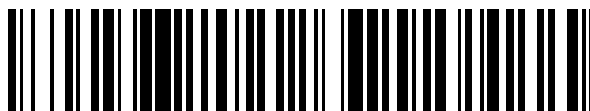


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 766**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07C 69/78 (2006.01)
C07C 63/06 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A23L 3/3508 (2006.01)
A23L 3/3517 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2014** **PCT/EP2014/066050**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015** **WO15011271**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2014** **E 14745109 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017** **EP 3033328**

54 Título: **Formulaciones pulverulentas mejoradas de ácidos o ésteres orgánicos que tienen un sistema de anillo aromático**

30 Prioridad:

26.07.2013 EP 13178144

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GADIENT, MARTIN;
AESCHLIMANN, MARIE AGNES y
ISNER, ROMEO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 632 766 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 pulverulentas mejoradas de ácidos o ésteres orgánicos que tienen un sistema de anillo aromático

El presente invento se refiere a unas mejoradas formulaciones pulverulentas así como a la producción de tales formulaciones.

- 5 Unas formulaciones pulverulentas de ácidos o ésteres orgánicos que tienen un sistema de anillo aromático son unas formulaciones muy corrientes y útiles.

Unos ejemplos de dichos ácidos o ésteres orgánicos son niacina y ácido benzoico.

- 10 La niacina (también conocida como vitamina B3, ácido nicotínico y vitamina PP) es un nutriente humano esencial. Una falta de niacina en la dieta puede causar la enfermedad denominada pelagra, que está caracterizada por una diarrea, una dermatitis y una demencia así como por lesiones de "collar" en la parte inferior del cuello, una hiperpigmentación, un espesamiento de la piel, una inflamación de la boca y de la lengua, unas perturbaciones digestivas, una amnesia, un delirio, y eventualmente la muerte, si se deja sin tratar. Una falta de niacina puede también causar síntomas psiquiátricos tales como una irritabilidad, una mala concentración, una ansiedad, una fatiga, un desasosiego, una apatía y una depresión.

- 15 El ácido benzoico y sus sales se usan como un agente conservante para alimentos.

Cuando estos ácidos orgánicos se usan en forma de polvos, estas formulaciones tienen desafortunadamente una tendencia a explotar.

Incluso cuando el polvo tiene una cantidad prominente de partículas de mayor tamaño, siempre está presente una cierta cantidad de partículas pequeñas. Estas partículas pequeñas son responsables del riesgo de explosión.

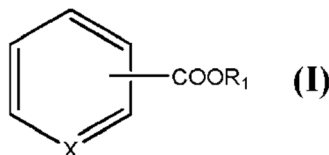
- 20 Las explosiones de polvos finos constituyen un enorme riesgo en cualesquiera procesos en los que se usen polvos. Por lo tanto hay una necesidad de unas formulaciones pulverulentas que tengan un bajo peligro de explotar. Pero, no obstante, las formulaciones pulverulentas deben tener todavía las características esenciales (y ventajosas) de un polvo, tales como ser libremente fluyentes, fáciles de transportar, fáciles de dosificar, etc.

- 25 Los documentos de solicitud de patente internacional WO2009/024475, de patente de los EE.UU. US5100592, de patente japonesa JPS6483044 y US4959478 se ocupan de la reducción en formulaciones pulverulentas de ácidos o ésteres orgánicos que tienen un sistema anular aromático.

Es conocido a partir de la técnica anterior que ciertos compuestos auxiliares y un material de vehículo o soporte pueden reducir el riesgo de explosión de una formulación pulverulenta que comprende vitamina E.

- 30 Debido a la importancia de dichas formulaciones no explosivas, siempre hay una necesidad de una formulación mejorada.

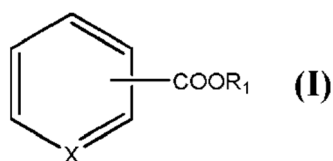
Sorprendentemente, se encontró que unas formulaciones pulverulentas que comprenden una alta cantidad (por lo menos 65 % en peso (% p)) de por lo menos un compuesto de la fórmula (I)



- 35 en la que
 X es -N- o -CH- y
 R₁ es H o un resto alquilo de C₁-C₄, y
 que comprenden uno o más compuestos específicos (compuestos auxiliares), y opcionalmente por lo menos un material de vehículo o soporte,
 40 presentan un bajo riesgo de explosión.

Por lo tanto la presente solicitud se refiere a unas formulaciones pulverulentas (I) que comprenden

- (i) 30-70 % en peso (% p), basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto de la fórmula (I)



en la que

X es -N- o -CH- y

R₁ es H o un resto alquilo de C₁-C₄, y

- 5 (ii) 10-30 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de dihidrógeno fosfato de amonio, una tierra de diatomeas, hidrógeno carbonato de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de sodio e hidrógeno carbonato de sodio, y opcionalmente
- (iii) hasta 40 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de un material de vehículo.

Está claro que la suma de todos los valores en % p siempre se completa hasta llegar a 100.

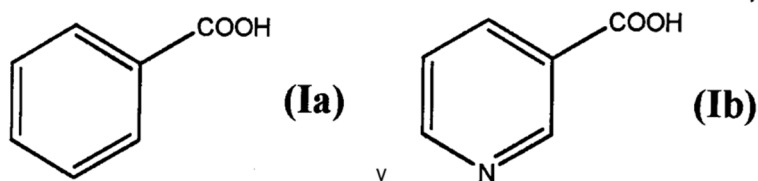
- 10 Preferiblemente, R₁ en la definición de la fórmula (I) es H, CH₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃ y (CH₂)₃CH₃. Más preferiblemente R₁ es H o CH₃.

Por lo tanto el presente invento se refiere a una formulación pulverulenta (I'), que es una formulación (I) en la que R₁ en la definición de la fórmula (I), es H, CH₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃ y (CH₂)₃CH₃.

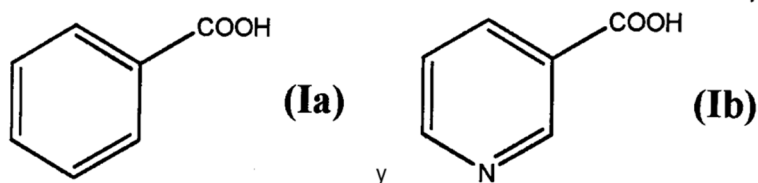
- 15 Por lo tanto el presente invento se refiere a una formulación pulverulenta (I''), que es una formulación (I) en la que R₁ en la definición de la fórmula (I), es H o CH₃.

En el contexto del presente invento, los compuestos específicos (ii) se definen también como compuestos auxiliares.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib)



- 20 Por lo tanto el presente invento se refiere a una formulación pulverulenta (II), que es una formulación (I), (I') o (I'') en la que el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia) y/o (Ib)



Preferiblemente, los compuestos auxiliares tienen un tamaño medio de partículas (d 0,5) (en la formulación de polvos) de 10 µm - 100 µm.

- 25 Por lo tanto el presente invento se refiere a una formulación pulverulenta (III), que es una formulación (I), (I'), (I'') o (II), en la que los compuestos auxiliares tienen un tamaño medio de partículas (d 0,5) (en la formulación de polvos) de 10 µm - 100 µm.

- 30 El presente invento se refiere a una formulación pulverulenta que comprende 70 - 90 % en peso, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto de la fórmula (I).

Además el presente invento se refiere a una formulación pulverulenta que comprende 10 - 30 % en peso, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto auxiliar.

- 35 Por lo tanto el presente invento se refiere también a una formulación pulverulenta (IV), que es una formulación (I), (I'), (I''), (II) o (III), en la que la formulación comprende 70 - 90 % en peso, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto de la fórmula (I).

Por lo tanto el presente invento se refiere también a una formulación (V), que es una formulación (I), (I'), (I''), (II), (III) o (IV), en la que la formulación comprende 10 - 30 % en peso, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto auxiliar.

Los tamaños medios de partículas se miden mediante un aparato Malvern Master Sizer 2000. Durante esta medición de la difracción de rayos láser, las partículas se hacen pasar a través de un haz de láser enfocado. Estas partículas dispersan a la luz en un ángulo que es inversamente proporcional a su tamaño. La intensidad angular de la luz dispersa es medida entonces por medio de una serie de detectores fotosensibles. El mapa de la intensidad de dispersión en función del ángulo es la fuente principal de información que se usa para calcular el tamaño de partículas. Para la medición de materiales secos, tales como los aditivos empleados, se usó un dispositivo alimentador de polvos secos (Malvern Scirocco).

El riesgo de explosión de los polvos (polvos finos) se mide usualmente por un método normalizado (según la Norma EN 13821:2002 (Determinación de la energía mínima de inflamación de unas mezclas de polvos finos y aire)). Éste es el método que se usa para la determinación de todos los valores de la MIE en esta solicitud de patente. Este método permite determinar la energía mínima de inflamación (en inglés minimum ignition energy con el acrónimo MIE) de un polvo. La MIE es la cantidad mínima de energía que se requiere para inflamar un vapor, un gas o una masa turbia de polvo combustible, por ejemplo debido a una descarga electrostática. La MIE se mide en julios (J).

El tamaño medio de las partículas de polvos para la medición de acuerdo con el proceso en la Norma EN 13821:2002 es $\leq 63 \mu\text{m}$.

Todos los valores de la MIE en esta solicitud de patente se determinan usando un tubo de Hartmann modificado (del tipo MIKE 3) que está disponible de Adolf Kühner AG (Birsfelden, Suiza). Este equipo está diseñado especialmente para permitir la medición de unas energías de inflamación muy bajas. Esto se consigue teniendo instalados diferentes condensadores. Los condensadores están diseñados para almacenar la energía de 1 mJ, 3 mJ, 10 mJ, 30 mJ, 100 mJ, 300 mJ y 1.000 mJ.

Cuando se miden las MIE de unas formulaciones pulverulentas disponibles comercialmente, que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), ellas están usualmente en el intervalo de 1-3 mJ. Esto significa que es suficiente una cantidad muy baja de energía para iniciar una explosión.

Por otro lado, las formulaciones de acuerdo con el presente invento tienen unos valores de MIE que están situados en el intervalo de 10 - 1.000 mJ (o incluso en más que 1.000 mJ).

Por lo tanto, el presente invento se refiere a unas formulaciones (VI), que son unas formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV) o (V), con unos valores de la MIE de 10 - 1.000 mJ (determinados por el método de la norma EN 13821:2002). Puede ser incluso más alto que 1.000 mJ.

Las formulaciones de acuerdo con el presente invento son unos polvos secos. Sin embargo, dependiendo del procedimiento de producción así como de las condiciones de almacenamiento, las formulaciones pueden comprender una cierta cantidad de agua. El contenido de agua está usualmente situado por debajo de 5 % p, basado en el peso total de la formulación.

Por lo tanto, una forma alternativa de realización del presente invento se refiere a unas formulaciones (VII), que son unas formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en las que está presente 0 - 5 % p, basado en el peso total de la formulación, de agua.

Preferiblemente, las formulaciones pulverulentas no comprenden otros ingredientes/compuestos distintos de los más arriba descritos. Ellas no contienen ninguno de los agentes estabilizadores, ingredientes activos superficialmente o azúcares corrientemente usados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden proceder de una fuente natural o pueden ser sintetizados. Debido a la naturaleza de cualquiera de los procedimientos de aislamiento o del procedimiento de producción, es posible que estén presentes algunas trazas de productos secundarios.

El material de vehículo que se usa opcionalmente en las formulaciones de acuerdo con el presente invento es un material de vehículo corrientemente conocido y usado. Un apropiado material de vehículo es una sílice precipitada o un formiato (tal como el formiato de calcio) que se ha producido sintéticamente. Este material de vehículo se compone de unas partículas porosas. Otros apropiados materiales de vehículo son unas proteínas, unos almidones, unos lignosulfonatos y unas gomas.

Unas formulaciones preferidas del presente invento son unas formulaciones (VIII), en las que las formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII) comprenden

- (ii) 10 - 30 % p, basado en el peso total de la formulación, de por lo menos un compuesto que esta seleccionado entre el conjunto que se compone de dihidrógeno fosfato de amonio, una tierra de diatomeas (purificada), hidrógeno carbonato de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de sodio e hidrógeno carbonato de sodio.

5 Son más preferidas unas formulaciones (VIII'), que son unas formulaciones (VIII) con unos valores de la MIE de 10 - 1.000 mJ (determinados por el método de la Norma EN 13821:2002). Ellos pueden ser incluso más altos que 1.000 mJ.

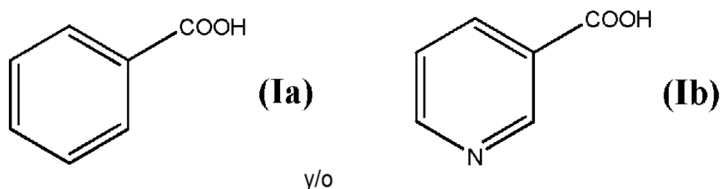
Además se prefieren unas formulaciones (VIII''), que son unas formulaciones (VIII') en las que el compuesto auxiliar tiene un tamaño medio de partículas (d 0,5) de 10 µm - 100 µm.

10 También se prefieren unas formulaciones (IX), que son unas formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII') o (VIII''), que comprenden

- (iii) hasta 40 % p, basado en el peso total de la formulación, de por lo menos un material de vehículo, que se escoge entre el conjunto que se compone de una sílice precipitada producida sintéticamente, un formiato (tal como formiato de calcio), unas proteínas, unos almidones, unos lignosulfonatos y unas gomas.

Una forma de realización especialmente preferida del presente invento se refiere a unas formulaciones (X), que se componen de

- (i) 70 - 90 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de



20 y

- (ii) 10 - 30 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto auxiliar que esta seleccionado entre el conjunto que se compone de dihidrógeno fosfato de amonio, una tierra de diatomeas (purificada), hidrógeno carbonato de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de sodio, sulfato de sodio e hidrógeno carbonato de sodio,

25 y
de 0 a 5 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de agua

Para producir un polvo de acuerdo con el presente invento (formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII'), (VIII''), (IX) o (X)) es posible que por lo menos un compuesto de fórmula (I) sea mezclado con por lo menos un compuesto auxiliar. El proceso se puede llevar a cabo usando cualesquiera de los mezcladores que usualmente se usan. La secuencia de las adiciones de los compuestos no es esencial para el invento

En el caso de que se use un material de vehículo, el polvo de acuerdo con el presente invento (formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII'), (VIII''), (IX) o (X)) se produce rociando el por lo menos un compuesto de fórmula (I) sobre el material de vehículo, y la formulación se mezcla.

35 También es posible que por lo menos un compuesto de fórmula (I) sea rociado sobre una mezcla de por lo menos un material de vehículo y de por lo menos un compuesto auxiliar.

Todas las formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII'), (VIII''), (IX) o (X) más arriba descritas se pueden usar tal como están o en productos alimenticios, productos de piensos y productos para cuidados personales.

40 Todas las formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII'), (VIII''), (IX) o (X) más arriba divulgadas se pueden usar tal como están o en la producción de productos alimenticios, productos de piensos y productos para cuidados personales.

Por lo demás el invento se refiere también a unos productos alimenticios, unos productos de piensos y unos productos para cuidados personales que comprenden por lo menos una de las formulaciones (I), (I'), (I''), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII'), (VIII''), (IX) o (X).

El invento es ilustrado mediante los siguientes Ejemplos. Todas las temperaturas se dan en °C y todas las partes y los porcentajes se relacionan con el peso.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 900 g de ácido benzoico (con una pureza de 99,9%) se cargaron dentro de un apropiado aparato mezclador (Nauta) y se añadieron 63 g de cloruro de sodio que tenía un tamaño de partículas, analizado por difracción de rayos láser, de 54 µm. Luego se añadieron 27 g de dióxido de silicio y 5 g de formiato de calcio y 5 g de fosfato de mono calcio y la mezcla se entremezcló durante 10 minutos. El polvo libremente fluyente de color blanco, que se había obtenido, se cargó dentro de un recipiente.
- 10 Luego la mezcla se clasificó neumáticamente en un apropiado aparato (la unidad Alpine Multiprocess 100 AFG/50ATP), usando un caudal de aire de 60 m³/h y una velocidad de rotación de la rueda cribadora de 2.200 rpm, y los materiales finos se recogieron.
- 15 Como se avaluó por difracción de rayos láser, las partículas tenían un tamaño medio de 34 µm, el contenido de cloruro de sodio era de 20,2 % p y el contenido de ácido benzoico era de 70,1 % p. Los materiales finos se analizaron de acuerdo con la Norma EN 13821:2002 más arriba mencionada y se encontró que la energía mínima de inflamación era de 10 - 30 mJ.

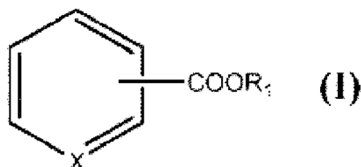
Ejemplo 2:

- 20 750 g de ácido nicotínico (Niacina Rovimix® procedente de DSM) (con una pureza de 99,5%) se cargaron dentro de un apropiado aparato mezclador (Turbula) y se añadieron 250 g de cloruro de sodio que tenía un tamaño de partículas, analizado por difracción de rayos láser, de 54 µm, y la mezcla se entremezcló luego durante 10 minutos. El material fue luego transferido a un aparato Retsch Grindomixer y molido (a 10.000 rpm/1 min.). El tamaño medio de este material fue de 23 µm. El polvo blanco obtenido se cargó dentro de un recipiente.
- 25 El polvo fue analizado de acuerdo con la Norma EN 13821:2002 más arriba mencionada y se encontró que la energía mínima de inflamación era de 300 - 1.000 mJ.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación pulverulenta que comprende

- (i) 70 - 90 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto de fórmula (I)



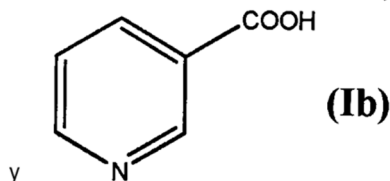
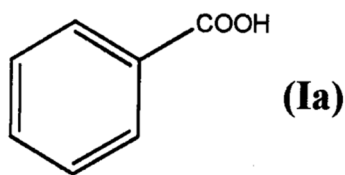
en la que

X es -N- o -CH- y

R₁ es H o un resto alquilo de C₁-C₄, y

- (ii) 10 - 30 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto auxiliar seleccionado entre el conjunto que se compone de dihidrógeno fosfato de amonio, una tierra de diatomeas, hidrógeno carbonato de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de sodio e hidrógeno carbonato de sodio.

2. Una formulación pulverulenta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) y/o (Ib)



3. Una formulación pulverulenta de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en la que los compuestos tienen un tamaño medio de partículas (d_{0,5}) en la formulación pulverulenta de 10 µm - 100 µm

4. Una formulación pulverulenta de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en la que las formulaciones tienen unos valores de la energía mínima de inflamación (MIE) de 10 - 1.000 mJ.

5. Una formulación pulverulenta de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1 - 3, en que las formulaciones tienen unos valores de la MIE de más que 1.000 mJ.

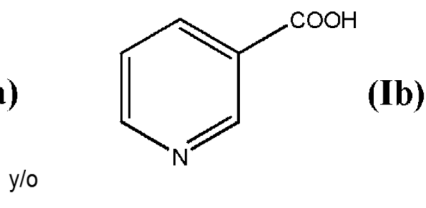
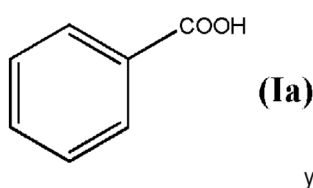
6. Una formulación pulverulenta de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, que comprende 0 - 5 % p, basado en el peso total de la formulación, de agua.

7. Una formulación pulverulenta de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que las formulaciones comprenden

- (iii) hasta 40 % p, basado en el peso total de la formulación, de por lo menos un material de vehículo escogido entre el conjunto que se compone de una sílice precipitada producida sintéticamente, un formiato (tal como formiato de calcio), unas proteínas, unos almidones, unos lignosulfonatos y unas gomas.

8. Una formulación pulverulenta de acuerdo con la reivindicación 1 que se compone de

- (i) 70 - 90 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de



- (ii) 10 - 30 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de por lo menos un compuesto auxiliar seleccionado entre el conjunto que se compone de dihidrógeno fosfato de amonio, una tierra de diatomeas,

hidrógeno carbonato de potasio, sulfato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de sodio e hidrógeno carbonato de sodio, y
0 – 5 % p, basado en el peso total de la formulación pulverulenta, de agua.

- 5 9. Un uso de por lo menos una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 en productos alimenticios, productos de piensos y productos para cuidados personales.