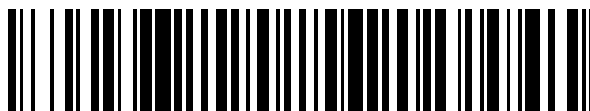


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 202**

51 Int. Cl.:

**A23K 40/00** (2006.01)  
**A23K 20/174** (2006.01)  
**A23K 20/158** (2006.01)  
**A23K 20/24** (2006.01)  
**A23K 20/26** (2006.01)  
**A23L 33/155** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2011 PCT/EP2011/060618**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11161236**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11727187 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2584913**

54 Título: **Principio activo estabilizado**

30 Prioridad:  
**24.06.2010 WO PCT/EP2010/059014**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.09.2019**

73 Titular/es:  
**PRAYON S.A. (100.0%)  
Rue Joseph Wauters 144  
4480 Engis, BE**

72 Inventor/es:  
**TANTAOUI ELARAQI, KHADIJA;  
BROZE, GUY y  
LERUITE, AUDREY**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 725 202 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

Principio activo estabilizado

Campo técnico

5 La presente invención se refiere, en general, al campo de las composiciones sólidas que comprenden un adsorbato adsorbido en un portador. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden componentes adsorbidos en un portador y son adecuadas para la nutrición y/o la salud de seres humanos o animales.

Descripción de la técnica relacionada

10 Las preparaciones que comprenden principios activos son muy utilizadas para alimentos para seres humanos y animales, productos cosméticos o composiciones farmacéuticas. Los principios activos pueden ser vitaminas, nutrientes adicionales, aceites de perfume, enzimas o proteínas.

15 Normalmente, dichos principios activos se disuelven o se dispersan en un disolvente líquido y la disolución, así preparada, se utiliza para recubrir materiales en forma de partículas o se encapsula en una matriz para favorecer su incorporación al alimento o su bioasimilación. Todas las preparaciones comparten el problema de proporcionar el principio activo respectivo en una formulación manipulable desde el punto de vista industrial. La técnica anterior describe varios procedimientos para preparar una composición que contenga principios activos.

20 En la patente estadounidense US 4,389,419 se describe un procedimiento para encapsular aceites y sustancias solubles en aceites en microcápsulas. Primero, se forma una emulsión que consiste en una fase continua que comprende una disolución acuosa de un alginato de metal alcalino y una carga insoluble en alcohol y una sustancia olefínica. La patente estadounidense US 2003/0170324 describe una composición oleosa que contiene ingredientes disueltos en un aceite. También se describe una composición de premezcla de pienso y comprende un aceite microencapsulado y al menos un aditivo nutricional.

25 En la patente estadounidense US 5,820,903 se describen productos para yogur nutricionalmente mejorados que incluyen una sal de fosfato de calcio. El contenido de calcio en el producto se aumenta por adición de la sal de fosfato de calcio y varía de 500 mg a 1500 mg por 170 g de yogur.

30 En la patente internacional WO98/40085 se describe una preparación que contiene un componente activo (por ejemplo, vitamina D<sub>3</sub>) y fosfato tricálcico. Han tenido mucho interés las vitaminas tales como la vitamina D o los metabolitos de la misma. Por supuesto, se sabe que la vitamina D afecta de manera fundamental al control del metabolismo óseo, el sistema inmunitario y enfermedades neurodegenerativas. En general, el término «vitamina D» se refiere a vitamina D<sub>2</sub> y vitamina D<sub>3</sub> y derivados de las mismas. Los seres humanos solo pueden producir vitaminas D<sub>3</sub> o calciferoles por acción de los rayos ultravioleta de la luz sobre la piel. La vitamina D<sub>3</sub> que se produce en la piel se une a la denominada proteína de unión a la vitamina D que la transporta al hígado donde se convierte en 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> por hidroxilación-25. En el pasado se prepararon preparaciones que contenían ingredientes de vitamina D. La vitamina D, sin embargo, la mayoría de las vitaminas, y muchos principios activos tienen, en general, un tiempo de vida limitado, normalmente más corto que el del alimento o el de las preparaciones farmacéuticas en los que se incorpora. Además, es difícil dispersar de manera homogénea cantidades pequeñas de principio activo en un portador.

40 En la patente estadounidense US2006/0008533 se describe la estabilización de principios activos mezclándolos con un estabilizante y un material de recubrimiento. La preparación resultante es adsorbida en un portador de sílice. La patente británica GB 405,791 describe un procedimiento para la fabricación de complementos alimenticios para ganado que consiste en absorber aceite de hígado de bacalao en carbonato de calcio.

45 Las preparaciones conocidas en la técnica, sin embargo, proporcionan resultados poco satisfactorios en términos de estabilidad en el tiempo de los componentes activos, que pueden oxidarse o isomerizarse en pocos días. Por eso, existe la necesidad de preparaciones adecuadas para la adición fácil y homogénea de incluso pequeñas cantidades de principios activos a una composición tal como un alimento o preparaciones farmacéuticas y mejorar más la estabilidad de dichos principios activos de una manera simple y económica. La presente invención tiene por objeto proporcionar una composición que satisfaga la necesidad anterior y supere las desventajas comentadas de la técnica anterior.

Sumario de la invención

50 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición en donde se establezca un componente activo. Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición estable que evite la oxidación del componente activo. Es otro objeto de la invención proporcionar una composición por la que se suministre de manera homogénea una cantidad eficaz del componente activo. Es otro objeto de la invención mejorar la dispersión de un componente activo en una composición. En particular, es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición que

esté enriquecida en calcio. En particular, es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición que establezca los derivados de la vitamina D.

Según un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición sólida estable que comprende un primer portador y un adsorbato adsorbido en el mismo, comprendiendo dicho adsorbato al menos un componente activo y un estabilizante hidrófobo que contribuya a la mejora de la estabilidad de al menos dicho componente activo, en donde dicho primer portador es un fosfato de calcio que tiene una solubilidad menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente. El componente activo es soluble en aceite y es soluble en el estabilizante hidrófobo y se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas, antioxidantes, enzimas solubles en aceite y proteínas solubles en aceite. Dicho estabilizante hidrófobo comprende uno o más ácidos o ésteres grasos C<sub>3-22</sub> o derivados de glicéridos de los mismos, o mezcla de los mismos. Mejora la dispersión del componente activo en una composición y contribuye a la mejora de la estabilidad del componente activo, por ejemplo, evitando la oxidación del mismo. Dicho portador a base de fosfato de calcio proporciona, junto con el adsorbato, una mejora inesperada de la estabilidad del principio activo. Dicho portador y/o dicho estabilizante hidrófobo mejoran la estabilidad del componente activo.

Según un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la composición sólida estable definida anteriormente, que comprende las etapas de:

- dispersar al menos un componente activo en un estabilizante hidrófobo para formar un adsorbato,
- poner en contacto dicho adsorbato con un primer portador y adsorber el primero en el primer portador, siendo el primer portador fosfato de calcio con una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente,
- homogeneizar la composición obtenida en la etapa previa, para formar una composición sólida estable.

Según un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de la composición según la presente invención como ingrediente alimenticio en alimento para seres humanos o animales.

Según un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso de la composición según la presente invención en una preparación farmacéutica.

#### Breve descripción del dibujo

La figura 1 representa la evolución durante un periodo de nueve semanas de la cantidad eficaz de vitamina D<sub>3</sub> (expresada en µg/ml) recuperada de una composición según la presente invención para varias concentraciones de componente activo.

La figura 2 representa la evolución durante un periodo de un mes del porcentaje de vitamina D<sub>3</sub> (o rendimiento en vitamina D<sub>3</sub>) recuperada de composiciones que comprenden varios portadores y aceite de *Nigella sativa* o aceite de oliva como estabilizante hidrófobo.

La figura 3 representa la evolución durante un periodo de tiempo de ocho meses del porcentaje de vitamina D<sub>3</sub> recuperada de composiciones que comprenden varios portadores.

La figura 4 representa la evolución durante un periodo de siete semanas de la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada de un adsorbato que comprende vitamina D<sub>3</sub> dispersada en aceite de *Nigella sativa* (curva A) y en aceite de linaza (curva B).

La figura 5 representa la evolución durante un periodo de tiempo de ocho meses del porcentaje de vitamina D<sub>3</sub> recuperada de composiciones que comprenden aceite neutro y aceite que comprende antioxidantes.

La figura 6 representa la estabilidad oxidativa de la vitamina D<sub>3</sub> disuelta en varios estabilizantes hidrófobos.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición enriquecida en calcio y estable que comprende componentes activos que mejoran la estabilidad en el tiempo de dichos componentes activos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición sólida y estable que comprende un primer portador y un adsorbato adsorbido en el mismo, comprendiendo dicho adsorbato al menos un componente activo y un estabilizante hidrófobo del mismo. Según la presente invención, dicho portador es fosfato de calcio que tiene una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente. Se considera que la temperatura ambiente es 25 °C. Dicho primer portador mejora la estabilidad de un componente activo seleccionado del grupo que consiste en: vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas, antioxidantes, enzimas solubles en aceite y proteínas solubles en aceite, como se ilustra en los ejemplos a continuación. La estabilidad proporcionada por el fosfato de calcio, que tiene una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente, fue inesperada con respecto al efecto estabilizante bajo o moderado de otros portadores conocidos tales como el carbonato de calcio o la sílice.

El término fosfato de calcio se refiere a minerales que contienen iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) junto con ortofosfatos ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), metafosfatos ( $\text{P}_3\text{O}_9^{3-}$ ) o pirofosfatos ( $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ ) y ocasionalmente iones hidrógeno o iones hidróxido. En una realización preferida, el fosfato de calcio puede ser fosfato dicálcico o fosfato tricálcico. Los prefijos «di-» y «tri-» indican que se reemplazan dos o tres de los átomos de hidrógeno en el ácido fosfórico, respectivamente, por átomos de calcio.

- 5 En una realización preferida, el fosfato de calcio puede ser fosfato tricálcico. El término «fosfato tricálcico» o «FTC» se refiere a fosfato de calcio tribásico  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  y también incluye apatito, ortofosfato de calcio, fosfato de calcio terciario, carbonato-apatito, o mezcla de los mismos. El mineral común apatito tiene la fórmula  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , donde X es F, Cl, OH,  $\text{CO}_3$  o mezcla de los mismos. Hidroxiapatito se refiere a un compuesto de fórmula  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , en donde X es hidróxido. Fluorapatito se refiere a un compuesto de fórmula  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , en donde X es fluoruro.
- 10 Carbonate-apatito se refiere a un compuesto de fórmula  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , en donde X es  $(\text{CO}_3)_{1/2}$ .

En una realización preferida, el fosfato de calcio puede seleccionarse del grupo que consiste en fosfato de calcio tribásico, hidroxiapatito, fluoroapatito y carbonato-apatito o mezcla de los mismos.

- Dicho primer portador puede ser fosfato de calcio con una relación molar Ca / P que varía de 0,95 a 2,0. La relación Ca / P de fosfato de calcio puede influir en la estabilidad del componente activo. La elección de un fosfato de calcio particular puede depender del componente activo que tiene que adsorberse en el mismo. Preferiblemente, la relación molar Ca / P de fosfato de calcio puede variar de 1,5 a 2,0. Más preferiblemente, la relación molar Ca / P de fosfato de calcio puede variar de 1,5 a 1,75, lo más preferiblemente, la relación molar Ca / P puede variar de 1,6 a 1,7.
- 15

- 20 En una realización preferida, el fosfato de calcio puede tener un contenido de agua menor que un 3,0 %, preferiblemente menor que un 1,0 %, más preferiblemente menor que un 0,5 %.

Como se mencionó anteriormente, la composición de la invención comprende un primer portador y un adsorbato. El término «adsorbato» como se usa en la presente invención se refiere a una sustancia o una composición que se adsorbe o que tiene que adsorberse en una superficie o en un portador. En una realización preferida, la relación en peso entre el primer portador y el adsorbato varía de 200 : 1 a 2 : 1, preferiblemente de 100 : 1 a 4 : 1.

- 25 El adsorbato según la presente invención contiene un estabilizante hidrófobo y al menos un componente activo. Por lo tanto, dicho adsorbato comprende más de un componente activo y, así, la composición de la presente invención puede comprender más de un componente activo. El estabilizante hidrófobo comprende uno o más ácidos grasos  $\text{C}_{3-22}$  o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos, o mezcla de los mismos. El término «un estabilizante hidrófobo» se refiere a un estabilizante hidrófobo o a una mezcla que comprende más de un estabilizante hidrófobo como se describe en lo sucesivo.
- 30

La relación en peso entre al menos dicho componente activo y dicho estabilizante hidrófobo en el adsorbato puede variar de 1 : 2 a 1 : 100, preferiblemente de 1 : 10 a 1 : 40.

- 35 El componente activo adecuado puede ser cualquier componente activo que sea adecuado para consumo o para la salud de seres humanos o animales. El componente activo es soluble en aceite y es preferiblemente soluble en el estabilizante hidrófobo. Al menos dicho componente activo puede seleccionarse del grupo que consiste en vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas, antioxidantes, enzimas solubles en aceite y proteínas solubles en aceite. Se considera que los componentes activos son solubles en aceite siempre que su solubilidad en agua a temperatura ambiente (25 °C) se encuentre por debajo de un 1 % en peso.

- 40 El término «carotenoides y xantofilas» se refiere a licopeno, [beta]-caroteno, [alfa]-caroteno, astaxantina, ésteres de astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, éster etílico del ácido beta-Apo-8'-caroténico, beta-Apo-8'-carotenal, luteína y ésteres de luteína, zeaxantina y ésteres de zeaxantina, [beta]-criptoxantina y ésteres de [beta]-criptoxantina, capsantina y ésteres de capsantina, capsorubina y ésteres de capsorubina, bixina, ésteres de bixina y derivados de los mismos, norbixina, ésteres de norbixina y derivados de los mismos, crocetina, ésteres de crocetina y derivados de los mismos, o mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

- 45 El término «saborizante» se refiere a sustancias saborizantes naturales y sintéticas. El saborizante puede ser diacetilo, acetato de isoamilo, benzaldehído, aldehído cinámico, propionato de etilo, antranilato de metilo, limoneno, [[(E,Z)-2,4-decadienoato de etilo]], hexanoato de alilo, etilmaltol, etilvainillina, salicilato de metilo, pero sin limitarse a estos.

El término «antioxidante» se refiere a un compuesto que retarda o que evita la oxidación de otras moléculas.

- 50 El término «enzimas o proteínas solubles en aceite» se refiere a enzimas o proteínas naturales o sintéticas que son solubles en aceite o a enzimas o proteínas que sean sustituidas para que sean solubles en aceite. El término incluye coenzima y cofactor soluble en aceite.

- 55 El término «vitaminas» se refiere a vitaminas tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E, filoquinona (vitamina  $\text{K}_1$ ) y menaquinona (vitamina  $\text{K}_2$ ). Vitamina A se refiere a todos los retinoides que presentan cualitativamente actividad biológica de retinol todo trans y también sus ésteres, tales como acetato de vitamina A, propionato de vitamina A,

5 palmitato de vitamina A y otros ésteres o derivados de vitamina A. El término «vitamina E» se refiere a todos los derivados de tocol y tocotrienol que presentan cuantitativamente la actividad biológica del  $\alpha$ -tocoferol, pero sin limitarse a estos. Estos incluyen  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -tocoferol y también  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -tocotrienol y los correspondientes diastereoisómeros. El término «vitamina D» se refiere a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) y derivados de los mismos y metabolitos de los mismos, pero sin limitarse a estos.

Según la presente invención, al menos dicho componente activo se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas y antioxidantes. Pueden preverse numerosas combinaciones del componente activo. La invención fue evaluada experimentalmente con respecto a derivados de vitamina D, tales como vitamina D<sub>3</sub>, pero sin limitarse a ellos.

10 En una realización más preferida, al menos dicho componente activo puede comprender al menos una vitamina. Preferiblemente, al menos dicho componente activo puede comprender al menos un derivado de vitamina D. Más preferiblemente, al menos dicho componente activo puede comprender al menos vitamina D<sub>3</sub> o derivados de los mismos. Alternativamente, al menos dicho componente activo puede ser vitamina D<sub>3</sub> o derivados de los mismos.

15 El estabilizante hidrófobo adecuado para la presente invención comprende uno o más ácidos grasos C<sub>3-22</sub> o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos, o mezcla de los mismos. El término «ácido graso C<sub>3-22</sub>» significa un alquilo que tiene de 3 a 22 átomos de carbono. Los derivados de éster pueden ser un radical alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. El término glicérido incluye tri-, di-, monoglicérido y fosfoacilglicerol. Dicho estabilizante hidrófobo estabiliza al menos a dicho componente activo. Por ejemplo, el estabilizante hidrófobo puede evitar la oxidación de al menos un componente activo. El estabilizante hidrófobo es un compuesto líquido o una composición adecuada para estabilizar al menos a un componente activo. Preferiblemente, el estabilizante hidrófobo puede ser un aceite.

20 En una realización preferida, dicho estabilizante hidrófobo puede comprender además uno o más antioxidantes. La capacidad antioxidante del estabilizante hidrófobo puede expresarse en términos de grado de polifenoles o de tocoferol en dicho estabilizante hidrófobo. Por ejemplo, el estabilizante hidrófobo puede tener un contenido de antioxidante expresado como grado de polifenoles en el estabilizante hidrófobo de al menos 1 miligramos de ácido gálico por kilogramo de estabilizante hidrófobo; preferiblemente, el contenido de antioxidante puede ser al menos 10 miligramos de ácido gálico por kilogramo de estabilizante hidrófobo. El grado de polifenoles se determinó según el método de Folin-Ciocalteu comúnmente usado en la técnica. El contenido de antioxidante del estabilizante hidrófobo puede mejorar además la estabilidad de la composición.

30 En una realización preferida, dicho estabilizante hidrófobo puede ser un aceite. Dicho aceite puede comprender al menos un 20 % en peso de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. El estabilizante hidrófobo puede ser un aceite que comprenda ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. El término «insaturado» significa que los ácidos grasos pueden tener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono en la cadena hidrocarbonada. Por eso, el término «ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos» incluye ácidos grasos poliinsaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. Preferiblemente, dicho estabilizante hidrófobo puede ser un aceite que comprenda al menos un 55 % en peso de ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. La composición del estabilizante hidrófobo puede mejorar además la estabilidad del componente activo.

40 El estabilizante hidrófobo puede ser, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de pepitas de uva, aceite de semillas de amapola, aceite de girasol, aceite de cáñamo, aceite de *Nigella sativa*, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de nuez, aceite de oliva, aceite de argán, aceite de soya, aceite de colza o aceite de sésamo, pero sin limitarse a estos.

45 En particular, el estabilizante hidrófobo puede ser aceite de *Nigella sativa*. Este último es un aceite que comprende al menos un 40 % en peso de ácido linoleico y al menos un 15 % en peso de ácido oleico o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. El aceite de *Nigella sativa* tiene un contenido de antioxidante de al menos 230 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite.

Según un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la composición sólida y estable descrita anteriormente, que comprende las etapas de:

- 50 ▪ dispersar al menos un componente activo en un estabilizante hidrófobo para formar un adsorbato,
- poner en contacto dicho adsorbato con un primer portador y adsorber el primero en el primer portador, siendo dicho primer portador fosfato de calcio con una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente,
- homogeneizar la composición obtenida en la etapa previa, para formar una composición sólida y estable.

55 El término «homogeneizar» significa mezclar hasta la homogeneidad. Preferiblemente, dicho primer portador puede ser fosfato dicálcico o fosfato tricálcico. Más preferiblemente, el primer portador puede ser fosfato tricálcico como se

definió anteriormente. Lo más preferiblemente, dicho primer portador puede seleccionarse del grupo que consiste en fosfato de calcio tribásico, hidroxapatito, fluoroapatito y carbonato-apatito o mezcla de los mismos.

5 En otra realización preferida, dicho primer portador puede ser fosfato de calcio con una relación molar Ca / P que varía de 0,95 a 2,0. Preferiblemente, la relación molar Ca / P de fosfato de calcio puede variar de 1,5 a 2,0. Más preferiblemente, la relación molar Ca / P de fosfato de calcio puede variar de 1,5 a 1,75, lo más preferiblemente la relación molar Ca / P puede variar de 1,6 a 1,7.

En otra realización preferida, el fosfato de calcio puede tener un contenido de agua menor que un 3,0 %, preferiblemente menor que un 1,0 %, más preferiblemente menor que un 0,5 %.

10 En el procedimiento de la invención, se dispersa al menos un componente activo en un estabilizante hidrófobo para formar un adsorbato según la presente invención. Alternativamente, pueden dispersarse uno o más componentes activos en uno o más estabilizantes hidrófobos para formar un adsorbato según la presente invención. Puede proporcionarse en el procedimiento más de un componente activo y dispersarse en dicho estabilizante hidrófobo simultáneamente o no. En el procedimiento de la invención, la relación en peso entre al menos dicho componente activo y dicho estabilizante hidrófobo en el adsorbato puede variar de 1 : 2 a 1 : 100, preferiblemente, de 1 : 10 a 15 1 : 40.

El componente activo adecuado usado en el procedimiento de la invención son componentes activos que son adecuados para el consumo o la salud de seres humanos o animales. El componente activo es soluble en aceite y es soluble en el estabilizantes hidrófobo. Dicho componente activo se selecciona del grupo que consiste en: 20 vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas, antioxidantes, enzimas solubles en aceite y proteínas solubles en aceite, como se definió anteriormente. Se considera que dichos componentes activos son solubles en aceite siempre que su solubilidad en agua a temperatura ambiente (25 °C) se encuentre por debajo de un 1 % en peso. En una realización preferida, al menos dicho componente activo, usado en el presente procedimiento, se definió anteriormente con respecto a la composición de la presente invención.

25 En el procedimiento de la presente invención, dicho estabilizante hidrófobo comprende uno o más ácidos grasos C<sub>3-22</sub> o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos, o mezcla de los mismos. Los derivados de ésteres pueden ser un alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. El término glicérido incluye tri-, di-, monoglicérido y fosfoacilglicerol. En una realización preferida, dicho estabilizante hidrófobo puede comprender además uno o más antioxidantes. Preferiblemente, dicho estabilizante hidrófobo puede ser un aceite que comprenda al menos un 20 % en peso de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. El estabilizante hidrófobo puede 30 ser un aceite que comprenda ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos. En una realización preferida, el estabilizante hidrófobo puede ser un aceite que comprenda al menos un 55 % en peso de ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos.

35 Por lo tanto, el estabilizante hidrófobo puede ser, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de pepitas de uva, aceite de semillas de amapola, aceite de girasol, aceite de cáñamo, aceite de *Nigella sativa*, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de nuez, aceite de oliva, aceite de argán, aceite de soya, aceite de colza o aceite de sésamo, pero sin limitarse a estos. Preferiblemente, el estabilizante hidrófobo puede ser aceite de *Nigella sativa*.

40 En una realización preferida, el procedimiento puede comprender además la etapa de homogeneizar el adsorbato. La homogeneización del adsorbato mejora la dispersión de al menos un componente activo en un estabilizante hidrófobo.

45 Cuando se forma el adsorbato, se pone en contacto con un primer portador, y es adsorbido en él, como se definió anteriormente. La relación en peso entre el portador y el adsorbato puede variar de 200 : 1 a 2 : 1. Preferiblemente, la relación en peso entre el portador y el adsorbato puede variar de 100 : 1 a 4 : 1. La homogeneización de la composición obtenida después de la dispersión del adsorbato en el portador proporciona una composición estable y sólida según la presente invención.

50 Según un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de la composición según la presente invención como ingrediente alimenticio. Por lo tanto, dicha composición puede usarse, por ejemplo, en productos lácteos, bebidas tales como zumo de frutas, cereales y similares. La composición de la presente invención puede usarse como ingrediente alimenticio en alimentos para seres humanos o animales. Por eso, la invención proporciona una composición alimenticia para seres humanos o animales que comprende la composición de la presente invención. Como se mencionó anteriormente, dicho alimento puede ser productos lácteos, bebidas, cereales y similares. Los productos lácteos pueden ser alimentos producidos a partir de la leche de vaca, de búfalo, de oveja, de cabra, de camello, de yak o de caballo. Los productos lácteos pueden ser, por ejemplo, leche, manteca, queso, yogur, helado o gelato.

55 Según otro aspecto de la invención, la composición según la presente invención puede usarse en una preparación farmacéutica. Dicha preparación farmacéutica puede comprender además un excipiente o un segundo portador y cualquier componente adicional conocido en la técnica que se adicione tradicionalmente a dichas preparaciones. Los ejemplos de excipientes son manitol, hidroxipropilcelulosa, lactosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, gelatina,

almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrina, lactosa, sorbitol, sacarosa, silicato de magnesio hidratado, caolín, carbonato de calcio precipitado, cloruro sódico, óxido de titanio, goma arábiga y/o goma xantana, pero sin limitarse a estos. Dicho segundo portador puede ser una sustancia orgánica o inorgánica que sea adecuada para administración oral y que no reaccione con los compuestos, por ejemplo, gelatina, lecitina de soja, carbohidratos tales como lactosa, manitol o almidón, estearato de magnesio, talco, celulosa. Para administración oral, se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, suspensión o gránulos o polvos, dispensados en sobrecitos para su uso en suspensión.

Dicha preparación farmacéutica puede ser adecuada para el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis o estados deficientes en calcio. Dicha preparación farmacéutica puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis o estados deficientes en calcio.

En una realización preferida, la composición usada en dicha preparación farmacéutica puede comprender fosfato tricálcico como se definió anteriormente y un adsorbato que comprenda al menos un derivado de vitamina D y aceite de *Nigella sativa*. En particular, la preparación farmacéutica puede comprender fosfato tricálcico y un adsorbato que comprenda vitamina D<sub>3</sub> o derivados de la misma y aceite de *Nigella sativa*. Por lo tanto, dicha preparación farmacéutica puede ser adecuada para el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis o estados deficientes en calcio y/o vitamina D. Dicha preparación farmacéutica puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis o estados deficientes en calcio y/o vitamina D. En una realización preferida, dicha vitamina D<sub>3</sub> puede estar en la forma activa. Dicha forma activa de la vitamina D<sub>3</sub> puede ser 1 $\alpha$ -hidroxicolecalciferol, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxicolecalciferol, 1 $\alpha$ ,24-dihidroxicolecalciferol, 1 $\alpha$ ,24,25-trihidroxicolecalciferol, 1 $\alpha$ -hidroxi-24-oxocolecalciferol, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-24-oxo-colecalciferol, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-colecalciferol-26,23-lactona, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-colecalciferol-26,23-peroxilactona o 26,26,26,27,27,27-hexafluoro-1 $\alpha$ ,25-dihidroxicolecalciferol, 25-hidroxicolecalciferol, 24-hidroxicolecalciferol, 24-oxocolecalciferol, 24,25-dihidroxicolecalciferol, 25-hidroxi-24-oxocolecalciferol, 25-hidroxicolecalciferol-26,23-lactona o 25-hidroxicolecalciferol-26,23-peroxilactona, pero sin limitarse a estos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un adsorbato que comprende un principio activo con estabilidad mejorada en el tiempo. Dicho adsorbato comprende al menos un componente activo y aceite de *Nigella sativa*. Al menos dicho componente activo puede ser cualquiera de los descritos anteriormente con respecto a la composición de la presente invención. Al menos dicho componente activo se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas y antioxidantes. En una realización más preferida, al menos dicho componente activo puede comprender al menos una vitamina. Preferiblemente, al menos dicho componente activo puede comprender al menos un derivado de vitamina D. Más preferiblemente, al menos dicho componente activo puede comprender al menos vitamina D<sub>3</sub> o derivados de la misma. En particular, dicho adsorbato puede contener aceite de *Nigella sativa* y derivados de vitamina D<sub>3</sub>.

## Ejemplos

### Procedimiento de preparación de adsorbato y composición

Se sabe que la vitamina D<sub>3</sub> o el colecalciferol se oxida o se isomeriza fácilmente en pocas horas a temperatura ambiente y/o en condiciones de luz ambiental. Por lo tanto, se usó vitamina D<sub>3</sub> como compuesto modelo para estudiar la eficacia del adsorbato y de la composición según la presente invención en componentes activos estabilizantes.

Se dispersó primero vitamina D<sub>3</sub> en una cantidad predeterminada de estabilizante hidrófobo. Se mezcló la mezcla con agitación magnética durante unos minutos a temperatura ambiente. Después se obtuvo un adsorbato. Se adsorbió después una cantidad definida de dicho adsorbato en un primer portador y se homogeneizó la mezcla de reacción obtenida para formar la composición según la invención. La valoración de la estabilidad de la vitamina D<sub>3</sub> en una composición o un adsorbato se realizó por extracción de la misma del adsorbato o de la composición. Los disolventes orgánicos no limitantes usados para la extracción pueden ser metanol, etanol o acetonitrilo. La extracción de vitamina D<sub>3</sub> puede mejorarse dependiendo del disolvente y las condiciones de extracción usados. Se muestreó una alícuota del adsorbato o de la composición para cada extracción de vitamina D<sub>3</sub>. Se midió la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada mediante HPLC. Se llevó a cabo análisis HPLC en las siguientes condiciones: se usó metanol como eluyente, bomba de HPLC isocrática con un caudal de 1 ml/min, detector DAD1 que detectaba a 254,4 nm y columna de HPLC (AGILENT Technology A-Series) con fase estacionaria apolar. Se muestreó una primera alícuota 24 h después de la preparación de la composición o del adsorbato; esto corresponde a t = 0 en las siguientes tablas. Se muestrearon otras alícuotas tras una, dos, tres semanas o varios meses.

### Ejemplo 1

#### Composición de la presente invención

Se evaluó la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada de una composición **A** según la presente invención durante cuatro semanas. Dicha composición comprendía hidroxiapatito (relación Ca / P de 1,67 y contenido de agua del 0,3 %) como primer portador y un adsorbato que comprendía vitamina D<sub>3</sub> y aceite de *Nigella sativa* (se añadió un 20 % en peso de adsorbato en la composición). El adsorbato comprendía 100  $\mu$ g/ml de vitamina D<sub>3</sub>. La cantidad de vitamina

D<sub>3</sub> extraída con metanol a t = 0 fue 72,5 µg/ml. Puesto que la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada depende del disolvente usado para la extracción, se asignó un valor arbitrario de 100 a R0 para la cantidad extraída a t = 0. Después se expresaron los valores normalizados, indicados como R, comparados con el valor inicial obtenido a t = 0.

5 La composición **A** según la presente invención se comparó con el correspondiente adsorbato **B**, es decir, sin portador. El adsorbato **B** comprendía vitamina D<sub>3</sub> y aceite de *Nigella sativa*, pero no portador. La concentración de vitamina D<sub>3</sub> en el adsorbato **B** fue 100 µg/ml. Después de tres semanas, se obtuvo un valor normalizado de R3 de 99,4 con la composición **A** en vez de un valor normalizado de 90,9 con el adsorbato **B**. En la composición según la presente invención, la vitamina D<sub>3</sub> permanecía estable durante un periodo de al menos cuatro semanas. Por lo tanto, el portador de la presente composición mejoraba la estabilidad del componente activo. Esto no lo habría esperado el experto en la materia.

15 Se realizaron experimentos adicionales durante nueve semanas. La figura 1 representa la cantidad (expresada en µg/ml) de vitamina D<sub>3</sub> recuperada durante nueve semanas de una composición que comprendía hidroxiapatito (relación Ca / P de 1,67 y contenido de agua del 0,3 %) y un adsorbato que comprendía aceite de *Nigella sativa* y vitamina D<sub>3</sub>. Se realizó el experimento en presencia de 100 µg/ml (vacío) y 250 µg/ml (sombreado) de vitamina D<sub>3</sub> en el adsorbato. Tras nueve semanas, se recuperaron 66,2 µg/ml y 166,7 µg/ml de vitamina D<sub>3</sub>, respectivamente. Esto subraya la gran capacidad del primer portador y/o del estabilizante hidrófobo para mejorar la estabilidad de la vitamina D<sub>3</sub>.

## Ejemplo 2

20 Influencia del portador

Se realizaron ejemplos comparativos con varios portadores tales como fosfato de calcio (dos grados diferentes), sílice o carbonato de calcio. Se llevaron a cabo los ensayos con fosfato de calcio con un contenido en agua menor que un 0,3 % en peso, indicado como «FTC». También se ensayó fosfato de calcio con un contenido de agua de un 2,31 % en peso y se indicó como «FTC FF». La figura 2 representa la evolución de la vitamina D<sub>3</sub> recuperada de composiciones que comprendían vitamina D<sub>3</sub> y aceite de *Nigella sativa* o aceite de oliva como estabilizante hidrófobo y cuatro portadores diferentes. Dichos portadores fueron FTC, FTC FF, sílice o carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>). Se valoró la estabilidad tras un mes (figura 2, sombreado). Estos datos muestran que el carbonato de calcio no era adecuado para estabilizar el componente activo independientemente del estabilizante hidrófobo. El rendimiento de vitamina D<sub>3</sub> recuperada tras un mes fue un 32,3 % y 7,5 % con aceite de *Nigella Sativa* y aceite de oliva, respectivamente. Dichos primeros portadores de la presente invención, es decir, FTC y FTC FF muestran excelentes resultados puesto que el rendimiento de vitamina D<sub>3</sub> recuperada fue mayor que un 98 % en presencia de aceite de *Nigella Sativa*. Por el contrario, con un portador de sílice, el rendimiento fue alrededor de un 92 % en presencia de aceite de *Nigella Sativa*. Esto también se confirmó con aceite de oliva como estabilizante hidrófobo. Por supuesto, el rendimiento de vitamina D<sub>3</sub> recuperada con ambos portadores de FTC, FTC y FTC FF, fue mayor que con sílice, 96 %, 88 % y 84 %, respectivamente.

Basándose en estos resultados, se realizó el ensayo durante un largo periodo de tiempo con fosfato de calcio, FTC y FTC FF, o sílice como primer portador y aceite de *Nigella sativa* como estabilizante hidrófobo. Se muestrearon alícuotas a (24 h), t1 (3 meses), t2 (6 meses) y t3 (8 meses) para valorar la estabilidad de la vitamina D<sub>3</sub>. Los resultados se representan en la figura 3. Los primeros portadores de la presente invención, FTC (rectángulo negro) y FTC FF (rectángulo sombreado), mostraron una capacidad significativa para estabilizar la vitamina D<sub>3</sub> con el tiempo comparado con la sílice. La cantidad de vitamina D<sub>3</sub> en la composición sigue siendo mayor que un 80 % con la composición de la presente invención mientras que se encuentra a solo un 15 % con sílice (rectángulo blanco).

45 Los ejemplos anteriores ponen de relieve sorprendentemente que las composiciones según la presente invención que comprenden un adsorbato, es decir, al menos un componente activo y un estabilizante hidrófobo, adsorbido en un portador de fosfato de calcio, con una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente, estabilizan el componente activo tal como la vitamina D<sub>3</sub> durante al menos ocho meses. Por lo tanto, se obtuvo un efecto inesperado y sorprendente cuando se usaba fosfato de calcio, como se definió previamente, como primer portador en la composición.

## Ejemplo 3

50 Influencia de la composición de estabilizante hidrófobo

El ejemplo 3 indica que la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada de un adsorbato que comprendía vitamina D<sub>3</sub> (componente activo) y aceite de linaza o aceite de *Nigella sativa* como estabilizante hidrófobo durante tres semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados. La concentración inicial de vitamina D<sub>3</sub> en el adsorbato fue 100 µg/ml. El control corresponde a un adsorbato sin vitamina D<sub>3</sub>. La cantidad de vitamina D<sub>3</sub> extraída a t = 0 del adsorbato que comprendía aceite de linaza fue 59,8 µg/ml mientras que la cantidad eficaz de vitamina D<sub>3</sub> extraída del adsorbato que comprendía aceite de *Nigella sativa* fue 75,2 µg/ml, ambos valores se normalizaron a R0 = 100 en la tabla 1. Se realizó este experimento en condiciones experimentales en las que el adsorbato se puso en contacto con aire ambiental para acelerar el procedimiento de oxidación. Tras tres semanas, se obtuvo un valor normalizado de R3 de



90,9 % cuando se usaba aceite de *Nigella sativa* mientras que el valor normalizado fue 26,6 % cuando se usaba aceite de linaza. Por lo tanto, la vitamina D<sub>3</sub> fue estabilizada de manera moderada cuando se dispersaba en aceite de linaza comparado con en aceite de *Nigella sativa*.

Tabla 1: extractos de vitamina D<sub>3</sub> % en diferentes composiciones

	t = 0	t = 1 semana	t = 2 semanas	t = 3 semanas
Aceite de <i>Nigella sativa</i>	0			
Vit D3 + Aceite de linaza	100	44,1	32,3	26,6
Vit D3 + Aceite de <i>Nigella sativa</i>	100	97,2	94,4	90,9

5

El rendimiento de la cantidad eficaz de vitamina D<sub>3</sub> (expresado en %) recuperada durante siete semanas se mostró en la figura 4. La curva A representa el adsorbato que comprendía aceite de *Nigella sativa* mientras que la curva B lo representa con aceite de linaza. La cantidad eficaz de vitamina D<sub>3</sub> recuperada (extracción con metanol) fue mayor que un 65 % tras siete semanas (figura 4, curva A). Cuando se optimizaron las condiciones de extracción, se extrajo más de un 80 % de vitamina D<sub>3</sub>. El aceite de *Nigella sativa* fue más eficaz que el aceite de linaza en la estabilización de un componente activo tal como la vitamina D<sub>3</sub>.

10

El ejemplo 3 muestra que la vitamina D<sub>3</sub> puede estabilizarse en presencia de un estabilizante hidrófobo que comprenda uno o más ácidos grasos C<sub>3-22</sub>. Sin vincularse a la teoría, estos ensayos sugieren que la composición de estabilizante hidrófobo puede influir en la estabilidad del componente activo. Los contenidos en ácido graso insaturado y/o ácido linoleico puede mejorar también la estabilización del componente activo tal como la vitamina D<sub>3</sub>.

15

#### Ejemplo 4

Influencia del contenido de antioxidante en el estabilizante hidrófobo

También se encontró que el contenido de antioxidante del estabilizante hidrófobo puede influir también en la estabilidad del principio activo.

20

Se realizó un ejemplo comparativo para comparar un aceite neutro, es decir, aceite de migliol frente a aceite enriquecido en antioxidante tal como aceite de *Nigella sativa*. La capacidad antioxidante de estabilizante hidrófobo puede expresarse, por ejemplo, como grado en polifenoles en dicho estabilizante hidrófobo. La figura 5 representa la evolución de la vitamina D<sub>3</sub> recuperada de composiciones que comprenden fosfato de calcio como portador y migliol (rectángulo blanco) o aceite de *Nigella sativa* (rectángulo negro) como estabilizante hidrófobo. Se sabe que el aceite de migliol está exento de antioxidante mientras que el aceite de *Nigella sativa* está enriquecido en antioxidante con un contenido en antioxidante de al menos 230 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite. Durante ocho meses, la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> recuperada permaneció bastante estable con aceite de *Nigella sativa* (por ejemplo, un 89 %) mientras que en presencia de migliol la cantidad disminuyó fuertemente hasta un 33 %.

25

Puede seleccionarse otro aceite como estabilizante hidrófobo a la vista de su contenido en antioxidante. Se realizó el ensayo de envejecimiento acelerado de la vitamina D<sub>3</sub> en presencia de cuatro aceites diferentes. Se comparó la estabilidad en la oxidación de la vitamina D<sub>3</sub> en aceite de germen de trigo, aceite de *Nigella sativa*, aceite de oliva o aceite de migliol. El grado de polifenoles en el aceite de germen de trigo, el aceite de *Nigella sativa* y el aceite de oliva fue al menos 13 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite, al menos 230 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite, al menos 120 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite, respectivamente. Se realizó ensayo burbujeando oxígeno a una velocidad de 1 litro por minuto en una disolución que contenía vitamina D<sub>3</sub> y aceite que se tenía que evaluar. El muestreo se realizó tras 6, 20, 34 y 48 horas y los datos se representan en la figura 6. La estabilidad de la vitamina D<sub>3</sub> fue excelente en el aceite de germen de trigo (rombo negro), aceite de *Nigella sativa* (rombo blanco) y aceite de oliva (circular), mientras que fue bajo en migliol (triángulo negro). Sin estar vinculado a la teoría, se sugiere que el contenido de antioxidante del estabilizante hidrófobo puede mejorar además la estabilidad del componente activo en la composición. Por lo tanto, en la presente invención, el estabilizante hidrófobo puede ser un aceite con un contenido de antioxidante expresado como grado en polifenoles en el mismo mayor que 1 miligramo de ácido gálico por kilogramo de aceite. Preferiblemente, los aceites que tienen un grado en polifenoles mayor que 10 miligramos de ácido gálico por kilogramo de aceite, por ejemplo, aceite de germen de trigo, aceite de oliva o aceite de *Nigella sativa*, pueden ser adecuados para la presente invención.

30

35

Según la presente invención, el portador, es decir, fosfato de calcio con una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso, permite estabilizar al menos un componente activo en presencia de un estabilizante hidrófobo. Además, la estabilidad de al menos dicho componente activo puede mejorarse además seleccionando un estabilizante hidrófobo que tenga un contenido antioxidante definido o un contenido de ácidos grasos insaturados definido. El estabilizante hidrófobo y/o el primer portador según la invención pueden evitar la oxidación del componente activo.

40

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición sólida estable que comprende un primer portador y un adsorbato adsorbido en el mismo, comprendiendo dicho adsorbato al menos un componente activo y un componente hidrófobo adicional que contribuye a la mejora de la estabilidad de al menos un componente activo y se refiere como «estabilizante hidrófobo», **caracterizada por que**
- dicho portador es un fosfato de calcio que tiene una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente, **por que**
  - el componente activo es soluble en aceite y es soluble en el estabilizante hidrófobo y se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, saborizantes, carotenoides, xantofilas, antioxidantes, enzimas solubles en aceite y proteínas solubles en aceite y **por que**
  - dicho estabilizante hidrófobo comprende uno o más ácidos grasos C<sub>3-22</sub> o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos o mezcla de los mismos.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** el fosfato de calcio tiene una relación molar Ca / P que varía de 0,95 a 2,0.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por que** el fosfato de calcio tiene un contenido de agua menor que un 3,0 %.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizada por que** la relación en peso entre el primer portador y el adsorbato varía de 200 : 1 a 2 : 1.
- 20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizada por que** la relación en peso entre al menos dicho componente activo y al menos dicho estabilizante hidrófobo en el adsorbato varía de 1 : 2 a 1 : 100.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizada por que** al menos dicho componente activo comprende un derivado vitamina D, preferiblemente, vitamina D<sub>3</sub>.
- 25 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizada por que** dicho estabilizante hidrófobo tiene un contenido de antioxidante expresado como grado de polifenoles en el estabilizante hidrófobo de al menos 1 miligramo de ácido gálico por kilogramo de estabilizante hidrófobo.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde dicho estabilizante hidrófobo es un aceite que contiene al menos un 55 % en peso de ácidos grasos insaturados o derivados de ésteres o glicéridos de los mismos.
- 30 9. Procedimiento para la preparación de una composición sólida estable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de:
- dispersar al menos un componente activo en un estabilizante hidrófobo para formar un adsorbato,
  - poner en contacto dicho adsorbato con un primer portador y adsorber el primero en el primer portador,
  - homogeneizar la composición obtenida en la etapa previa, para formar una composición sólida estable,
- 35 **caracterizado por que**, dicho primer portador es un fosfato de calcio que tiene una solubilidad en agua menor que un 0,1 % en peso a temperatura ambiente.
10. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como ingrediente alimenticio en alimento para seres humanos o animales.
11. Composición alimenticia para animales o seres humanos que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 40 12. Preparación farmacéutica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

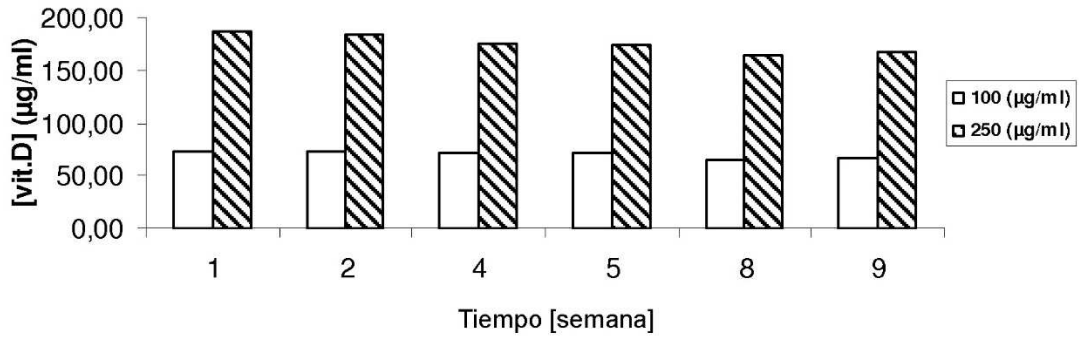


FIG. 1

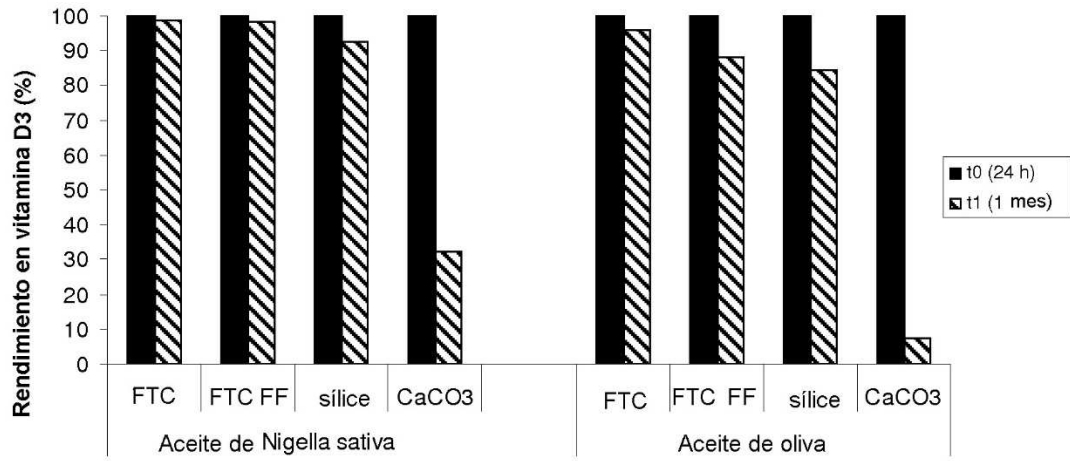


FIG. 2

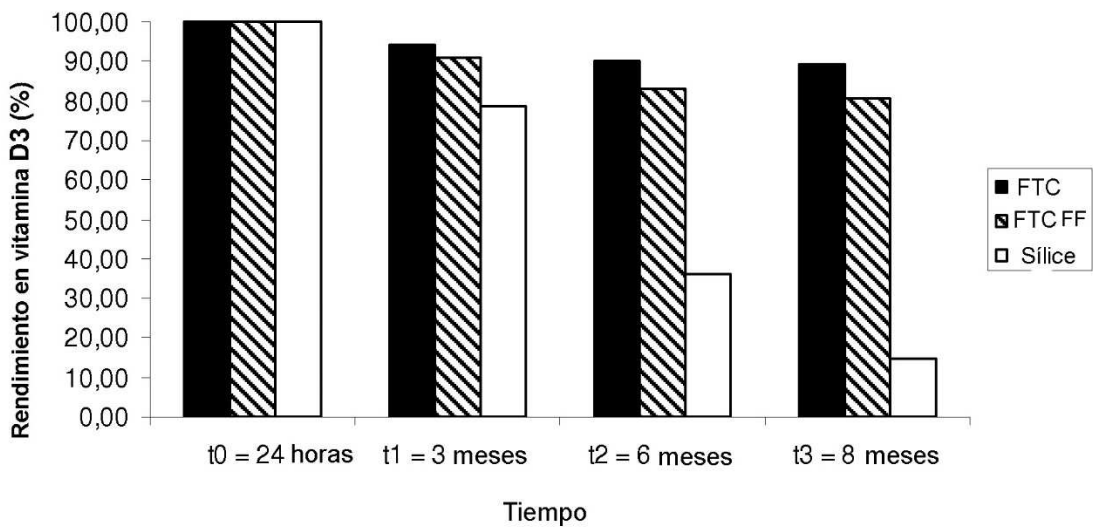


FIG. 3

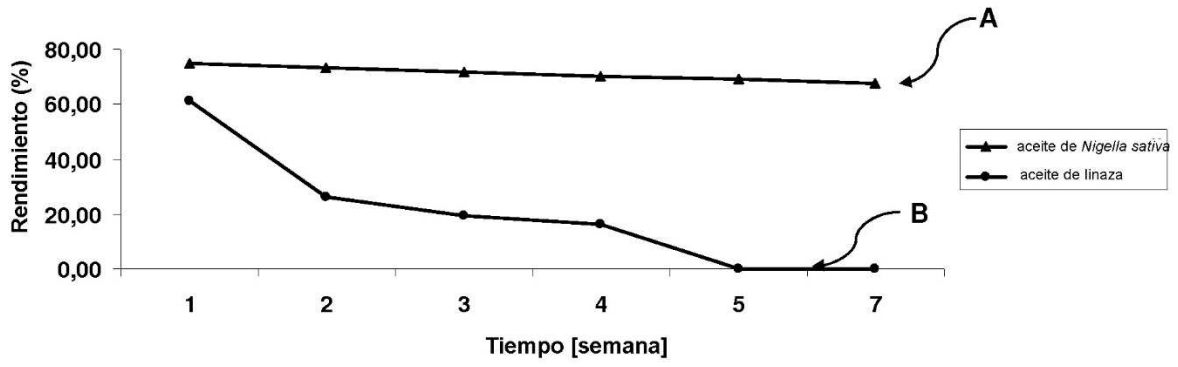


FIG. 4

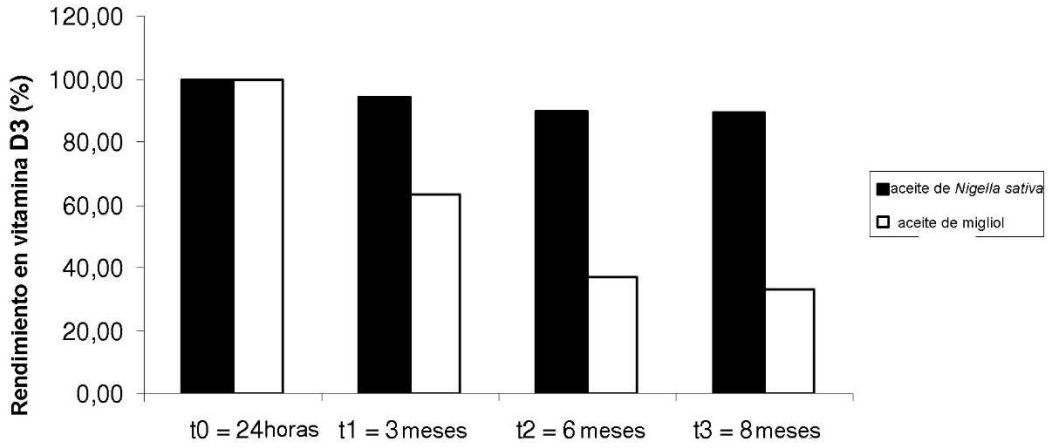


FIG. 5

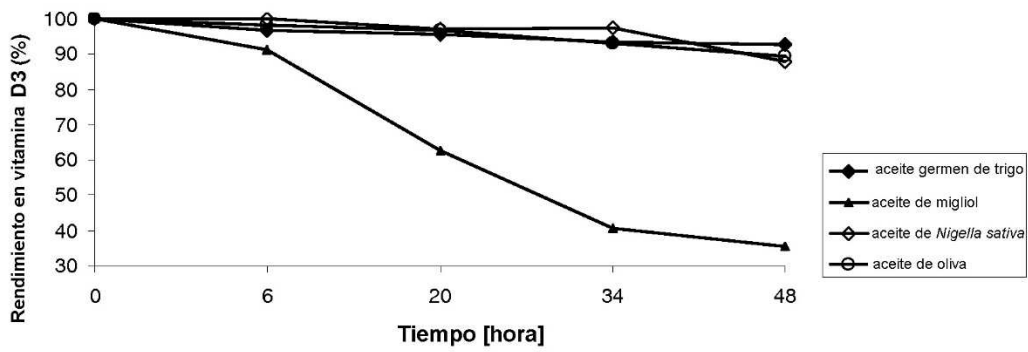


FIG. 6