nico miscible con agua, a temperaturas mayores a 30 °C,
- b) se mezcla esta soluci3n con una soluci3n acuosa de un coloide protector, con lo cual el componente hidrof3lico del solvente se transfiere a la fase acuosa y la fase hidr3foba del licopeno surge como fase nanodispersa,
- 25 c) y la dispersi3n formada para la preparaci3n de un polvo seco dispersable en agua es liberada del solvente y del agua y, dado el caso, se seca en presencia de un material de recubrimiento.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicaci3n 8, caracterizado porque en la etapa a) se prepara la soluci3n dispersomolecular de licopeno a temperaturas de 50 °C a 240 °C e inmediatamente a continuaci3n en la etapa b) se mezcla con la soluci3n acuosa del coloide protector, con lo cual se ajusta una temperatura de mezcla de
- 30 aproximadamente 35 °C a 80 °C.
10. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones estables licopeno en polvo de definidas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizado porque se muele licopeno cristalino con un contenido de is3meros todo trans de por lo menos el 50 % en un medio acuoso en presencia de un coloide protector y se seca la suspensi3n de licopeno as3 obtenida para la preparaci3n de un polvo seco.
- 35 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicaci3n 10, caracterizado porque puede ajustarse el grado de cristalinidad de licopeno en la formulaci3n en polvo mediante la variaci3n de la duraci3n de la molienda y/o la temperatura de molienda.
12. Uso de las formulaciones estables de licopeno en polvo definidas de acuerdo con la reivindicaci3n 1 para la preparaci3n de suplementos alimenticios y como aditivos para alimentos, forraje para animales, preparaciones
- 40 farmac3uticas y cosm3ticas.
13. Uso de las formulaciones estables de licopeno en polvo de acuerdo con la reivindicaci3n 12, como colorantes.

FIG. 1

