

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 775**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A23L 33/155 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)
A23K 40/30 (2006.01)
A23K 20/174 (2006.01)
A23K 20/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2010 PCT/FR2010/052656**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11070300**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010 E 10801645 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2509588**

54 Título: **Partículas de principios activos liposolubles estables**

30 Prioridad:

09.12.2009 FR 0958779

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.01.2020

73 Titular/es:

**ADISSEO FRANCE S.A.S. (100.0%)
Immeuble Antony Parc II 10, place du Général de
Gaulle
92160 Antony, FR**

72 Inventor/es:

**DOLLAT, JEAN-MARIE y
DAFFIS, BERNARD**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 736 775 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

Partículas de principios activos liposolubles estables.

5 La presente invención se refiere a unos principios activos alimenticios y/o medicamentosos liposolubles en forma no solamente de partículas que presentan una buena estabilidad al almacenamiento, sino también de mezcla en una pre-mezcla de aditivos que contiene unos agentes agresivos, destinada muy particularmente a la nutrición animal.

10 La presente invención se refiere más precisamente a la preparación de compuestos a base de vitaminas y/o de carotenoides, y/o a los derivados de éstos.

15 Las vitaminas y los carotenoides en forma de partículas (o dicho de otra manera de polvos) se emplean muy ampliamente en numerosos campos técnicos, tales como la industria farmacéutica, la industria agroalimentaria, y en particular en el campo de la nutrición animal. A título de ejemplo, se utilizan habitualmente las vitaminas A y E para la preparación de alimentos que favorecen el crecimiento de animales. Estos alimentos se preparan, no obstante, mediante procedimientos que utilizan condiciones extremas, tales como temperaturas, humedad, presiones y tensiones mecánicas elevadas, que pueden ser perjudiciales para los principios activos, y en particular para las vitaminas, presentes en estos alimentos.

20 Por otro lado, tanto en farmacia como en nutrición animal, es importante que dicho principio activo no se degrade tan pronto como encuentre las primeras condiciones severas, en particular ácidas, al entrar en el sistema digestivo.

25 Por ello, con el fin de preservar lo mejor posible estos principios activos sensibles a estas condiciones extremas antes citadas, se conoce desde hace mucho tiempo protegerlas mezclándolas en unas proteínas tales como gelatina y provocando una reticulación de estas proteínas alrededor de estos principios activos.

30 Pero la vitamina A en forma de acetato o la vitamina E son unos productos oleosos que se mezclan con las proteínas y sus agentes de reticulación solamente en forma de emulsión aceite en agua que nunca es fácil de manipular.

A este respecto, se han descrito diversos procedimientos de reticulación de las proteínas en presencia de vitamina A.

35 El documento EP A 0 261 616 describe un procedimiento de reticulación de la gelatina en presencia de acetaldehído para proteger la vitamina A. Más precisamente, se realiza una mezcla que comprende una proteína, un alcohol miscible al agua, acetaldehído, agua y vitamina A en forma de gotas de tamaño inferior a 10 µm. Esta mezcla se liofiliza con el fin de obtener unas partículas sólidas de diámetro comprendido entre 100 y 800 micrones. Las partículas sólidas así obtenidas se someten después a vapores de acetaldehído durante un periodo de aproximadamente 3 horas a una temperatura comprendida entre 60 y 90°C. Sin embargo, este procedimiento no se puede realizar en continuo, ya que necesita dos etapas, exigiendo cada una de ellas un tipo de equipo diferente, a saber un liofilizador y un aparato de pulverización. La liofilización es una etapa costosa, y cuya productividad es extremadamente limitada.

45 Asimismo, según el procedimiento de preparación de esferulas de vitaminas A descrito en el documento EP A 0 285 682, se conoce preparar una emulsión que contiene una vitamina, agua, gelatina y un azúcar que se transforma en gotitas por pulverización. Estas gotitas se ponen después en contacto individualmente con un polvo de celulosa que presenta unas características bien definidas hasta el endurecimiento de las gotitas. Las gotitas así endurecidas se separan entonces del polvo de celulosa por tamizado, debiendo el tamiz retener las gotitas endurecidas y dejar pasar el polvo; lo cual necesita una elección estricta de la dimensión granulométrica del polvo de celulosa y sobre todo de su naturaleza para no aglomerarse durante la realización del procedimiento. Las gotitas recuperadas se secan después y se someten a continuación a una operación de calentamiento con el fin de asegurar la reticulación de la gelatina por reacción de los grupos aminados de la gelatina con las funciones reductoras del azúcar. Este procedimiento es particularmente difícil de aplicar debido a la elección estricta de las materias utilizadas y a una vigilancia estrecha de las condiciones de realización.

60 De los procedimientos descritos anteriormente se desprende que la reticulación de la proteína exige un calentamiento a temperaturas bastante elevadas y además durante un periodo relativamente largo, lo cual es muy poco compatible con la estabilidad de las vitaminas en estas condiciones.

65 El documento EP A 1 088 486 tiende a remediar estos inconvenientes proponiendo un procedimiento de preparación de polvos secos estables que contienen vitaminas liposolubles y/o carotenoides utilizando una etapa de reticulación en condiciones menos drásticas, a saber durante un tiempo de reacción corto, preferentemente inferior a media hora. En efecto, este procedimiento de preparación comprende las etapas siguientes:

- una etapa de realización de una dispersión acuosa que comprende una proteína, un azúcar, una sal de

fosfato de metal alcalino y la vitamina (o carotenoide), seguida

- de una etapa de transformación de esta dispersión en un polvo seco, en particular mediante un secado, y después

5

- una etapa de reticulación que consiste en un tratamiento térmico de la proteína a una temperatura comprendida entre 55°C y 180°C, pero preferentemente entre 85°C y 125°C, durante un tiempo comprendido entre 5 minutos y 3 horas, preferentemente entre 6 y 25 minutos.

10 No deja de ser cierto que los principios activos sensibles, tales como las vitaminas, pueden también sufrir daños durante su mezcla con unos agentes agresivos, tales como sales metálicas (por ejemplo los sulfatos, los yodatos, los carbonatos) o también unos óxidos durante la preparación de la pre-mezcla, denominadas de esta manera "agresivas" y que están destinados a la nutrición animal. Es también indispensable así proteger estos principios

15 los carbonatos tales como los carbonatos de hierro, los yodatos tales como los yodatos de calcio, o también contra algunos óxidos tales como el óxido verde de manganeso o los óxidos de zinc o también unos compuestos a base de selenio. En efecto, estos agentes agresivos pueden reaccionar según unas reacciones de oxidorreducción con los principios activos tales como las vitaminas y por lo tanto degradarlos.

20 La presente invención propone superar estas dificultades de preparación de principios activos liposolubles, y en particular de vitaminas, que se han detallado en el estado de la técnica anterior. En efecto, la presente invención propone un nuevo procedimiento de preparación de principios activos liposolubles que, además de sus excelentes propiedades de estabilidad en condiciones extremas durante procedimientos industriales y durante su almacenamiento, presenten una buena estabilidad durante su mezcla en pre-mezclas denominadas "agresivas".

25 Además, a diferencia de algunos de los procedimientos de preparación antes citados, tales como el descrito en el documento EP A 1 088 486, el procedimiento de preparación según la presente invención presenta la ventaja de no incluir ninguna etapa de tratamiento térmico para realizar la etapa de reticulación de la proteína utilizada durante este procedimiento. En efecto, la reticulación se puede efectuar en condiciones denominadas "suaves", a saber a temperaturas poco elevadas, del orden de 60°C.

30 Además, los principios activos así obtenidos según la invención presentan excelentes propiedades de insolubilidad en agua caliente a más de 60°C. Ahora bien, como es conocido por el experto en la materia, esta propiedad de insolubilidad en agua caliente es significativa ya que las formulaciones así obtenidas serán totalmente estables en los procedimientos de preparación de alimentos con prensas para granular a temperaturas de 80 a 90°C en medio húmedo. Por otro lado, esta particularidad se aprovecha para la utilización de estas fórmulas en alimentos para rumiantes. En efecto, durante la estancia de varias horas en el rumen a 40°C, el principio activo sigue siendo insoluble y se liberará en la parte intestinal.

40 El procedimiento de preparación de principios activos liposolubles, en particular farmacéuticos y/o alimenticios, en forma de partículas, comprende las etapas siguientes:

a) se prepara una emulsión aceite en agua que comprende, en porcentaje en peso con respecto al peso total de dicha emulsión:

- del 8 al 30% de por lo menos una proteína, preferentemente del 10 al 15%,
- del 5 al 15% de por lo menos un azúcar, preferentemente del 8 al 12%,
- del 10 al 22% de por lo menos un principio activo liposoluble en forma oleosa y/o disuelta en un aceite alimenticio, preferentemente del 15 al 20%,
- csp % de agua,

b) se procede a la formación de partículas en forma sustancialmente esférica por la dispersión de la emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) en un fluido,

c) se añade por lo menos un agente de reticulación de la proteína a la dispersión obtenida al final de la etapa b), seleccionándose dicho agente de reticulación de entre el acetaldehído, el glutaraldehído, el glioxal, preferentemente el glutaraldehído,

d) se recuperan los principios activos en forma sustancialmente esférica,

- la etapa de reticulación de la proteína se realiza sin etapa de tratamiento térmico,
- caracterizado por que dicha emulsión de la etapa a) comprende además del 0,5 al 3%, preferentemente del 2 al 3% de una sal inorgánica que es el NaH₂PO₄.

65

5 La proteína se puede seleccionar de entre las proteínas vegetales o animales. Por ejemplo, se puede utilizar gelatina, en particular gelatina de piel o de hueso de cerdo, así como gelatina bovina, gelatina de pescado. Las gelatinas de tipo A o B son muy adecuadas, y preferentemente con un valor de Bloom comprendido entre 50 y 300. La proteína también se puede seleccionar de entre la caseína o el caseinato, o también, puede tratarse de proteínas de soja o de maíz.

10 El azúcar se puede seleccionar de entre los polioles, los monosacáridos, los disacáridos, los siropes de glucosa y de fructosa y las maltodextrinas. En particular, se prefieren los gliceroles, los sorbitoles, los maltitoles y xilitol, la fructosa, la glucosa, la lactosa, la maltosa, la xilosa, la sucrosa, la arabinosa, la ribosa y la sacarosa. Aún más preferentemente, se utiliza la fructosa, la glucosa, siropes de glucosa o también sacarosa, tomados solos o en mezcla.

15 La sal inorgánica es el sodio dihidrógeno fosfato (NaH_2PO_4).

En el marco del procedimiento según la invención, se puede utilizar cualquier principio activo que puede disolverse o dispersarse en un aceite alimenticio. Por aceite alimenticio, se entiende tanto los aceites alimenticios vegetales como animales. Se prefieren particularmente el aceite de cacahuete, de girasol, de colza, de maíz, de soja, de palma o sus derivados ésteres metílicos o también el hígado de bacalao.

20 Los principios activos liposolubles pueden seleccionarse en particular entre:

- 25 - las vitaminas tales como la vitamina A, E, D y en particular la vitamina D3, K y en particular la vitamina K3, así como
- los derivados de estas vitaminas tales como sus ésteres, y en particular los ésteres de vitaminas A como el acetato de vitamina A, el propionato de vitamina A o el palmitato de vitamina A, o también los ésteres de vitaminas E como el acetato de tocoferilo,
- 30 - los carotenoides tales como el beta-caroteno, el licopeno, la bixina, la zeaxantina, la citranaxantina, la astaxantina, la cantaxantina, la luteína, la capsantina, la criptoxantina, el ácido beta-apo-8'carotenoico, y sus ésteres, el beta-apo-8'carotenal, el beta-apo-12'-carotenal,
- 35 - los ácidos grasos poliinsaturados tales como los omegas 3 y omegas 6.

De manera ventajosa, se utilizan unas vitaminas puestas en solución en un aceite alimenticio o bien unas provitaminas. Las vitaminas pueden ser unas vitaminas puras de origen natural o sintético. Se prefieren sobre todo las vitaminas en forma oleosa, en particular la vitamina E y la vitamina A.

40 Entre los carotenoides, se prefiere el beta-caroteno, el licopeno, la luteína, la zeaxantina, la cantaxantina y la astaxantina.

45 Cuando los principios activos liposolubles son sensibles a la oxidación, lo cual es frecuentemente el caso en el campo técnico de la nutrición animal, es particularmente ventajoso añadir por lo menos un antioxidante en la emulsión aceite en agua de la etapa a). El agente antioxidante puede seleccionarse de entre el tertibutil 3 hidroxil-4 anisol (BHA), el ditertibutil-5, hidroxil-4-tolueno (BHT), el etoxi-6dihidroxil-1,2,4-trimetil-2,2,4-quinoleína (etoxiquinina), el tertibutil-2 dihidroxil-1,4 benceno o también el tocoferol, el ácido cítrico o el ácido fítico y sus sales de metales alcalinos, o también el ácido etilendiamina tetraacético (EDTA).

50 Además, la emulsión aceite en agua de la etapa a) del procedimiento según la invención puede comprender unos humectantes tales como unos polietilenglicoles, el sorbitol o el glicerol o un emulsionante tal como la lecitina.

55 Asimismo, unos espesantes tales como la goma arábiga, la goma guar, unos alginatos o algunos almidones modificados pueden ser añadidos a la emulsión aceite en agua de la etapa a) con el fin de ajustar la viscosidad de ésta.

La preparación de la emulsión aceite en agua de la etapa a) del procedimiento según la invención se puede realizar de la manera siguiente:

- 60 i. En un primer mezclador, se disuelven la o las proteínas en agua caliente a una temperatura comprendida entre 45°C y 70°C, preferentemente entre 45°C y 55°C, más preferentemente a 50°C, y esto bajo agitación, por ejemplo a una velocidad de 2 a 3 m/s y durante por lo menos 20 minutos.
- 65 ii. Se añaden en esta primera mezcla el o los azúcares, la o las sales inorgánicas y el o los principios activos liposolubles en forma oleosa, y eventualmente unos antioxidantes, así como por lo menos uno de los constituyentes detallados anteriormente, tales como los seleccionados de entre los humectantes, los

emulsionantes, los espesantes. La temperatura se mantiene siempre a una temperatura comprendida entre 45°C y 70°C, preferentemente entre 45°C y 55°C, más preferentemente a 50°C. La mezcla se mantiene agitada durante la adición de estos diferentes constituyentes, por ejemplo a una velocidad de 2 a 3 m/s. Con el fin de que la mezcla sea totalmente homogénea, la agitación se mantiene por lo menos diez minutos.

5 Otra alternativa a la preparación de la emulsión aceite en agua puede consistir en disolver en un primer mezclador el o los azúcares en agua caliente a una temperatura comprendida entre 45°C y 70°C, preferentemente entre 45°C y 55°C, más preferentemente a 50°C, después en añadir la o las proteínas, y esto bajo agitación y con el fin de
10 obtener una mezcla homogénea. Después, los otros constituyentes que son la o las sales inorgánicas, el o los principios activos, y los constituyentes opcionales se añaden sucesivamente a la mezcla en este primer mezclador.

Además, de manera muy ventajosa, previamente a la etapa a), antes de añadir los principios activos en el primer mezclador, se disuelven en un segundo mezclador los principios activos en un aceite alimenticio tal como el aceite
15 de cacahuete, de girasol, de colza, de maíz, de soja, de palma o también de hígado de bacalao. Y después se añade esta mezcla obtenida en este segundo mezclador al primer mezclador.

Esta pre-mezcla en un aceite alimenticio contribuye a mejorar la estabilidad de los principios activos durante la realización de las etapas del procedimiento según la invención, después durante el almacenamiento del producto
20 obtenido al final de dicho procedimiento. En efecto, el aceite alimenticio se presenta inicialmente en forma líquida. Llegará a solidificarse durante el procedimiento según la invención y se encontrará en forma sólida al final de dicho procedimiento, y esto recubriendo dichos principios activos; lo cual tendrá la ventaja de protegerlos durante el almacenamiento.

La etapa b) del procedimiento según la invención es una etapa que determina la forma de las partículas de principios activos que se obtendrán al final de dicho procedimiento. Una forma particular muy ventajosa
25 corresponde a una forma la más esférica posible y de tamaño adecuado, a saber que puede estar comprendido entre 50 y 630 µm. La elección del tamaño de las partículas puede depender en particular del campo de aplicación de los principios activos considerado.

30 Así, la etapa b) del procedimiento según la invención se realiza de manera adecuada en función del tamaño particular deseado del producto obtenido al final del procedimiento.

La emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) se puede dispersar durante la etapa b) del procedimiento según la invención en aire por atomización, por ejemplo dentro de una torre de atomización a través de unas
35 boquillas o unas turbinas. Ventajosamente, la temperatura de entrada de aire es de aproximadamente 150°C, y la emulsión se atomiza a una temperatura del orden de 60°C.

En un modo de realización muy ventajoso de la invención, la emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) se dispersa durante la etapa b) del procedimiento según la invención en un aceite alimenticio con el fin de
40 obtener una "doble emulsión" a saber una emulsión (aceite en agua) en aceite. Puede tratarse de un aceite seleccionado de entre el aceite de cacahuete, de girasol, de colza, de maíz, de soja, de palma, o sus derivados ésteres metílicos o también de hígado de bacalao.

En la etapa c) del procedimiento según la invención, el agente de reticulación de la proteína se puede seleccionar de entre el acetaldehído, el glutaraldehído, el glioxal. Se utiliza preferentemente el glutaraldehído. Además, el
45 agente de reticulación se puede utilizar en estado puro o, preferentemente, en solución acuosa según una concentración comprendida entre el 5 y el 25%. El agente de reticulación reacciona con los grupos aminados de la proteína formando unos enlaces iminas. Por ejemplo, el glutaraldehído puede reaccionar con los grupos aminados de la gelatina formando unos enlaces iminas. Así, el glutaraldehído se transforma insertándose en la red
50 de gelatina.

Si la emulsión aceite en agua se ha atomizado en la etapa b) del procedimiento según la invención, la adición de por lo menos un agente de reticulación de la etapa c) se puede realizar en un lecho fluidizado a una temperatura
55 comprendida entre 55°C y 65°C, preferentemente a 60°C.

Si la emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) se ha dispersado durante la etapa b) del procedimiento según la invención en un aceite alimenticio con el fin de obtener una doble emulsión, entonces la etapa c) del
60 procedimiento según la invención puede consistir en disminuir la temperatura de la mezcla (o dicho de otra manera de la doble emulsión) obtenida al final de la etapa b) a una temperatura de enfriamiento que es inferior a la temperatura de transición de fase de la proteína, con el fin de solidificar las gotitas de principios activos en el aceite alimenticio y por lo tanto obtener una dispersión de granulados de principios activos húmedos (a saber que comprenden entre el 40 y el 60% de agua) en el aceite alimenticio al cual se añade a esta temperatura de enfriamiento el agente de reticulación de la proteína.

65 Por ejemplo, cuando la proteína utilizada en la etapa a) es gelatina, la temperatura disminuye a una temperatura comprendida entre 12°C y 18°C.

Si la etapa b) del procedimiento según la invención ha consistido en una atomización, la mayor parte del agua de la emulsión se ha evaporado durante esta etapa b), por eso la etapa d) del procedimiento según la invención puede consistir en un secado sobre lecho fluidizado a una temperatura comprendida entre 55°C y 65°C, preferentemente a 60°C con el fin de acabar la evaporación del agua, y recuperar de esta manera un polvo de principios activos.

Si la etapa b) del procedimiento según la invención ha consistido en la preparación de una doble emulsión, entonces la etapa d) de recuperación de los principios activos puede consistir en las etapas sucesivas siguientes:

- se escurren los granulados de principios activos así obtenidos al final de la etapa c),
- eventualmente, se absorben dichos granulados de principios activos sobre un agente anti-aglomerante tal como la sílice, estearato de magnesio o almidón, maltodextrina o fécula de maíz,
- se secan dichos granulados de principios activos en un lecho fluidizado a una temperatura comprendida entre 55°C y 65°C, preferentemente a 60°C,

y eso con el fin de recuperar unas partículas de principios activos.

Se utiliza preferentemente la sílice como agente anti-aglomerante.

Ventajosamente, el tamaño de las partículas recuperadas al final de la etapa d) está comprendido entre 50 y 630 µm.

Las partículas de principios activos así obtenidas al final del procedimiento de preparación según la invención tienen un contenido en agua en peso comprendido entre el 1 y el 5%.

Las partículas de principios activos obtenidas según el procedimiento según la invención presentan una insolubilidad en agua caliente a 60°C.

Se debe observar que el conjunto de las etapas del procedimiento de preparación de partículas de principios activos según la invención se puede realizar según un procedimiento continuo, por ejemplo con la ayuda de reactores en cascada cuyo llenado se realiza por desbordamiento del reactor aguas arriba hacia el reactor aguas abajo o por un procedimiento discontinuo. Resulta evidente que un procedimiento continuo presenta unas ventajas económicas notables.

La invención se refiere asimismo a unas partículas de principios activos liposolubles, en particular farmacéuticas y/o alimenticias, susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según la presente invención.

Otro objeto de la invención es una pre-mezcla, en particular una pre-mezcla agresiva que comprende unas partículas de principios activos liposolubles según la presente invención.

La pre-mezcla agresiva puede comprender además de las vitaminas unos constituyentes tales como los seleccionados de entre el sulfato de cobre, el carbonato de calcio, el sulfato de cobalto, el sulfato de hierro, el carbonato de hierro, el yodato de calcio, el óxido verde de manganeso, el óxido de zinc, unos derivados de selenio.

La invención se refiere asimismo a unos alimentos o forrajes que contienen unas partículas de principios activos liposolubles según la invención.

La invención se refiere asimismo a una composición alimenticia que comprende unas partículas de principios activos liposolubles susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento de preparación según la presente invención. Puede tratarse de complementos alimenticios, que comprenden por ejemplo unas vitaminas, y que están destinados a complementar las aportaciones diarias necesarias para el buen funcionamiento del organismo.

La figura 1 representa un histograma que expresa el porcentaje de recuperación del acetato de vitamina A respectivamente a 14 y 28 días de los ensayos nº 1 a 11.

La figura 2 representa un histograma que expresa el porcentaje de recuperación del propionato de vitamina A respectivamente a 14 y 28 días de los ensayos nº 12 a 14.

Parte experimental

Evaluación de la estabilidad de partículas preparadas según el procedimiento según la invención en una pre-mezcla, denominada "pre-mezcla agresiva":

En el ámbito de esta parte experimental, el principio activo "ensayado" fue:

- el acetato de vitamina A (parte I), y después
- el propionato de vitamina A (parte II),

5 a saber, unos compuestos sensibles a las condiciones de procedimiento industriales descritas anteriormente, así como en mezcla en una pre-mezcla agresiva.

Se debe observar que, en las mezclas descritas anteriormente, unas vitaminas pertenecen a unos constituyentes de las composiciones. En efecto, no es necesario preparar según el procedimiento según la invención todas las
10 vitaminas que entran en la composición de una pre-mezcla, en particular las que no son demasiado sensibles a condiciones extremas, y esto con el fin de limitar el coste de producción de la pre-mezcla.

I – Principio activo ensayado: Acetato de vitamina A:

15 A- Preparación del principio activo acetato de vitamina A:

Para todos los ensayos 1 a 11, en un mezclador, se ha disuelto en agua, a 50°C, bajo agitación a una velocidad de 2 a 3 m/s, gelatina, durante aproximadamente 20 minutos.

20 Se ha añadido entonces en este primer mezclador, todavía bajo agitación a 2 a 3 m/s, un azúcar, acetato de vitamina A, ditertiobutil-5, hidroxil-4-tolueno (BHT).

Además, se ha añadido NaH₂PO₄, solamente para los ensayos nº 4 a 11

25 La temperatura del mezclador se mantenía siempre a 50°C, y esto hasta la obtención de una mezcla homogénea.

En esta mezcla homogénea así obtenida, el agua representaba en peso aproximadamente el 50% de dicha mezcla.

30 La emulsión obtenida en los ensayos 1 a 11 se dispersó después en el éster metílico de aceite de colza.

Después, para los ensayos 1 a 10, se disminuyó la temperatura del mezclador a una temperatura comprendida entre 12°C y 18°C, y se añadió glutaraldehído como agente de reticulación de la proteína. Se han obtenido así unos granulados húmedos de acetato de vitamina A.

35 Después, se han escurrido estos granulados húmedos y se han absorbido sobre sílice, después se secaron en un lecho fluidizado a una temperatura de 60°C. Se recuperaron entonces diez polvos de acetato de vitamina A de ensayos 1 a 10 (o dicho de otra manera unas partículas de acetato de vitamina A de los ensayos 1 a 10).

40 En lo que se refiere al ensayo nº 11, después de que la emulsión obtenida a partir de la mezcla de los constituyentes de este ensayo se dispersara en el éster metílico de aceite de colza, se escurrieron estos granulados húmedos y se absorbieron sobre sílice, después se secaron en un lecho fluidizado a una temperatura de 60°C. Después, se efectuó una reticulación térmica a 100°C. Se obtuvo así un polvo de acetato de vitamina A de este ensayo nº 11.

45 En la tabla 1 siguiente, se resumen la naturaleza y la cantidad de los diferentes constituyentes por los cuales están constituidos los polvos de los ensayos nº 1 a 11 obtenidos de la manera tal como se ha descrito anteriormente. Los porcentajes se expresan en peso con respecto a la composición total.

Se debe observar que se expresa un subtotal que corresponde a la suma de los porcentajes de:

- 50
- principio activo,
 - antioxidante,
 - proteína,
 - azúcar,
 - eventualmente sal inorgánica.
- 55

Los otros constituyentes de estos polvos de los ensayos 1 a 11 son la sílice utilizada durante la absorción, el agua residual después del secado, el aceite utilizado, a saber el éster metílico de aceite de colza, para realizar la doble emulsión. Los porcentajes expresados en peso de estos tres últimos constituyentes son respectivamente del orden del 2, el 3 y el 2%, según los diferentes ensayos. Por ello, se menciona en la tabla 1 “csp % [sílice + agua + éster metílico de aceite de colza]”.

60

Además, como se ha explicado anteriormente en lo que se refiere al agente de reticulación de la proteína, el glutaraldehído reacciona con los grupos aminados de la gelatina formando unos enlaces iminas. Por lo tanto, el glutaraldehído se transforma, y es por eso que no se encuentra este constituyente en la tabla 1, que resume la composición final de las partículas obtenidas al final del procedimiento de preparación.

65

ES 2 736 775 T3

Los ensayos 1 a 3 son unos ensayos comparativos. En efecto, como se ha descrito anteriormente, no se ha añadido NaH_2PO_4 en estos ensayos 1 a 3.

Los ensayos 4 a 10 se realizaron según la presente invención.

5

Por otro lado, a la diferencia de los ensayos 1 a 10, el antioxidante utilizado para el ensayo nº 11 era la etoxiquina.

El ensayo nº 11 es también un ensayo comparativo con respecto a la presente invención, puesto que se ha utilizado para este ensayo una reticulación térmica de la proteína, a diferencia de los ensayos 1 a 10, para los cuales se ha procedido a una reticulación química de la proteína (a saber mediante la adición de glutaraldehído).

10

Tabla 1: Porcentaje de los diferentes constituyentes en función del ensayo.

N° ensayo	% constituyentes	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9	N° 10	N° 11
Principio activo	Acetato de vitamina A	38,5	39,0	37,7	38,3	38,3	36,5	38,3	39,2	38,3	37,2	37,2
Antioxidante	BHT	10,0	20,5	28,3	17,8	17,8	17	18,5	18,3	22,6	23,1	4
Proteína	Gelatina 140 BI	21,7	0	0	0	0	0	0	21,9	0	23,3	35,1
	Gelatina 220 BI	0	0	0	0	18,5	17,6	18,5	0	0	0	0
	Gelatina 300 BI	0	19,5	17,9	18,5	0	0	0	0	17,9	0	0
Azúcar	Sirope de glucosa	23,5	14,7	9,9	14,0	14	13,3	14	9,3	10	0	0
	Meliosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8,1
Sal inorgánica	NaH ₂ PO ₄	0	0	0	5,2	5,2	4,9	5,2	4,8	5	5	5
	Sub-total	93,7	93,7	93,8	93,8	93,8	94,3	94,5	93,5	93,8	93,6	94,4
Total		csp % [sílice + agua + éster metílico de aceite de colza]										

Todos los polvos de los ensayos 1 a 11 se mezclaron después en una pre-mezcla denominada "agresiva" a 6000 u.i./g de acetato de vitamina A que se preparó tal como se detalla a continuación.

B. Preparación de una pre-mezcla "oligoporc":

5 Una pre-mezcla denominada "oligoporc" a saber destinada a la nutrición porcina, se ha preparado mezclando juntos los constituyentes siguientes (los porcentajes indicados representan los porcentajes en peso con respecto a la composición total de la pre-mezcla "oligoporc"):

- 10
- sulfato de cobalto: 0,39%;
 - sulfato de cobre: 10%;
 - sulfato de hierro: 12,5%;
 - carbonato de hierro: 20%
- 15
- yodato de calcio: 0,15%;
 - óxido verde de manganeso: 10,7%;
 - óxido de zinc: 24,9%;
 - un derivado de selenio (nombre comercial: SELENIPHOS): 0,60%;
 - csp % de carbonato de calcio.

20 C- Preparación de un complejo:

Se ha preparado una mezcla de principios activos, denominada a continuación "compleja" de la manera siguiente (las cantidades se expresan en g):

25 Los constituyentes siguientes se han mezclado juntos:

- vitamina D3 a 500 u.i./g: 0,400 g
- vitamina E a 50%: 3,840 g
- vitamina B1: 0,128 g

30

- vitamina B2: 0,384 g
- pantotenato de calcio: 0,960 g
- vitamina K3 a 96%: 0,128 g
- vitamina B6: 0,128 g
- vitamina B12 a 0,1%: 1,280 g

35

- niacina: 1,920 g
- vitamina B9: 0,064 g
- carbonato de calcio: 3,750 g
- remoldeado: 1,600 g

40 D- Preparación de una pre-mezcla agresiva a 6000 u.i./g:

Se ha preparado una pre-mezcla agresiva mezclando juntos los constituyentes siguientes (las cantidades se expresan en g):

- 45
- pre-mezcla "oligoporc" (descrita anteriormente): 24,0 g
 - cloruro de colina al 50%: 38,4 g
 - sulfato de cobre: 22,4 g
 - carbonato de calcio: 59,2 g
 - complejo (descrito anteriormente): 14,6 g
- 50

Es decir una mezcla de un peso total de 158,6 g, a la cual se ha añadido 0,95 g de polvo de acetato de vitamina A tal como se ha preparado anteriormente en función de los ensayos 1 a 11.

55 Con el fin de demostrar las buenas propiedades de estabilidad de un polvo de acetato de vitamina A preparado según el procedimiento según la invención (ensayos 4 a 10), el porcentaje de recuperación de este acetato de vitamina A se ha medido al cabo de 14 y 28 días, y se ha comparado con el medido para un polvo de acetato de vitamina A no preparado según la invención (ensayos 1 a 3 y 11).

60 Para efectuar estas mediciones del porcentaje de recuperación, los polvos de los ensayos 1 a 11 se colocaron en un recinto, mantenido a una temperatura de 30°C y bajo una humedad relativa del 75%.

Los análisis del contenido en acetato de vitamina A se han realizado después de la extracción, después por análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (CLHP):

- 65
- cromatógrafo isocrático equipado con una bomba que puede suministrar 1,2 ml/min.,
 - válvula de inyección de tipo RHEODYNE,

- detector UV,
- columna: Lichrocart 125-4, Lichrosorb Si 60 (5 µm),
- fase móvil: *n*-hexano (99,5%) / 2-propanol (0,05%).

5 Así, cuanto mayor sea el porcentaje del índice de recuperación, más significativo es que el acetato de vitamina A no se ha degradado en la pre-mezcla agresiva. La tabla 2 resume los resultados obtenidos.

10 Tabla 2 que expresa los porcentajes de recuperación del acetato de vitamina A a 14 y 28 días en función de los ensayos 1 a 11.

Porcentaje de recuperación (%)	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11
14 días	56	62	50	90	69	74	62	70	81	71	70
28 días	24	42	N.D.	67	52	60	48	47	56	57	36

El porcentaje de recuperación del ensayo n° 3 no se ha medido a 28 días.

15 Esta tabla 2 demuestra la buena estabilidad de los polvos de acetato de vitamina A obtenida según el procedimiento de preparación de la invención con respecto a los ensayos comparativos 1 a 3 y 11.

A día 28, el porcentaje de recuperación de los ensayos según la invención es todavía superior al de los ensayos comparativos.

20 La figura 1 representa un histograma que expresa el porcentaje de recuperación del acetato de vitamina A respectivamente a 14 y 28 días de los ensayos n° 1 a 11 que se indican en la tabla 2 anterior.

II- Principio activo ensayado: propionato de vitamina A:

25 E- Preparación del principio activo propionato de vitamina A:

30 El principio activo propionato de vitamina A se ha preparado de la misma manera que el acetato de vitamina A tal como se ha descrito anteriormente. La naturaleza y la cantidad de los diferentes constituyentes de los ensayos n° 12 a 14 se resumen en la tabla 3 siguiente y se expresan en porcentajes en peso con respecto a la composición total.

Tabla 3: Porcentajes de los diferentes constituyentes en función del ensayo.

Constituyente	Ensayo	N° 12	N°13	N°14
Principio activo	Propionato de vitamina A	40,2	39,9	39,9
Antioxidante	BHT	9,8	9,4	10,3
Proteína	Gelatina 140 BI	0	0	21,5
	Gelatina 220 BI	21,7	21,6	0
	Gelatina 300 BI	0	0	0
Azúcar	Sirope de glucosa	23,6	19,1	0
	Meliosa	0	0	19,1
Sal inorgánica	NaH ₂ PO ₄	0	4,9	3
Sub-total		94,9	94,9	93,8
Total		csp % [sílice + agua + éster metílico de aceite de colza]		

35 El ensayo n° 12 es un ensayo comparativo. En efecto, como se ha descrito anteriormente, no se ha añadido NaH₂PO₄ en este ensayo.

Los ensayos n° 13 y 14 se realizaron según la presente invención.

40 Se ha preparado la misma pre-mezcla agresiva que para el acetato de vitamina A. Se ha obtenido por lo tanto una mezcla tal como se ha descrito anteriormente de un peso de 158,6 g a la cual se ha añadido 0,95 g de polvo de propionato de vitamina A tal como se ha preparado anteriormente en función de los ensayos 12 a 14.

45 Para los ensayos 12 a 14, el porcentaje de recuperación del propionato de vitamina A se ha medido según el mismo protocolo que el descrito para los ensayos 1 a 11.

La tabla 4 siguiente resume los resultados obtenidos en lo que se refiere al porcentaje de recuperación del propionato de vitamina A.

Tabla 4 que expresa los porcentaje de recuperación de propionato de vitamina A a 14 y 28 días en función de los ensayos 12 a 14.

Porcentaje de recuperación (%)	N°12	N°13	N°14
14 días	49	72	74
28 días	N.D.	61	46

5 El porcentaje de recuperación del ensayo nº 12 no se ha medido a 28 días.

Se constata un mejor porcentaje de recuperación del propionato de vitamina A a 14 días para los ensayos según la invención que para el ensayo comparativo.

10 La figura 2 representa un histograma que expresa el porcentaje de recuperación del propionato de vitamina A respectivamente a 14 y 28 días de los ensayos nº 12 a 14 y que se indican en la tabla 4 anterior.

Evaluación de la solubilidad de partículas de principios activos obtenidas según el procedimiento según la invención:

15 La solubilidad de los polvos obtenidos (o dicho de otra manera de las partículas de principios activos) en los ensayos nº 1 a 14 se ha ensayado en agua caliente a 90°C.

20 Se ha constatado que los ensayos preparados según la invención son insolubles en agua caliente a 90°C.

El ensayo comparativo nº 11 que se ha preparado por una reticulación térmica, y por lo tanto no química es, por su parte, soluble en agua caliente a 90°C al final de un minuto de inmersión en agua caliente.

25 Así, las partículas preparadas según el procedimiento según la invención demuestran no solamente una buena estabilidad en una pre-mezcla denominada agresiva a 14 y 28 días, sino también una insolubilidad en agua caliente a 90°C, y esto con la diferencia de los productos no reticulados químicamente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de principios activos liposolubles, en particular farmacéuticos y/o alimenticios, en forma de partículas, caracterizado por que dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

a) se prepara una emulsión aceite en agua que comprende en porcentaje en peso con respecto al peso total de dicha emulsión:

- del 8 al 20% de por lo menos una proteína, preferentemente del 10 al 15%,
- del 5 al 15% de por lo menos un azúcar, preferentemente del 8 al 12%,
- del 10 al 22% de por lo menos un principio activo liposoluble en forma oleosa y/o disuelto en un aceite alimenticio, preferentemente del 15 al 20%,
- csp % de agua,

b) se procede a la formación de partículas en forma sustancialmente esférica mediante la dispersión de la emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) en un fluido,

c) se añade por lo menos un agente de reticulación de la proteína a la dispersión obtenida al final de la etapa b), seleccionándose dicho agente de reticulación de entre el acetaldehído, el glutaraldehído, el glioxal, preferentemente el glutaraldehído,

d) se recuperan los principios activos en forma sustancialmente esférica,

la etapa de reticulación de la proteína se realiza sin etapa de tratamiento térmico,

caracterizado por que

dicha emulsión de la etapa a) comprende además del 0,5 al 3%, preferentemente del 2 al 3% de una sal inorgánica que es el NaH_2PO_4 .

2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado por que la por lo menos una proteína se selecciona de entre la gelatina, la caseína o el caseinato, las proteínas de soja o de maíz.

3. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que el por lo menos un azúcar se selecciona de entre los polioles, los monosacáridos, los disacáridos, los siropes de glucosa y de fructosa y las maltodextrinas.

4. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el por lo menos un principio activo se selecciona de entre las vitaminas tales como la vitamina A, E, D, K, los derivados de estas vitaminas tales como sus ésteres, los carotenoides, tales como el beta-caroteno, el licopeno, la bixina, la zeaxantina, la citranaxantina, la astaxantina, la cantaxantina, la luteína, la capsantina, la criptoxantina, el ácido beta-apo-8' carotenico y sus ésteres, el beta-apo-8' carotenal, el beta-apo-12'-carotenal, los ácidos grasos poliinsaturados tales como los omegas 3 y omegas 6.

5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, caracterizado por que el por lo menos un principio activo es el acetato de vitamina A, el propionato de vitamina A, el palmitato de vitamina A, el acetato de tocoferilo.

6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que previamente a la etapa a) de dicho procedimiento, se disuelve por lo menos un principio activo en un aceite alimenticio tal como el aceite de cacahuete, de girasol, de colza, de maíz, de soja, de palma o de hígado de bacalao.

7. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que en la etapa b) de dicho procedimiento, la emulsión aceite en agua se dispersa en un aceite alimenticio, y por que la etapa c) consiste en disminuir la temperatura de la mezcla obtenida al final de la etapa b) a una temperatura de enfriamiento inferior a la temperatura de transición de fase de la proteína de manera que se obtenga una dispersión de granulados de principios activos húmedos en el aceite alimenticio al que se añade a esta temperatura de enfriamiento el agente de reticulación de la proteína.

8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que en la etapa b) de dicho procedimiento, la emulsión aceite en agua obtenida al final de la etapa a) se dispersa en el aire por atomización.

9. Procedimiento de preparación según la reivindicación 7, caracterizado por que la etapa d) de dicho procedimiento consiste en las etapas sucesivas siguientes:

- 5
- se escurren los granulados de principio activos así obtenidos al final de la etapa c),
 - eventualmente, se absorben dichos granulados de principios activos sobre un agente anti-aglomerante,
 - se secan dichos granulados de principios activos en un lecho fluidizado, de manera que se recuperen unas
- 10

10. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el tamaño de las partículas recuperadas al final de la etapa d) está comprendido entre 50 y 630 μm .

15 11. Partículas de principios activos liposolubles, en particular farmacéuticas y/o alimenticias, susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Pre-mezcla, en particular pre-mezcla agresiva, que comprende unas partículas de principios activos liposolubles según la reivindicación 11.

20 13. Alimento o forraje que contiene unas partículas de principios activos liposolubles según la reivindicación 11.

14. Composición alimenticia que comprende unas partículas de principios activos liposolubles según la reivindicación 11.

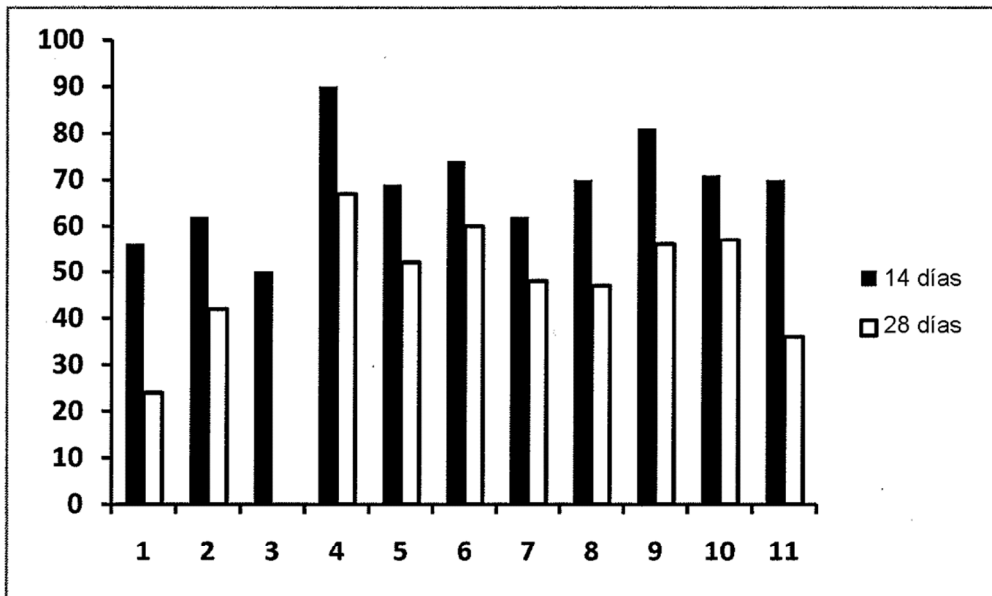


Fig 1

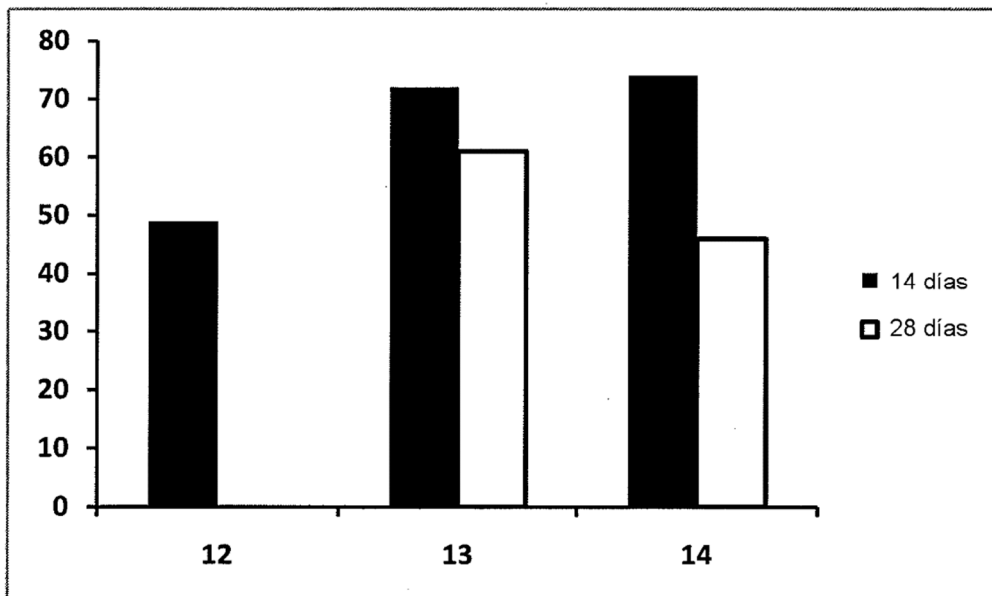


Fig 2