

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 393**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)
A23P 10/30 (2006.01)
A23L 29/281 (2006.01)
A23L 5/44 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2016 PCT/EP2016/052620**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124785**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2016 E 16703761 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3253233**

54 Título: **Microcápsulas que comprenden luteína o éster de luteína**

30 Prioridad:

06.02.2015 EP 15154156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2021

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**MUSAEUS, NINA y
KRYLBO, INGE-LISE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 813 393 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

Microcápsulas que comprenden luteína o éster de luteína

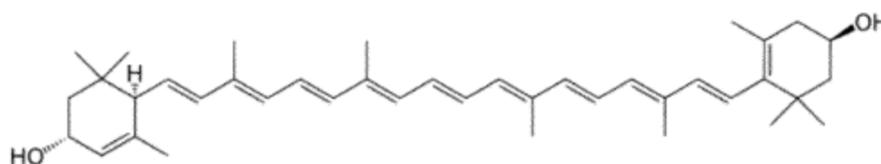
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una microcápsula que comprende luteína o ésteres de luteína como sustancia activa incrustada en una matriz hidrocoloide de gelatina de pescado de floración baja, un procedimiento de preparación de tales microcápsulas así como sus aplicaciones y productos que comprenden tales microcápsulas.

Antecedentes de la invención

10 La luteína es una xantofila y un carotenoide de origen natural que se encuentra en plantas, tales como flores, en particular flores de caléndula y vegetales de hojas verdes. Por ejemplo, la luteína se puede extraer de los pétalos de caléndula, espinaca, col rizada y brócoli. La caléndula es particularmente rica en luteína y se encuentra como ésteres de luteína con ácidos grasos. La luteína se puede usar como pigmento amarillo en todo tipo de composiciones, tal como alimentos funcionales y productos para el cuidado de la salud, y tiene efectos y aplicaciones farmacológicas bien conocidos.

La luteína como luteína libre tiene la estructura química



Los ésteres de luteína típicos que se encuentran en la caléndula son el mono o dipalmitato, y estos ésteres tienen propiedades diferentes de la luteína libre. El peso molecular de la luteína libre es de aproximadamente 569 g/mol, mientras que el peso molecular del dipalmitato es de aproximadamente 1046 g/mol.

20 El punto de fusión de la luteína libre es de aproximadamente 190 °C, mientras que el intervalo de fusión de los ésteres de luteína mixtos de origen natural es de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 °C.

La Solicitud de Patente China 102389108 A divulga polvo de microcápsulas de éster de luteína que comprende cristales de éster de luteína, antioxidantes y agentes emulsionantes tanto para la fase oleosa como para la fase acuosa, relleno, material de pared y aceite, y un procedimiento de preparación de las mismas.

25 El material de relleno aplicado es goma arábiga modificada o almidón modificado. La solicitud reivindica que se necesita un emulsionante tanto soluble en agua como soluble en aceite para producir el polvo de microcápsulas. El uso de emulsionantes en la formulación tiene las desventajas de que el aire quedará atrapado en las partículas de polvo y formará esferas huecas. El aire incluido y la porosidad de las microcápsulas conducen a la degradación química de la luteína o el éster de luteína. El uso de emulsionantes tiene además la desventaja de que la preparación es más cara y requiere más tiempo de producción porque los emulsionantes se deben mezclar completamente con los otros ingredientes en la fase acuosa y oleosa, respectivamente. Además, aumenta la lista de ingredientes en la formulación en polvo.

35 El documento EP 1 794 238 B1 divulga un polvo seco que contiene carotenoides que comprende uno o más carotenoides tales como luteína cristalina obtenible mediante un procedimiento de microencapsulación usando isomalt y un coloide protector tal como almidón modificado como material de encapsulación, en el que la suspensión inicial de carotenoides cristalinos se fundamenta.

El documento EP 1 898 721 B1 divulga una suspensión acuosa que contiene carotenoides que comprende al menos uno o más carotenoides tales como luteína cristalina, almidón modificado y sacarosa, en la que la suspensión inicial de carotenoides cristalinos se fundamenta.

40 El documento WO2014/154788 divulga una composición en polvo que comprende partículas de luteína y maltodextrina como material de matriz.

El documento US 2003/148099 divulga microcápsulas que tienen un contenido de carotenoides del 10 al 50 % en peso y un recubrimiento protector, tal como un recubrimiento de gelatina de pescado de alta floración que tiene una fuerza de floración 180-220.

45 El documento EP 1 105 099 divulga una composición en partículas que comprende una sustancia activa y un coloide protector de gelatina de pescado que tiene una fuerza de floración superior a floración 100, preferiblemente superior a floración 200.

El documento EP 1 938 807 divulga microcápsulas que comprenden una sustancia activa, tal como luteína, en una matriz de gelatina no especificada que también comprende un agente pulverizador.

El documento US 5 780 056 divulga una microcápsula de estructura de múltiples núcleos que comprende partículas de carotenoides incrustadas en una matriz que comprende gelatina de al menos 100.

- 5 El documento US 2206/165990 divulga una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga; la microcápsula comprende una cubierta primaria y una cubierta exterior.

El objeto principal de la presente invención es proporcionar productos mejorados en base a luteína o concentrados de éster de luteína y gelatina de pescado que tengan una etiqueta más limpia y menos ingredientes. Tendrán o crearán en el producto final una impresión de color más intensa y duradera y serán más estables y menos sensibles a la oxidación en comparación con los productos de última generación. Deberán presentar una superficie, estando dicha superficie más adaptada para la compresión que las superficies de productos de la técnica anterior. Presentarán una mayor estabilidad química y una composición más natural. Se producirán de una forma más sencilla y rentable.

10 Otro objeto es proporcionar productos mejorados en base a luteína o concentrados de éster de luteína y gelatina de pescado que se puedan usar en comprimidos, lácteos, tales como productos lácteos y bebidas con alta estabilidad debido a la adecuada encapsulación de la luteína y/o éster de luteína y con propiedades mejoradas de barrera al oxígeno.

También es un objeto proporcionar productos con buenas propiedades colorantes.

Otro objeto más es proporcionar un procedimiento rentable para producir tales productos.

Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a una microcápsula que comprende al menos una sustancia activa seleccionada de luteína y ésteres de luteína, incrustada en una matriz que comprende gelatina de pescado de floración baja que tiene una fuerza de floración 100 o menos y opcionalmente uno o más de otros componentes de la matriz, en el que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es desde 0,5 al 25 % del peso total de la microcápsula, y cuya microcápsula no comprende ningún emulsionante agregado.

25 En particular, la microcápsula no comprende ningún emulsionante en fase oleosa agregado.

Se ha descubierto sorprendentemente que la microcápsula de la invención se puede proporcionar sin ningún agente dispersante o emulsionante agregado además de la gelatina de pescado. De acuerdo con lo anterior, la gelatina de pescado es el único agente con propiedades dispersantes presente en la microcápsula. Tradicionalmente, y según la técnica anterior, también se incluye un emulsionante clásico en una microcápsula para asegurar un tamaño de partícula suficientemente pequeño, y un tamaño de partícula pequeño es importante para la apariencia y el color del producto final que comprende las microcápsulas, tales como lácteos y bebidas. La ausencia de cualquier emulsionante clásico agregado tiene también la ventaja en comparación con las microcápsulas de la técnica anterior que comprenden luteína y ésteres de luteína de que se evita la formación de espuma durante la preparación. La formación de espuma durante la preparación dará lugar a la inclusión de aire en las microcápsulas, lo que reducirá la estabilidad química de la luteína o el éster de luteína en el producto final. Finalmente, un producto sin ningún emulsionante agregado proporciona la ventaja de una etiqueta más limpia.

La presente invención en otro aspecto se refiere a un procedimiento de preparación de una microcápsula según la invención, procedimiento que comprende las etapas de

- fundir o disolver luteína o concentrado (s) de éster de luteína,
- 40 • proporcionar una solución acuosa de gelatina de pescado, preferiblemente gelatina de pescado de floración baja, y opcionalmente otros componentes de la matriz,
- mezclar dicha solución acuosa y dicho (s) luteína o concentrado (s) éster de luteína fundidos o disueltos,
- homogeneizar la preparación resultante sin la adición de un emulsionante,
- 45 • dividir finamente y secar la mezcla obtenida de este modo para preparar una masa de partículas que contienen cada una luteína o éster (es) de luteína incrustados en dicha gelatina de pescado, preferiblemente gelatina de pescado de floración baja.

En una realización, la invención se refiere a la microcápsula según la invención obtenible según el procedimiento de la invención.

50 En un tercer aspecto la invención se refiere a productos que comprenden la microcápsula de la invención, en particular lácteos, bebidas y comprimidos.

Definiciones

En el contexto de la presente invención, se pretende que los siguientes términos comprendan lo siguiente, a menos que se defina en otra parte de la descripción.

5 El concentrado de éster de luteína es una oleoresina de color marrón anaranjado oscuro o un polvo granular que tiene un intervalo de fusión de aproximadamente 50-80 °C. Por lo general, comprende 70-85 % de éster de luteína, lo que corresponde a aproximadamente la mitad de la cantidad de luteína libre. Se puede disolver o fundir en aceite.

10 El concentrado de éster de luteína cumple con la especificación EFSA (European Food Safety Authority) para luteína (Directiva 2008/128/EC (E 161b)). El principal colorante de la luteína consiste en carotenoides de los cuales la luteína y sus ésteres grasos representan la mayor parte. También están presentes en el concentrado cantidades variables de otros carotenos y ésteres de xantofila, tales como el éster de zeaxantina. La luteína puede contener grasas, aceites y ceras de origen natural en el material vegetal. El concentrado de éster de luteína contiene mín. 60 % de ésteres carotenoides totales.

15 La gelatina de pescado se define en este contexto como un hidrocoloide protector con propiedades dispersantes. En el contexto de la presente invención no se debe entender como un emulsionante clásico (surfactante) de acuerdo con la definición siguiente.

Las gelatinas de pescado de floración baja, floración media y floración alta son gelatinas que tienen una fuerza de menos de aproximadamente floración 120 (floración baja), entre floración 120 y 200 (floración media) o una fuerza de más de aproximadamente floración 200 (floración alta).

20 La gelatina de pescado de floración baja en particular significa una gelatina de pescado que tiene una fuerza de floración 100 o menos, más preferiblemente floración 80 o menos, más preferiblemente desde floración cero a 80, aún más preferida de floración cero a floración 50.

25 En una realización más preferida, la gelatina de pescado de floración baja significa una gelatina de pescado que tiene una fuerza de aproximadamente floración 50 o menos, preferiblemente de aproximadamente floración 30 o menos, más preferiblemente de aproximadamente floración 20 o menos y más preferida de aproximadamente floración 10 o menos.

Una realización preferida particular de gelatina de pescado de floración baja comprende una gelatina de pescado que tiene una resistencia de floración cero.

30 Un emulsionante se define como una sustancia con una cabeza hidrófila y una cola hidrófoba. Los emulsionantes se pueden dividir en emulsionantes no iónicos, aniónicos y catiónicos. Dependiendo del valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo), los emulsionantes pueden ser solubles en aceite (valores bajos de HLB) o solubles en agua (valores altos de HLB). La adición de ambos tipos a una emulsión a menudo funciona sinérgicamente. Los emulsionantes típicos permitidos en productos alimenticios comprenden ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, lecitinas, palmitato de ascorbilo y estearato de ascorbilo.

35 Dispersar significa mezclar una fase (la fase continua) con una segunda fase (la fase dispersa) donde las dos fases no son miscibles para preparar una dispersión. La naturaleza de cada fase puede ser líquida, sólida o gaseosa.

Homogeneizar significa tratar una dispersión para reducir el tamaño de las gotitas/partículas de la fase dispersa.

Floración es una prueba para medir la fuerza de un gel de gelatina. La prueba determina el peso (en gramos) necesario por una sonda (normalmente con un diámetro de 0,5 pulgadas) para desviar la superficie del gel 4 mm sin romperlo. El resultado se expresa en floración (grados).

40 Morfología significa la forma y estructura de un objeto físico, en el contexto de esta invención la forma y estructura de una microcápsula.

La intensidad del color (valor de $E^{0,1\%_{1\text{cm}}}$) se define en este documento como la absorción de una dispersión acuosa al 1 % de un polvo seco de luteína o éster de luteína al 10 % medida en una cubeta de 1 cm a la longitud de onda del máximo de absorción.

45 La estabilidad de los comprimidos significa la estabilidad química de la luteína o el éster de luteína agregados como un polvo microencapsulado a los comprimidos de minerales multivitamínicos almacenados en condiciones controladas y seguidos a lo largo del tiempo.

Figuras:

50 El aspecto y la morfología de la superficie de las microcápsulas de la invención en comparación con las microcápsulas FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade de Kemin Health, L.C. se ilustran en la figura 1 y la figura 2, en las que:

La figura 1 muestra una imagen fotográfica de la morfología superficial de una microcápsula de la invención (imagen izquierda) y de la microcápsula de luteína disponible comercialmente FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade de Kemin Health, LC (imagen derecha), obteniéndose ambas imágenes fotográficas mediante microscopía electrónica de barrido.

5 La figura 2 muestra los espectros de absorción UV/Vis de microcápsulas de éster de luteína producidas según el ejemplo 4 de la invención y de microcápsulas FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade después de la respectiva redispersión en agua. La concentración en la dispersión acuosa es de 5 ppm de luteína o éster de luteína.

10 La figura 3 muestra los datos de estabilidad del comprimido de productos de éster de luteína producidos según la invención y producidos con microcápsulas FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade de Kemin Health L.C. Los comprimidos multivitamínicos se almacenaron a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH, respectivamente, en recipientes sellados de polietileno de alta densidad (recipientes de HDPE).

Descripción detallada de la invención

15 En una realización de la microcápsula de la invención el contenido de dicha al menos una sustancia activa, calculado como luteína libre, es del 1 al 20 % del peso total de la microcápsula, preferiblemente del 3 al 15 % más preferiblemente del 4 al 13 %, por ejemplo del 5 al 10 % del peso total de la microcápsula.

En una segunda realización de la microcápsula de la invención, comprende al menos un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste esencialmente en o que comprende t-butilhidroxitolueno (BHT), t-butilhidroxianisol (BHA), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, EDTA o sus sales, tocoferoles, TBHQ, etoxicina, galato de propilo y extractos de hierbas, i.a. extracto de romero u orégano.

20 En una tercera realización de la microcápsula, comprende al menos un plastificante, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste esencialmente en o que comprende carbohidratos y alcoholes de carbohidratos, ejemplos de los cuales son sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, azúcar invertido, jarabe de glucosa, sorbitol, manitol, trehalosa, tagatosa, pululano, rafilosa (oligofructosa), dextrina, maltodextrina, glicerina y mezclas de los mismos.

25 En una cuarta realización de la invención, la microcápsula comprende gelatina de pescado de floración baja que tiene una fuerza de floración 30 o menos preferiblemente de floración 20 o menos y más preferiblemente de floración 10 o menos.

30 En una quinta realización, la microcápsula comprende éster (es) de luteína como sustancia activa. En comparación con los productos de la técnica anterior que comprenden microcápsulas de luteína libre, esta microcápsula tiene la ventaja adicional de que el (los) éster (es) de luteína es la forma de origen natural de la luteína. La producción de luteína libre a partir de un extracto de caléndula requiere saponificación en condiciones difíciles. Esta etapa de procesamiento se evita cuando se usan éster (es) de luteína en la microcápsula.

En una sexta realización, la microcápsula se prepara a partir de una emulsión de luteína o concentrados de éster de luteína fundidos o disueltos en una solución acuosa de la gelatina de pescado en ausencia de un emulsionante, en la que dicho (s) concentrado (s) de luteína o éster de luteína se funde o disuelve opcionalmente en un aceite comestible.

35 En una séptima realización de la microcápsula de la invención, las gotitas de luteína/éster de luteína tienen un tamaño promedio $D[4;3]$ determinado por difracción de Fraunhofer de 0,02 a 100 μm , preferiblemente de 0,05 a 50 μm , más preferiblemente de 0,1 a 5 μm o 0,2 a 1,5 μm ; y en particular de 0,1 a 0,5 μm . El término $D[4;3]$ se explica en la introducción a los ejemplos.

En una octava realización, la microcápsula se prepara a partir de éster de luteína no cristalino.

40 La microcápsula puede contener además aditivos convencionales, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste esencialmente en o que comprende agentes antiaglomerantes, por ejemplo, fosfato tricálcico y silicatos, i.a. dióxido de silicio y silicato de aluminio y sodio.

45 La división y secado de la mezcla de la preparación de aceite en agua para producir una masa de partículas se puede realizar de cualquier forma convencional, tal como enfriamiento por pulverización, enfriamiento por pulverización modificado, secado por pulverización, secado por pulverización modificado o secado de láminas y trituración, véase por ejemplo, el documento WO 91/06292 A1.

50 En una realización del procedimiento de la invención, la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína se funden o disuelven en aceite comestible, tal como aceite vegetal, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste esencialmente en o que comprende aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite MCT, aceite de palma o aceite de palma hidrogenado. Fundir o disolver la luteína o el éster de luteína en un aceite facilita la dispersión y homogeneización y reduce la temperatura que se va a aplicar.

El procedimiento de la invención puede comprender en una segunda realización una etapa adicional de homogeneización, tal como homogeneización a alta presión.

En una tercera realización del procedimiento de la invención, la solución acuosa de gelatina de pescado, preferiblemente gelatina de pescado de floración baja, se agrega a la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína fundidos o disueltos antes de la homogeneización. Agregar la fase acuosa a la fase oleosa minimiza la pérdida física de luteína o éster de luteína.

- 5 En una cuarta realización del procedimiento, la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína fundidos o disueltos se agregan a la solución acuosa de gelatina de pescado, preferiblemente gelatina de pescado de floración baja, antes de la homogeneización.

- 10 En una quinta realización del procedimiento, la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína se agregan a la solución acuosa de gelatina de pescado, preferiblemente gelatina de pescado de floración baja, y se funden durante el calentamiento antes de la homogeneización. Esto se prefiere si la luteína o el éster de luteína no se funden o disuelven en aceite antes de la homogeneización porque es un procedimiento más simple y se minimiza la pérdida física.

- 15 En una sexta realización del procedimiento de la invención la homogeneización continúa hasta que las gotitas de luteína/éster de luteína tienen un tamaño promedio $D[4;3]$ determinado por difracción de Fraunhofer desde 0,02 a 100 μm , preferiblemente de 0,05 a 50 μm , más preferiblemente de 0,1 a 5 μm o de 0,2 a 1,5 μm ; y en particular desde 0,1 a 0,5 μm . El término $D[4;3]$ se explica en la introducción a los ejemplos.

- 20 En una séptima realización del procedimiento, el (los) concentrado (s) de éster de luteína se funde o se disuelve. El éster de luteína tiene un punto de fusión más bajo que la luteína libre, lo que hace posible, en esta realización de la invención, fundir o disolver el éster de luteína a presión atmosférica y utilizarlo directamente en el procedimiento. Este procedimiento incluye condiciones menos duras y, por lo tanto, es más rentable que el procedimiento que usa luteína libre.

La fusión de la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína es rentable ya que se puede economizar el uso de disolvente. Esto es válido en particular para los ésteres de luteína que tienen un punto de fusión más bajo en comparación con la luteína libre y, de este modo, solo necesitan una pequeña energía de calentamiento para fundirse.

- 25 La presente invención también se refiere a un producto que comprende microcápsulas de la invención o microcápsulas producidas según la invención. Ejemplos de tales productos son un comprimido, una bebida, un lácteo, un alimento, un suplemento alimenticio, un producto farmacéutico o veterinario, un pienso o suplemento de pienso, un producto para el cuidado personal o un producto doméstico.

Ejemplos

- 30 Determinación del contenido de éster de luteína y luteína libre

- El contenido de éster de luteína y luteína libre en las microcápsulas se determina de la siguiente manera: La luteína o el éster de luteína se libera de las microcápsulas en condiciones alcalinas suaves usando alcalasa y calor. La luteína o éster de luteína se extrae mediante etanol y éter dietílico en una proporción de 2: 5 y se disuelve una alícuota de esta extracción en un volumen conocido de etanol. La absorbancia de UV/Vis se mide a una longitud de onda específica y la concentración se calcula a partir de un coeficiente de extinción conocido mediante la ecuación de Lambert-Beers. Cuando se usa la absorbancia en λ (máx.) = Aprox. 446 nm, el contenido de éster de luteína en microcápsulas que contienen éster de luteína se puede calcular usando el coeficiente de extinción $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 1373$. El contenido correspondiente de luteína libre se puede calcular a partir de la misma medida usando el coeficiente de extinción $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 2550$. Para microcápsulas que contienen luteína libre, se usa el coeficiente de extinción $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 2550$ para calcular el contenido de luteína libre.
- 35
- 40

Medición del tamaño de las partículas (tamaño de las gotas de aceite)

- La homogeneización se realiza en un equipo de homogeneización convencional. La homogeneización tiene lugar hasta que las gotitas de aceite tienen el tamaño promedio deseado $D[4;3]$ determinado por difracción de Fraunhofer. El término $D[4;3]$ se refiere al diámetro promedio ponderado por volumen (véase Operators Guide, Malvern Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., 1998/1999, UK, Chapter 6, page 6.3).
- 45

Evaluación de la morfología de las partículas

Se prepararon imágenes de micrografías electrónicas de barrido con un aumento de 150 x para evaluar la morfología de la superficie de las microcápsulas.

Medición de la intensidad del color

- 50 Se dispersa una cantidad adecuada de la formulación en agua en un baño de agua a 60-65 °C, durante 10 minutos, seguido de tratamiento en un baño ultrasónico durante 5 minutos. La dispersión resultante se diluye hasta una concentración final de 5 ppm de éster de luteína y se mide su espectro de absorción UV/Vis de 200-700 nm en una cubeta de cuarzo frente a agua como blanco. A partir del espectro UV/Vis resultante, se determina la absorbancia a la

longitud de onda máxima, $A_{m\acute{a}x}$. La intensidad del color ($E^{0,1\%}_{1cm}$) se calcula de la siguiente manera: $E^{0,1\%}_{1cm} = (A_{m\acute{a}x} * \text{factor de diluci3n} * 0,1/(\text{peso de la muestra en gramos} * \text{concentraci3n de 3ster de lute3na en el producto en porcentaje}))$. La intensidad del color ($E^{0,1\%}_{1cm}$) tambi3n se puede calcular a partir del espectro UV/Vis de 5 ppm multiplicando la absorci3n en la longitud de onda de absorci3n máxima por 200.

5 Medici3n de la estabilidad del comprimido

Se prepararon comprimidos de minerales multivitamínicos con un contenido de aproximadamente 2 mg de 3ster de lute3na (o 1 mg de lute3na) por comprimido. Los comprimidos se llenaron en recipientes de HDPE sellados con una tapa de alúmina. Algunos recipientes se almacenaron a 40 C/75 % de RH durante 6 meses, algunos recipientes se almacenaron a 25 C/60 % de RH durante 12 meses. El contenido de lute3na/3ster de lute3na en los comprimidos se analiz3 despu3s de 3 y 6 meses para los comprimidos almacenados a 40 C/75 % de RH y despu3s de 6 y 12 meses para los comprimidos almacenados a 25 C/60 % de RH. La lute3na/3ster de lute3na restante del valor inicial se calcul3 en cada punto de tiempo.

Ejemplo 1

En el recipiente A se disolvieron 400 g de floraci3n baja en seco, preferiblemente de floraci3n cero, gelatina de pescado, 400 g de sacarosa y 25 g de ascorbato de sodio en 600 g de agua a 65 C, durante la agitaci3n. En el recipiente B se fundieron 250 g de concentrado de 3ster de lute3na junto con 62,5 g de aceite de girasol y 17,9 g de tocoferoles mixtos (concentrado al 70 %) a 60-90 C. La fase aceitosa del recipiente B se agreg3 a la fase acuosa del recipiente A durante la agitaci3n seguida de homogeneizaci3n hasta que las gotitas de 3ster de lute3na ten3an un tamaño de partícula promedio $D[4;3]$ de menos de 1,0 μm . La viscosidad se ajust3 con agua y la dispersi3n se pulveriz3 en almid3n de ma3z nativo que conten3a di3xido de silicio como agente de flujo. Las partículas formadas se secaron al aire a 40-150 C hasta que el contenido de agua en el polvo fue inferior al 5 %.

El polvo seco resultante ten3a un contenido de 11,9 % de 3steres de lute3na correspondiente a un 6,4 % de lute3na libre determinado por espectroscop3a UV/Vis. La intensidad del color ($E^{0,1\%}_{1cm}$) del producto fue 91.

Ejemplo 2

En el recipiente A se disolvieron 400 g de floraci3n baja en seco, preferiblemente de floraci3n cero, gelatina de pescado, 400 g de sacarosa y 25 g de ascorbato de sodio en 600 g de agua a 65 C, durante la agitaci3n. En el recipiente B se fundieron 250 g de concentrado de 3ster de lute3na junto con 62,5 g de aceite de girasol y 17,9 g de tocoferoles mezclados (concentrado al 70 %) a 60-90 C. La fase oleosa del recipiente B se agreg3 a la fase acuosa en el recipiente A durante la agitaci3n seguida de homogeneizaci3n hasta que las gotitas de 3ster de lute3na ten3an un tamaño promedio de partícula $D[4;3]$ de menos de 1,0 μm . La viscosidad se ajust3 con agua y la dispersi3n se pulveriz3 en almid3n de ma3z nativo que conten3a di3xido de silicio como agente de flujo. Las partículas formadas se secaron al aire a 40-150 C hasta que el contenido de agua en el polvo fue inferior al 5 %.

El polvo seco resultante ten3a un contenido de 12,4 % de 3steres de lute3na correspondiente a 6,68 % de lute3na libre determinado por espectroscop3a UV/Vis. La intensidad del color ($E^{0,1\%}_{1cm}$) del producto fue 78.

35 **Ejemplo 3**

Se disolvieron 400 g de floraci3n baja en seco, preferiblemente de floraci3n cero, gelatina de pescado, 400 g de sacarosa y 25 g de ascorbato de sodio en 600 g de agua a 65 C, durante la agitaci3n. Se agregaron 250 g de concentrado de 3ster de lute3na, 62,5 g de aceite de girasol y 17,9 g de tocoferoles mixtos (concentrado al 70 %) durante la agitaci3n seguida de homogeneizaci3n hasta que las gotitas de 3ster de lute3na ten3an un tamaño de partícula promedio $D[4;3]$ de menos de 1,0 μm . La viscosidad se ajust3 con agua y la dispersi3n se pulveriz3 en almid3n de ma3z nativo que conten3a di3xido de silicio como agente de flujo. Las partículas formadas se secaron al aire a 40-150 C hasta que el contenido de agua en el polvo fue inferior al 5 %.

El polvo seco resultante ten3a un contenido de 13,5 % de 3steres de lute3na correspondiente a 7,27 % de lute3na libre determinada por espectroscop3a UV/Vis. La intensidad del color ($E^{0,1\%}_{1cm}$) del producto fue 86.

45 **Ejemplo 4**

En el recipiente A se disolvieron 1060 g de floraci3n baja seca, preferiblemente de floraci3n cero, gelatina de pescado, 1060 g de sacarosa y 62,5 g de ascorbato de sodio en 1500 g de agua a 65 C, durante la agitaci3n. En el recipiente B se fundieron 625 g de concentrado de 3ster de lute3na junto con 62,5 g de aceite de girasol y 44,6 g de d, l- α -tocoferol a 60-90 C. La fase acuosa del recipiente A se agreg3 a la fase oleosa en el recipiente B durante la agitaci3n seguida de homogeneizaci3n hasta que las gotitas de 3ster de lute3na ten3an un tamaño promedio de partícula $D[4;3]$ de menos de 1,0 μm . La viscosidad se ajust3 con agua y la dispersi3n se pulveriz3 en almid3n de ma3z nativo que conten3a di3xido de silicio como agente de flujo. Las partículas formadas se secaron al aire a 40-150 C hasta que el contenido de agua en el polvo fue inferior al 5 %.

El polvo seco resultante tenía un contenido de 11,1 % de ésteres de luteína correspondiente a 5,98 % de luteína libre determinado por espectroscopia UV/Vis. La intensidad del color ($E^{0,1\%_{1cm}}$) del producto fue 91.

Ejemplo 5

5 En el recipiente A se disolvieron 1251 g de floración baja seca, preferiblemente de floración cero, gelatina de pescado, 1251 g de sacarosa y 62,5 g de ascorbato de sodio en 2063 g de agua a 65 °C, durante la agitación. En el recipiente B se fundieron 625 g de concentrado de éster de luteína junto con 62,5 g de aceite de girasol y 44,6 g de tocoferoles mixtos (concentrado al 70 %) a 60-90 °C. La fase acuosa del recipiente A se agregó a la fase oleosa en el recipiente B durante la agitación seguida de homogeneización hasta que las gotitas de éster de luteína tenían un tamaño promedio de partícula D[4;3] de menos de 1,0 µm. La viscosidad se ajustó con agua y la dispersión se pulverizó en almidón de maíz nativo que contenía fosfato tricálcico como agente de flujo. Las partículas formadas se secaron al aire a 40-150 °C hasta que el contenido de agua en el polvo fue inferior al 5 %.

El polvo seco resultante tenía un contenido de 10,8 % de ésteres de luteína correspondiente a 5,82 % de luteína libre determinado por espectroscopia UV/Vis. La intensidad del color ($E^{0,1\%_{1cm}}$) del producto fue 81.

15 Se ensayó la estabilidad de las microcápsulas preparadas según los ejemplos en leche y bebidas y se ensayó la estabilidad química del éster de luteína en comprimidos minerales multivitamínicos como se muestra en el preámbulo de los ejemplos e infra después del ejemplo comparativo.

Ejemplo comparativo

20 Las propiedades de los productos de la invención que tienen una diana de éster de luteína al 10 % y preparados según los ejemplos 1 y 4 se compararon con un producto de luteína al 10 % disponible comercialmente de Kemin Health L.C. comercializado como FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade™.

Los resultados comparativos para microcápsulas y microcápsulas redispersas se muestran en las figuras 1 y 2.

25 La figura 1 muestra imágenes de micrografía electrónica de barrido (SEM) de la superficie de las microcápsulas según la invención (izquierda) y de microcápsulas FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade (derecha). Se puede ver claramente que la morfología superficial de las microcápsulas es diferente para los dos tipos de microcápsulas. Una fina capa de almidón insoluble cubre las microcápsulas de la invención y tienen una estructura rugosa en comparación con las microcápsulas FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade, que son más suaves. Tales microcápsulas de estructura rugosa de la invención están más adaptadas para la compresión en comprimidos, ya que su compresibilidad es mayor en comparación con las microcápsulas FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade lisas.

30 La figura 2 muestra los espectros de absorción de UV/Vis de microcápsulas redispersas en una concentración de 5 ppm de luteína o éster de luteína. La curva negra superior es el espectro de absorción de las microcápsulas redispersas del ejemplo 4 de la invención, la curva gris inferior es el espectro de absorción de las microcápsulas FloraGLO 10 % VG redispersas de Kemin Health LC. La intensidad del color de las microcápsulas redispersas se puede calcular multiplicando la absorción a la longitud de onda máxima por 200. Puede verse que la absorción es mucho mayor para las microcápsulas de la invención en comparación con las microcápsulas FloraGLO® Lutein 10 % VG TabGrade. Esto significa que la intensidad del color de las microcápsulas redispersas de la invención es mucho mayor que la del producto redisperso comparativo de Kemin Health L.C.

Ejemplo 6

Preparación de comprimidos

40 La estabilidad química de las microcápsulas de éster de luteína se ensayó mediante comprimidos minerales multivitamínicos con un contenido de aproximadamente 2 mg de éster de luteína por comprimido. Los comprimidos se empaquetaron en recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) cuyas tapas se sellaron con papel de aluminio termosellado. Algunos comprimidos se almacenaron a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 6 meses, algunos comprimidos se almacenaron a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 12 meses. El contenido de éster de luteína se analizó en cada caso después del almacenamiento durante 3 y 6 meses a 40 °C/75 % de RH y después de 6 y 12 meses a 26 °C/60 % de RH Los resultados fueron los que se muestran en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1A: Datos de estabilidad del comprimido, almacenamiento a 40 °C/75 % de RH

Ej	T = 0 % restante	3 meses % restante	6 meses % restante
1	100	95	93
4	100	104	95

(continuación)

Ej	T = 0 % restante	3 meses % restante	6 meses % restante
Ejemplo comparativo (FloraGLO® 10 % VG TabGrade)	100	81	78

Tabla 1B: Datos de estabilidad del comprimido, almacenamiento a 25 °C/60 % de RH

Ej	T = 0 % restante	6 meses % restante	12 meses % restante
1	100	92	87
4	100	97	91
Ejemplo comparativo (FloraGLO® 10 % VG TabGrade)	100	69	54

5 La figura 3 muestra gráficamente la estabilidad química en comprimidos minerales multivitamínicos, como se indica en las tablas 1A y 1B, de microcápsulas según los ejemplos 2 y 4 de la invención y en comparación con comprimidos multivitamínicos de microcápsulas FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade. Los comprimidos se almacenaron en recipientes de HDPE sellados a 40 °C/75 % de RH durante 6 meses (Figura 3A) o a 25 °C/60 % de RH durante 12 meses (Figura 3B). Se puede observar que la estabilidad de comprimidos de las microcápsulas de la invención es mucho mejor que la de comprimidos formados por microcápsulas FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade. Después de 6 meses a 40 °C/75 % de RH, los comprimidos que contienen microcápsulas de la invención han perdido aproximadamente el 5 % de su actividad, mientras que los comprimidos que contienen microcápsulas FloraGLO 10 % VG TabGrade han perdido aproximadamente el 20 % de su actividad. Después de 12 meses a 25 °C/60 % de RH, los comprimidos que contienen microcápsulas de la invención han perdido aproximadamente el 10 % de su actividad mientras que los comprimidos que contienen FloraGLO Lutein 10 % VG TabGrade han perdido aproximadamente el 45 % de su actividad.

Ejemplo 7

Preparación de bebidas

20 Se ensayó la estabilidad de las microcápsulas de éster de luteína en forma de polvo en dos bebidas, un zumo de naranja y una bebida deportiva.

Zumo de naranja:

25 El zumo de naranja se preparó a partir de zumo de naranja concentrado diluido con ácido ascórbico y benzoato de sodio agregados. Se disolvieron en el concentrado microcápsulas de éster de luteína en forma de polvo correspondiente a una concentración final de 30 ppm de luteína. La solución se trató en un homogeneizador de alta presión a 100 bar y se llenó en botellas. Las botellas se almacenaron a temperatura ambiente y a la luz del día durante 1 mes. La estabilidad (formación de anillos) se evaluó visualmente cada semana.

Bebida deportiva:

30 La bebida deportiva se preparó a partir de carboximetilcelulosa, agua y una mezcla de polvo que comprende fosfato de calcio, fosfato de potasio, citrato de sodio, cloruro de sodio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, ácido cítrico, ácido ascórbico y sacarosa. El polvo de éster de luteína correspondiente a una concentración final de 5 ppm de luteína se disolvió en agua y se agregó a la bebida deportiva seguido de pasteurización en 60 segundos de la mezcla. Después de enfriar, las botellas se llenaron y almacenaron durante 1 mes a temperatura ambiente a la luz del día normal. La estabilidad (formación de anillos) se evaluó visualmente cada semana.

35 Los polvos que comprenden microcápsulas preparadas según los ejemplos 4 y 5 se ensayaron en zumo de naranja y bebida deportiva. Después de 1 mes de almacenamiento, ninguna de las muestras mostró formación de anillos en las bebidas, es decir, las muestras tenían suficiente estabilidad en estas aplicaciones.

Ejemplo 8

Preparación de la leche

Se disolvió en leche fría una cantidad de microcápsulas de éster de luteína en forma de polvo correspondiente a una concentración de 30 ppm de luteína. La solución se calentó a 60 °C y se homogeneizó seguido de pasteurización a 95 °C en 10 minutos. La leche se llenó en botellas y se almacenó fría (por debajo de 10 °C) durante 3 semanas. La estabilidad (formación de anillos) se evaluó visualmente cada semana.

- 5 Los polvos que comprenden microcápsulas preparadas según los ejemplos 1-4 se ensayaron en leche. Después de 3 semanas de almacenamiento, ninguna de las muestras mostró formación de anillos en la leche, es decir, las muestras tenían suficiente estabilidad en esta aplicación.

- 10 La invención no se reduce a los ejemplos dados anteriormente, sino que se puede variar de muchas formas. Por ejemplo, en combinación con dicha luteína o ésteres de luteína también se pueden usar los siguientes carotenoides o sus ésteres: zeaxantina, betacaroteno, alfa-caroteno, licopeno, astaxantina, cantaxantina, beta-criptoxantina, citranaxantina y beta-apo-8'-carotenoides.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Microcápsula que comprende al menos una sustancia activa seleccionada de luteína y ésteres de luteína incrustada en una matriz que comprende gelatina de pescado de floración baja que tiene una fuerza de floración 100 o menos y opcionalmente uno o más componentes de la matriz, en la que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es del 0,5 al 25 % del peso total de la microcápsula, y cuya microcápsula no contiene ningún emulsionante agregado.
2. Microcápsula según la reivindicación 1, en la que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es del 1 al 20 % del peso total de la microcápsula.
- 10 3. Microcápsula según las reivindicaciones 1 y 2, en la que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es del 3 al 15 % del peso total de la microcápsula.
4. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es del 4 al 13 % del peso total de la microcápsula.
5. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido de dicha al menos una sustancia activa calculada como luteína libre es del 5 al 10 % del peso total de la microcápsula.
- 15 6. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende además al menos un antioxidante y/o plastificante.
7. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha gelatina de pescado de floración baja es una gelatina de pescado que tiene una fuerza de floración 80 o menos, tal como floración 50 o menos, preferiblemente floración 30 o menos, más preferiblemente floración 20 o menos, incluso más preferiblemente floración 10 o menos, más preferiblemente floración cero.
- 20 8. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 preparada a partir de una emulsión de luteína o concentrado de éster de luteína fundidos o disueltos en una solución acuosa de dicha gelatina de pescado de floración baja en ausencia de un emulsionante, en la que dicha luteína o concentrado (s) de éster de luteína opcionalmente se funde (n) o se disuelve (n) en un aceite comestible.
- 25 9. Microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha gelatina de pescado de floración baja es el único agente con propiedades dispersantes presente en la microcápsula.
10. Un procedimiento de preparación de una microcápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, procedimiento que comprende las etapas de
- fundir o disolver la luteína o el (los) concentrado (s) de éster de luteína,
- 30 • proporcionar una solución acuosa de dicha gelatina de pescado de floración baja y dichos opcionalmente otros componentes de la matriz,
- mezclar dicha solución acuosa y dicho (s) luteína o concentrado (s) de éster de luteína fundidos o disueltos,
 - homogeneizar la preparación resultante sin la adición de un emulsionante,
- 35 • dividir finamente y secar la mezcla obtenida de este modo para preparar una masa de partículas que contienen cada una luteína o éster (es) de luteína incrustados en dicha gelatina de pescado de floración baja.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el (los) concentrado (s) de éster de luteína se funde (n) o disuelve (n) en aceite comestible, seleccionado del grupo de aceites vegetales, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de triglicéridos de cadena media, aceite de palma o aceite de palma hidrogenado.
- 40 12. Procedimiento según las reivindicaciones 10 u 11, en el que dicha solución acuosa de gelatina de pescado de floración baja se agrega a dicho (s) luteína o concentrado (s) de éster de luteína fundidos o disueltos antes de la homogeneización, o en el que dicho (s) luteína o concentrado (s) de éster de luteína fundidos o disueltos se agregan a dicha solución acuosa de gelatina de pescado de floración baja antes de la homogeneización.
- 45 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 que comprende una etapa adicional de homogeneización.
14. Microcápsula según la reivindicación 1 obtenible mediante un procedimiento que comprende las etapas de
- fundir o disolver luteína o concentrado (s) de éster de luteína,
 - proporcionar una solución acuosa de dicha gelatina de pescado de floración baja y dichos opcionalmente otros componentes de la matriz,

- mezclar dicha solución acuosa y dichos luteína o concentrado (s) de éster de luteína fundido (s) o disuelto (s),
- homogeneizar la preparación resultante sin la adición de un emulsionante,
- dividir finamente y secar la mezcla obtenida de este modo para preparar una masa de partículas que contienen cada una luteína o éster (es) de luteína incrustados en dicha gelatina de pescado de floración baja.

5 15. Un producto que comprende microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 14 o microcápsulas producidas según cualquiera de las reivindicaciones 10-13.

16. Producto según la reivindicación 15, que es un comprimido, un alimento, un suplemento alimenticio, una bebida, un lácteo, un producto farmacéutico o veterinario, un pienso o suplemento de pienso, un producto para el cuidado personal o un producto doméstico.

10 17. Producto según la reivindicación 15 o 16, dicho producto que se selecciona entre comprimidos, lácteos o bebidas y comprendiendo microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o microcápsulas producidas según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en las que dicha gelatina de pescado es gelatina de pescado de floración baja que tenga preferiblemente una fuerza de floración 30 o menos.

Figura 1:

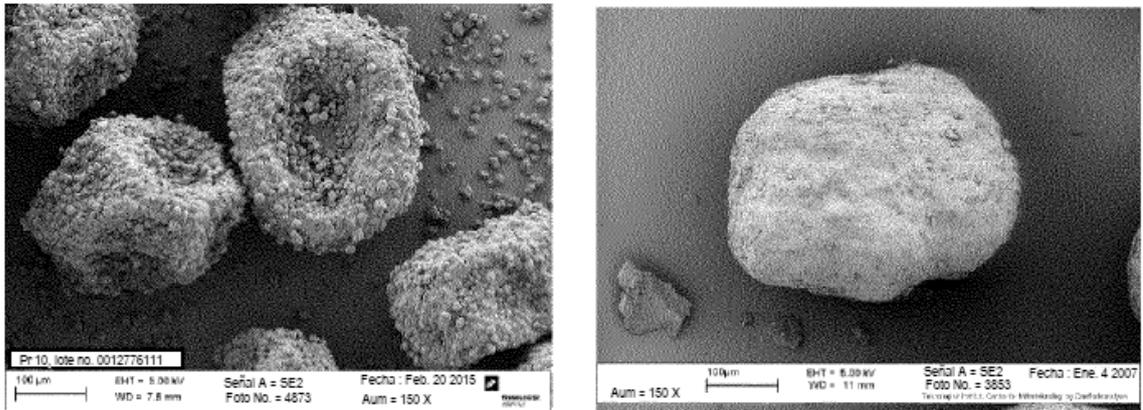


Fig. 2:

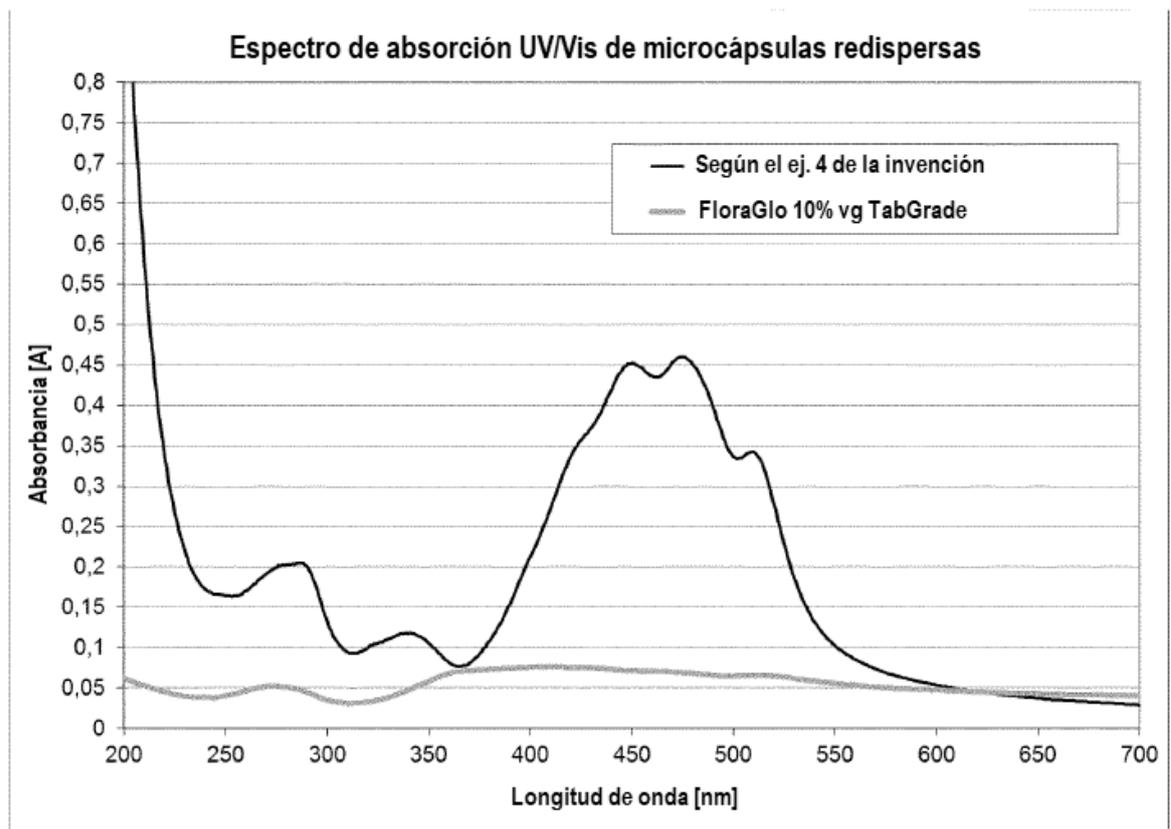


Fig. 3A:

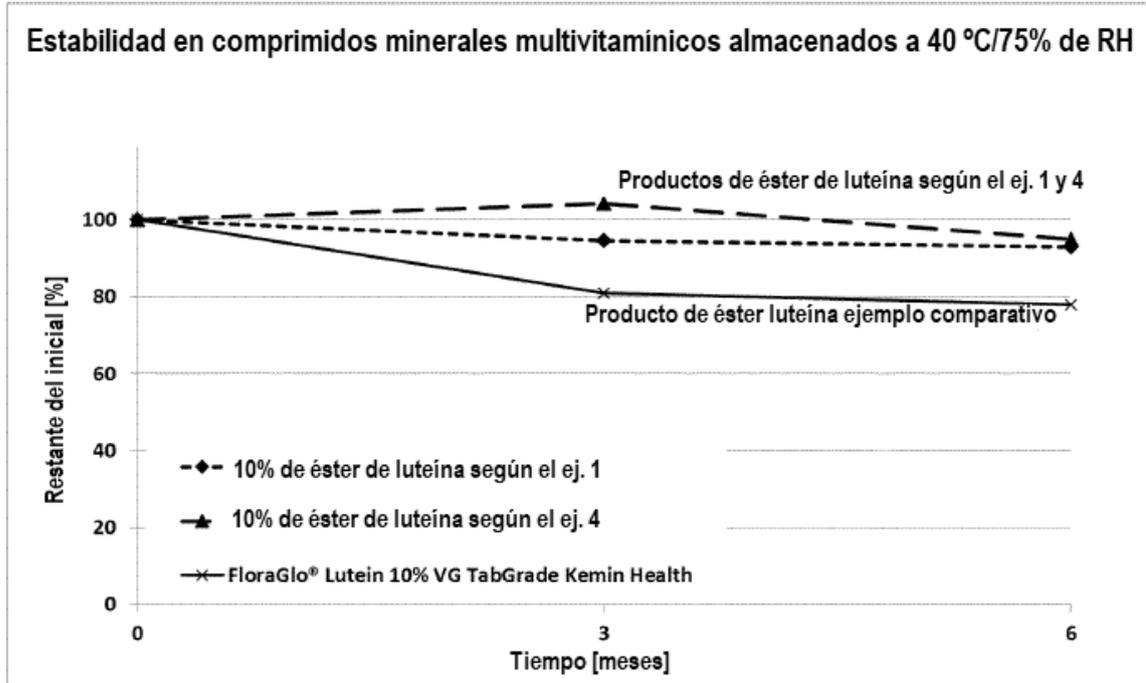


Fig. 3B:

